

ACTUALIZACIÓN EN **MEDICINA MATERNOFETAL**

Contenido teórico
del curso intensivo
en medicina materno-fetal
2021

4ª Edición



Francesc Figueras • Eduard Gratacós
M^a Dolores Gómez-Roig
Josep María Martínez Crespo • Montse Palacio

Fetal I + D EDUCATION

En colaboración con BCNatal, Centro de Medicina Materno-fetal y Neonatal.
Hospital Clínic y Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona.

ACTUALIZACIÓN EN

MEDICINA MATERNOFETAL

Contenido teórico del curso intensivo
en medicina maternofoetal 2021

4ª Edición

Francesc Figueras • Eduard Gratacós
Mª Dolores Gómez-Roig
Josep María Martínez Crespo • Montse Palacio

Fetal I + D EDUCATION

En colaboración con BCNatal, Centro de Medicina Maternofoetal y Neonatal.
Hospital Clinic y Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona.

EDITORES

Francesc Figueras
M^a Dolores Gómez-Roig
Eduard Gratacós
Josep Maria Martínez
Crespo Montse Palacio

AUTORES DEL LIBRO

Mar Bennasar Sans
David Boada Díaz
Virginia Borobio Florian
Toni Borrell Vilaseca
Marta Camacho Sánchez
Teresa Cobo Cobo
Fatima Crispi Brillas
Elisenda Eixarch Roca
Lorena Fernández Blanco
Silvia Ferrero Martínez
Francesc Figueras Retuerta
Olga Gómez Rincón
Lola Gómez Roig
Ana Gonce Mellgren
Eduard Gratacós Solsona
Laia Grau Company
Sandra Hernández Aguado
Ana Herranz Barbero
Miriam Illa Armengol
Marta Larroya Solà
Marta López Rojano
Eda Marimón García
Josep M^a Martínez Crespo
Judith Martínez Egea
Narcís Masoller Casas
Isabel Matas Barceló
Edurne Mazarico Gallego
Eva Meler Barrabés
Elena Monterde Puente
Clara Murillo Bravo
Montse Palacio Riera
Ana Peguero Yus
Miriam Pérez Cruz
Júlia Ponce Vilà

Bienvenido Puerto Navarro
Laura Ribera Torres
Claudia Rueda Ricarte
Joan Sabria Bachs
Laura Salazar Rios
M^a Dolors Salvia Rogés

CORRECCIÓN OROTIPOGRÁFICA Y PORTADA

[Lector Cero](#)

ISBN: 978-84-09-28090-2

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

SUMARIO

MEDICINA MATERNA

1. DEFECTOS DE CRECIMIENTO FETAL
2. PREECLAMPSIA
3. INFECCIÓN PERINATAL POR CITOMEGALOVIRUS
4. INFECCIÓN PERINATAL POR TOXOPLASMA
5. INFECCIONES PERINATALES EMERGENTES: SÍFILIS, CHAGAS, HEPATITIS B
6. INFECCIONES PERINATALES EMERGENTES: COVID19
7. RIESGO DE PREMATURIDAD
8. AMENAZA DE PARTO PREMATURO
9. ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
10. ATENCIÓN AL PARTO DEL PREMATURO
11. PATOLOGÍA DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO
12. CONTROL DE BIENESTAR FETAL ANTEPARTO
13. FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN
14. CESÁREA ANTERIOR
15. CONTROL DE BIENESTAR FETAL INTRAPARTO
16. HEMORRAGIA POSPARTO

MEDICINA FETAL

17. TÉCNICAS DE CRIBADO CONVENCIONAL
18. AVANCES EN DIAGNÓSTICO PRENATAL: TEST NO INVASIVOS Y ARRAYS GENÉTICOS
19. ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA FETAL
20. GESTACIÓN MÚLTIPLE
21. CARDIOLOGÍA FETAL
22. NEUROLOGÍA FETAL
23. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA TORÁCICA
24. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DE LA PARED ABDOMINAL
25. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA UROLÓGICA

26. TERAPIA PRENATAL DE LA ESPINA BÍFIDA



DEFECTOS DE CRECIMIENTO FETAL

1. DEFECTOS DE CRECIMIENTO FETAL

Eva Meler, Anna Peguero, Edurne Mazarico, Judit Martínez, David Boada, Marta Larroya, Francesc Figueras

1. INTRODUCCIÓN

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial esperado de crecimiento. En la práctica clínica, el diagnóstico de feto «pequeño» para edad gestacional (PEG) se lleva a cabo generalmente en base a un peso fetal estimado (PFE) por debajo de un umbral, siendo el más común el percentil 10 de las referencias poblacionales para dicha edad gestacional.

Esta definición englobaría un 40 % de fetos con un riesgo potencialmente evitable de malos resultados perinatales, un 40 % de fetos constitucionalmente pequeños y un 20 % de fetos intrínsecamente pequeños por una anomalía genética o por otras causas, como la exposición a tóxicos¹.

No obstante, es probable que esta definición carezca de suficiente sensibilidad teniendo en cuenta que no detecta los casos de restricción de crecimiento que no se encuentran por debajo del percentil 10 pero tienen una curva longitudinal de crecimiento descendente o en meseta.

La detección de estos fetos pequeños es clínicamente relevante porque, como hemos mencionado, un subgrupo de ellos se asocia con un peor resultado perinatal. La detección de estos casos con mayor riesgo permite un control más intensivo y una planificación del momento óptimo de finalización, especialmente en aquellos casos en edades gestacionales precoces donde hay que contraponer el riesgo derivado de la prematuridad al riesgo de muerte intraútero o de una morbilidad neonatal elevada.

La valoración del estado hemodinámico fetal mediante estudio Doppler y el uso de registro cardiotocográfico (RCTG) —siendo el RCTG computerizado el más óptimo— pueden ayudarnos a la prevención de la muerte fetal intrauterina, la lesión cerebral perinatal producida por un estado de hipoxia crónica y el sufrimiento fetal severo intraparto².

Además, la evidencia acumulada en los últimos veinte años, ha demostrado de forma consistente que nacer pequeño tiene importantes implicaciones para la calidad de la salud en la edad adulta, como un mayor riesgo de obesidad y enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Series basadas en el estudio de grandes poblaciones demuestran que la identificación prenatal de los fetos con bajo peso conlleva una reducción de los resultados perinatales adversos y muerte fetal^{3,4}. Sin embargo, la mayoría de los PEG pasan desapercibidos hasta el nacimiento, incluso en aquellos casos en los que se realiza una ecografía de cribado en el tercer trimestre, ya que presenta un rendimiento en su detección inferior al 50 %^{5,6}.

Por otra parte, la mayoría de los casos de muerte fetal evitables se relacionan con la falta de detección prenatal de los fetos PEG⁷. Con el fin de mejorar las estrategias de detección es importante un conocimiento de la fisiopatología, los factores de riesgo y las diferentes expresiones clínicas de esta entidad.

Otro punto relevante es que, a pesar de la publicación reciente de guías clínicas internacionales⁸, sigue existiendo una variabilidad en el manejo del feto con bajo peso, tanto a nivel del seguimiento como de la edad gestacional recomendada para la finalización de la gestación, tanto en las formas de inicio temprano como tardío. La variabilidad en el manejo clínico es parcialmente explicada por la falta de comparabilidad entre los estudios debido a la inclusión de múltiples definiciones de feto pequeño y la ausencia de una completa exploración Doppler en gran parte de ellos.

Finalmente, a pesar de la publicación reciente de guías internacionales basadas en la opinión de los expertos que pretenden

homogeneizar el diagnóstico y manejo en estos casos, existe todavía una falta de recomendaciones claras en la literatura médica sobre el momento óptimo de finalización, integrando los parámetros más aceptados de manejo y los riesgos del parto en los diferentes períodos de la gestación.

Esta revisión analiza la evidencia actual y sugiere un enfoque sistemático para el manejo del CIR, que implica la identificación correcta del CIR versus PEG y un protocolo de seguimiento basado en una valoración integral de los casos con el fin de reducir la variabilidad del manejo clínico.

2. DISTINCIÓN ENTRE «CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO» (CIR) Y «CONSTITUCIONALMENTE PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL» (PEG)

Clásicamente, se considera un feto pequeño para su edad gestacional cuando su PFE o su circunferencia abdominal (CA) se encuentran por debajo del percentil 10 en las curvas de crecimiento de referencia⁸.

Bajo esta definición encontramos una población heterogénea de fetos que se pueden agrupar en varios fenotipos:

1. Los fetos patológicos, el grupo más minoritario, que incluye aquellos fetos con malformaciones congénitas (incluyendo cromosomopatías) o infecciones. Se debe sospechar una causa genética ante un diagnóstico precoz y severo o en presencia de otros marcadores como huesos cortos, microcefalia o malformaciones, y ofrecer un estudio genético si es posible. Siempre y cuando esté disponible, ofreceremos cariotipo molecular⁹, ya que tiene un rendimiento incrementado del 3-10 % respecto al cariotipo convencional¹⁰. La infección por citomegalovirus también puede causar un retraso en el crecimiento uterino y deberá descartarse en caso de malformaciones u otros marcadores sugestivos¹¹.

Con un PFE o una CA inferior al percentil 10 y sin otra sospecha de anomalía estructural, se encuentran otros dos grupos de fetos

pequeños:

2. Los que no consiguen alcanzar su potencial de crecimiento predeterminado genéticamente por una insuficiencia placentaria, que son considerados como «verdaderos» fetos con un crecimiento intrauterino restringido (CIR).

3. Y, finalmente, el grupo más numeroso, que incluye los fetos pequeños para su edad gestacional (PEG) de origen constitucional.

Los fetos CIR presentan mayor riesgo de deterioro fetal intraútero, muerte fetal y, en general, peor resultado perinatal en comparación con los fetos que crecen normalmente y con los PEG.

En general, el CIR se asocia con signos Doppler que sugieren la presencia de redistribución hemodinámica como reflejo de la adaptación a la hipoxia fetal y signos histológicos y bioquímicos de enfermedad placentaria, así como también una mayor asociación a preeclampsia.

En cambio, el subgrupo de fetos PEG no presenta los cambios hemodinámicos descritos anteriormente ni signos de insuficiencia placentaria, y presentan resultados perinatales similares a los de los fetos de crecimiento normal.

Desde un punto de vista clínico, la distinción entre CIR y PEG es relevante debido a la correlación con el resultado perinatal, lo que condicionará el momento de la finalización. Existe un amplio consenso en que es razonable el parto de forma electiva en el CIR en aquellas gestaciones a término, o antes si se observan signos de deterioro fetal. Por el contrario, los fetos PEG se asocian con un resultado perinatal similar al de la gestación de bajo riesgo y por lo general se considera que la finalización electiva de la gestación antes de término no ofrece ningún beneficio. Aunque los conceptos para definir CIR y PEG pueden ser claros, la distinción de «verdadero CIR» en la práctica clínica puede ser un reto.

¿Cómo identificar los fetos con mayor riesgo de mal resultado perinatal?

Las alteraciones del estudio Doppler que reflejan la adaptación del feto al aumento de la resistencia de la placenta o hipoxia son herramientas útiles para la diferenciación entre estas dos formas de presentación clínica. No obstante, en muchos casos, especialmente en aquellos de presentación tardía (definida como más allá de las 32 semanas), estas diferencias pueden ser más sutiles.

Existe una amplia evidencia de que el Doppler de la arteria umbilical (AU) refleja correctamente la insuficiencia placentaria que aparece de forma precoz en la gestación. Según el consenso de expertos realizado mediante el método Delphi en 2016¹², antes de las 32 semanas de gestación el Doppler de la AU alterado de forma severa (definido como un flujo diastólico ausente o reverso) es por sí mismo diagnóstico de CIR, así como también lo es una AU pulsátil (por encima del percentil 95) asociada a un defecto del crecimiento fetal (PFE o CA inferior al percentil 10). Estos criterios han sido refirmados en las guías más recientes⁸.

En el caso de los fetos CIR de aparición tardía la evaluación de la AU es menos útil, ya que este parámetro no se encuentra alterado en la mayoría de los casos. Menos del 3 % de los fetos CIR tardíos presentaron un Doppler de la AU alterado, en un estudio longitudinal en 171 fetos¹³. En un reciente estudio observacional, en más de mil fetos pequeños de inicio tardío, el Doppler de la AU alterado se objetivó en el 6.7 % de los casos en el momento del diagnóstico. De aquellos fetos que llegaron a las 37 semanas, solo un 5.3 % presentaban una AU patológica. Podemos decir que la progresión de este vaso en los CIR tardíos es marginal¹⁴.

La vasodilatación de la arteria cerebral media (ACM) — identificada como la reducción del índice de pulsatilidad del vaso— se produce como respuesta hemodinámica a la hipoxia fetal, redistribuyendo el gasto cardíaco y priorizando la irrigación cerebral, de las arterias coronarias y las glándulas suprarrenales¹⁵. Entre un 15 y 20 % de los fetos pequeños a término con un Doppler de la AU normal tienen reducida la impedancia del flujo sanguíneo en la ACM, asociándose este signo a un peor resultado perinatal^{16,17} y peor

neurodesarrollo a corto y media plazo^{18,19}. El ratio cerebroplacentario (RCP) —que combina el índice de pulsatilidad de la ACM y el de la AU— es más sensible a la hipoxia que sus componentes individuales²⁰.

Recientemente, Meler E *et al.*¹⁴ observaron un RCP alterado en el 22.3 % de los fetos con alto riesgo de resultados perinatales adversos frente a un 8.3 % en el caso de la ACM alterada. En la literatura se reporta una sensibilidad y especificidad de hasta el 93 y 76 %, respectivamente, en la predicción de muerte perinatal en fetos pequeños²¹ y, comparado con la alteración de otros parámetros Doppler, el RCP es el que más se asocia a cesárea urgente por un registro cardiotocográfico alterado²². También se ha evidenciado un deterioro significativo de este parámetro entre la semana 37 y la última determinación antes del parto¹³, con entre 1.5-2 veces más valores de RCP y ACM alterados antes del parto. Estos hallazgos sugieren que estos parámetros Doppler podrían capturar mejor el deterioro placentario y es por ese motivo por el que se utiliza para identificar al feto CIR cuando tenemos un feto con un bajo peso por encima de las 32 semanas.

El uso del Doppler de las arterias uterinas (AUt) para el diagnóstico de CIR es controvertido. Las guías más recientes^{8,12} consideran el Doppler uterino como uno de los criterios diagnósticos del CIR precoz pero no del CIR tardío. No obstante, estudios observacionales han evidenciado la asociación entre el CIR de aparición tardía y una mayor frecuencia de signos placentarios como la malperfusión materna^{23,24} y el envejecimiento placentario²⁵, y un incremento de riesgo de eventos adversos perinatales independientemente del peso fetal y del Doppler cerebral^{16,26,27}. También se ha visto mayor riesgo de redistribución hemodinámica y acontecimientos perinatales adversos en los CIR tardíos con un Doppler de las AUt alterado al diagnóstico en comparación con lo que presentan unas AUt normales al diagnóstico²⁸. Recientemente también se ha evidenciado una predicción similar a la del RCP de eventos perinatales adversos (ingreso UCI neonatal, cesárea

urgente, acidosis neonatal y muerte perinatal)²⁹. Faltan, pues, estudios que permitan valorar de forma más objetiva el papel del Doppler de las arterias uterinas en el feto con bajo peso.

La velocidad de crecimiento se puede evaluar mediante gráficas de crecimiento longitudinal, evaluando la desviación respecto al ascenso esperado en las gráficas de velocidad de crecimiento poblacionales³⁰ o en la gráfica individualizada de crecimiento³¹. El objetivo es identificar a los fetos que no alcanzarán su potencial de crecimiento y, por lo tanto, están en riesgo de malos resultados. La velocidad de crecimiento reducida —definida como una caída entre ecografías consecutivas de más de 50 percentiles para la CA o el PFE³²— en el tercer trimestre se ha asociado a un mayor riesgo de resultados perinatales adversos^{33,34} y por lo tanto es un criterio más para la identificación de los fetos CIR^{8,12}.

Finalmente, un PFE muy bajo —definido como inferior al percentil 3— tiene mucho mayor riesgo de resultados perinatales adversos (incluyendo muerte intrauterina), independientemente de los parámetros Doppler^{35,36}.

Además, tras 2 años de seguimiento, el estudio DIGITAT concluyó que la restricción de crecimiento severa —definida por un PFE inferior al percentil 2.3— era, junto con el ingreso neonatal, el factor predictivo más importante para presentar problemas del neurodesarrollo a los 2 años de edad³⁷. Con esta evidencia científica, un PFE o CA por debajo del percentil 3, de forma aislada, se establece también como criterio diagnóstico de CIR a cualquier edad gestacional^{8,12}.

Para poder optimizar mejor la valoración del peso y crecimiento fetal, recientemente se han desarrollado modelos customizados basados en la talla, peso, edad, raza y paridad materna y el sexo fetal³². Este tipo de curvas obtienen su máximo rendimiento en poblaciones heterogéneas.

Finalmente, es probable que en el futuro los biomarcadores de sangre materna se incorporen como criterio diagnóstico de CIR, especialmente aquellos que reflejen una disfunción de la placenta. Hasta el momento se han investigado proteínas placentarias, microARN y ARNm (Whigham CA, 2019). Las proteínas con más potencial diagnóstico son el factor de crecimiento placentario (PIGF), el factor soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) y la proteína plasmática A asociada la gestación (PPAP-A)³⁸. La PPAP-A es un marcador de función placentaria en el primer trimestre, pero su valor predictivo es limitado^{39,40}. El factor angiogénico PIGF se ha descrito reducido de forma significativa en aquellos casos de CIR tardíos con lesiones histológicas placentarias sugestivas de malperfusión placentaria⁴¹. Además, el cociente entre factores angiogénicos (sFlt-1/PIGF) se eleva en la mayoría de gestaciones con sospecha de CIR precoz, sobre todo cuando se asocian a preeclampsia⁴², pero su uso combinado con la evaluación ecográfica, en pacientes de bajo riesgo, no permite identificar un número significativo de pacientes en riesgo de desarrollar acontecimientos perinatales adversos⁴³ y, entre los fetos pequeños, predicen un mal resultado perinatal con valores predictivos similares a los del ICP y las AUt, pero sin valor aditivo⁴⁴. Por ello son necesarios más estudios intervencionistas para poder contemplar los biomarcadores como criterio diagnóstico de CIR.

3. DIFERENCIAS ENTRE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL PRECOZ Y TARDÍA

A lo largo de la última década se han descrito dos patrones clínicos de crecimiento intrauterino restringido, que se diferencian primariamente por la edad gestacional de aparición: CIR de inicio precoz y CIR de inicio tardío. Aunque comparten como patogénesis común la existencia de insuficiencia placentaria, ambas formas clínicas presentan diferencias en varios aspectos: el patrón de alteración del estudio Doppler, la velocidad de empeoramiento, el

grado de severidad y resultados perinatales, y la asociación a estados hipertensivos, entre otros^{8,45,46}.

Esta diferenciación tiene un valor relevante para la comparabilidad entre los estudios de investigación y para comprender las diferentes presentaciones de esta entidad. No obstante, no existen diferencias en el manejo clínico según el momento de aparición, como se discute más adelante en este capítulo.

Punto de corte

La edad gestacional de aparición es la variable que más se ha usado para diferenciar ambas formas clínicas, ya que un tipo suele presentarse en edades gestacionales precoces y el otro en semanas próximas al final de la gestación. Sin embargo, no existe todavía un consenso claro sobre cuál es el punto de corte óptimo entre el CIR precoz y el CIR tardío, aunque en la mayoría de casos se aboga por situarlo alrededor de las semanas 32 y 34 de gestación. También se ha considerado que los fetos finalizados a las 37 semanas corresponden a CIR tardíos, aunque no es un parámetro que pueda utilizarse de forma prospectiva⁴⁷.

Es importante remarcar que esta diferenciación es arbitraria debido a que, en la práctica clínica, existe una importante superposición entre los dos tipos, dibujando un espectro continuo en el que la transición de una forma clínica a la otra es extremadamente progresiva⁴⁸.

Diferentes estudios se han realizado en esta línea. En el consenso de expertos Delphi del pasado 2016, el 89 % de los participantes estuvieron de acuerdo en definir el punto de corte en la semana 32¹². Del mismo modo, Savchev *et al.*⁴⁷ observó, utilizando un análisis de árbol de decisión en más de 700 casos, que las diferencias entre ambos patrones se magnificaban en la semana 32, tanto en lo que refiere a mortalidad perinatal (7.1 % versus 0 %; $P < 0.01$), resultados perinatales adversos (13.4 y 4.6 %; $P < 0.01$) y asociación con preeclampsia (35.1 % versus 12.1 %; $P < 0.01$).

Por otro lado, también se han realizado estudios buscando diferencias anatomopatológicas entre ambos subgrupos. En un estudio de cohortes retrospectivo se observó que existían diferencias significativas en lo que se refiere a la malperfusión vascular materna comparando las placentas de recién nacidos con un percentil inferior a 10 con un parto después de la semana 33 de gestación con los nacidos antes de esta semana. La malperfusión placentaria era mucho menos prevalente después de las 33 semanas que antes: para ≥ 2 lesiones, 27.4 % versus 71.6 % ($p < 0.001$) y para ≥ 3 lesiones 3.5 % versus 35.5 % ($p < 0.001$)⁴⁹.

La siguiente tabla resume las definiciones de CIR precoz y tardío en ausencia de anomalías congénitas, basadas en el consenso internacional Delphi¹²:

CIR precoz (<32 semanas de edad gestacional)	CIR tardío (>32 semanas de edad gestacional)
PFE/CA <percentil 3 o flujo diastólico ausente/reverso en la AU, o bien: 1. PFE/CA < percentil 10 combinado con 2. IP AU > percentil 95 o, 3. IP AU > percentil 95	PFE/CA <percentil 3 O bien, 2 de los 3 siguientes: 1. PFE/AC < percentil 10 2. PFE o CA caída > 2 cuartiles en los percentiles de crecimiento 3. ICP <percentil 5 o IP AU > percentil 95

CIR precoz

En base a la evidencia mencionada previamente, podemos afirmar que el CIR precoz es aquel que se diagnostica antes de las 32 semanas de gestación y representa, aproximadamente, un 20-30 % de todas las gestaciones CIR⁵⁰.

Es el subgrupo que se asocia a una insuficiencia placentaria más severa, con lesiones más graves, y por lo tanto supone la forma de presentación más crítica⁵¹, con una mayor mortalidad perinatal que el CIR tardío^{52,53}.

Este compromiso placentario tiene como resultado una hipoxia crónica en el feto, viéndose reflejada en una alteración del Doppler de la arteria umbilical (AU), muy frecuente en los CIR precoces⁵⁴. La elevación del índice de pulsatilidad (IP) de la AU es típicamente la

primera de las alteraciones Doppler de la cascada de afectación fetal que se produce a medida que se agrava esta condición de hipoxia. En estadios iniciales también puede afectarse la arteria cerebral media (ACM). EL Doppler de las arterias uterinas puede afectarse en más del 60 % de los casos, siendo reflejo de la disfunción placentaria primaria causante del CIR. En el compartimento fetal, de forma progresiva, se afectan las venas precordiales, siendo el ductus venoso (DV) el más representativo, reflejando el deterioro cardiovascular fetal que precede a la presencia de alteraciones en el RCTG y a la muerte fetal^{55,56}. Este patrón de alteraciones permite a su vez monitorizar el punto de deterioro fetal en el que nos encontramos y decidir de forma electiva el mejor momento para la finalización de la gestación.

Por otro lado, esta disfunción placentaria resulta en un incremento global del ratio sFlt-1/PlGF, sobre todo a expensas de un descenso en la producción del PlGF. Este efecto sobre los factores angiogénicos se relaciona también con la mayor asociación de este fenotipo a la preeclampsia (50 %)^{42,43,50,57}. La utilización de los factores angiogénicos en el diagnóstico de CIR se encuentra aún en debate. Ciertos estudios han estipulado que los factores angiogénicos podrían jugar un papel como predictores de resultados adversos a corto plazo, presentando un rendimiento similar al del estudio Doppler⁴⁴. Algunas investigaciones han demostrado también la relación de que a mayor aumento del ratio de factores angiogénicos más severidad en la restricción del crecimiento fetal⁵⁸.

Actualmente, la mejor terapia que tenemos ante un CIR temprano es el diagnóstico precoz y proseguir un seguimiento intensivo de la gestación en una unidad vgctf especializada de un centro terciario⁵⁹. También es crucial realizar un buen manejo de la preeclampsia cuando se asocian ambas condiciones, especialmente por el impacto que tienen los cambios hemodinámicos maternos en el feto CIR⁸.

El desafío más importante que tenemos ante un CIR precoz es su complejo manejo ya que a menudo deberemos optimizar el momento de la finalización de la gestación. Para ello se deben sopesar en un extremo de la balanza las posibles complicaciones

derivadas de la hipoxia severa y la acidosis fetal intraútero, y en el otro, las potenciales consecuencias derivadas de una prematuridad yatrogénica.

CIR tardío

El CIR de inicio tardío afecta a un 5-10 % del total de gestaciones, lo que corresponde al 70 % de las gestaciones CIR. Esta forma clínica se caracteriza por una enfermedad placentaria más leve, por lo que genera unos cambios más sutiles en el ratio de factores angiogénicos y también una menor asociación a preeclampsia (15 %)^{8,60}.

Por otro lado, dado el bajo grado de insuficiencia placentaria, el Doppler de la AU generalmente no suele afectarse, por lo que no es un parámetro que actúe como un buen factor pronóstico, a diferencia del que ocurre en el CIR precoz. En cambio, en un 15-20 % de los CIR tardíos se observa vasodilatación cerebral (IP ACM <p5), lo que sugiere hipoxia crónica^{13,48} y, por lo tanto, identifica a aquellos fetos de alto riesgo. Sin embargo, el primer parámetro hemodinámico que suele afectarse es el RCP, un predictor más sensible que la ACM y que cuando se altera debe alertarnos de una eventual progresión a la vasodilatación fetal en el futuro¹³. Así pues, tanto la ACM como el RCP por debajo de la normalidad se correlacionan con resultados adversos en el CIR tardío, aumentando el riesgo de pérdida de bienestar fetal y de cesárea urgente^{48,61}.

Estas alteraciones más sutiles hacen que el principal desafío en el CIR tardío sea su detección. La baja detección provoca que los CIR tardíos no diagnosticados continúen contribuyendo en una gran proporción a las muertes fetales tardías⁴. Hasta el momento, el *gold standard* como herramienta de detección sigue siendo la ecografía del tercer trimestre, ya que no ha sido posible crear hasta la fecha un mejor sistema de cribado^{13,62}.

Existe evidencia de que el simple hecho de identificar aquellos fetos con alto riesgo disminuye de forma notable la incidencia de

mortalidad. La historia natural del compromiso placentario tardío no suele presentar un empeoramiento progresivo marcado¹⁴, pero es importante remarcar que sí pueden sufrir un rápido deterioro en el momento del parto y provocar un aumento de riesgo de complicaciones intraparto, aumentando el riesgo de cesárea o de malos resultados perinatales^{27, 60,63}, así como peores resultados en el neurodesarrollo a los 2 años⁶⁴.

Tabla 2. Resumen de las principales diferencias entre las formas tempranas y de aparición tardía de la CIR^{8,60}.

<u>CIR precoz</u> (30 %)	<u>CIR tardío</u> (70 %)
<i>Baja prevalencia</i>	<i>Alta prevalencia</i>
Diagnóstico < 32 semanas	Diagnóstico ≥ 32 semanas
DESAFÍO: Manejo	DESAFÍO: Detección
ENFERMEDAD PLACENTARIA: severa - Doppler anormal de la AU: 70 % - Alta asociación con PE: 60 % - Desequilibrio de f. angiogénicos severo	ENFERMEDAD PLACENTARIA: leve - Doppler anormal de la AU: <10 % - Baja asociación con PE: 15 % - Desequilibrio de f. angiogénicos: leve
Hipoxia ++: adaptación CV sistémica	Hipoxia +/-: adaptación CV central
Feto inmaduro = mayor tolerancia a la hipoxia	Feto maduro = menor tolerancia a la hipoxia
<i>Elevada mortalidad y morbilidad.</i>	<i>Baja mortalidad/moderada morbilidad</i>

4. MANEJO CLÍNICO

4.1. Breve descripción de los métodos e índices de evaluación fetal y su correlación con los resultados perinatales

Los índices de evaluación y pruebas de bienestar fetal se clasifican tradicionalmente en crónicos y agudos. Los índices de evaluación crónicos son aquellos que se alteran progresivamente durante la gestación debido al aumento en la severidad de la hipoxia

fetal. Los índices de evaluación agudos son aquellos que se alteran en las etapas avanzadas del compromiso fetal cuando existe hipoxia severa y acidosis metabólica fetal, precediendo la muerte fetal en pocos días.

Algunos de los índices y pruebas que se mencionan a continuación se utilizan esencialmente para el diagnóstico o identificación del CIR y PEG; algunos, en cambio, se utilizan como factor pronóstico. Todos ellos son relevantes para determinar el momento de finalización de la gestación, ya sea a término o pretérmino.

A continuación, se exponen dos figuras que representan gráficamente el deterioro fetal y los cambios que podemos observar en los índices y pruebas realizadas en el seguimiento gestacional en los casos de CIR precoz y CIR tardío.

En los casos de CIR precoz, una gran proporción de la placenta se ve afectada, por lo que el primer índice alterado será el Doppler de la AU en la mayoría de casos. La Figura 1 representa de forma esquemática y simplificada la progresión fisiopatológica con la principal adaptación/consecuencia en la fisiología placentaria-fetal, y la cascada de cambios en los parámetros de Doppler. La secuencia ilustra la relación temporal de alteración entre los parámetros, pero la duración del deterioro está influenciada por la gravedad del compromiso placentario. Independientemente de la velocidad de progresión, en ausencia de preeclampsia esta secuencia es relativamente constante, sobre todo en la fase crítica final. Sin embargo, la preeclampsia severa sobreañadida puede distorsionar la historia natural y el deterioro fetal puede ocurrir inesperadamente en cualquier momento.

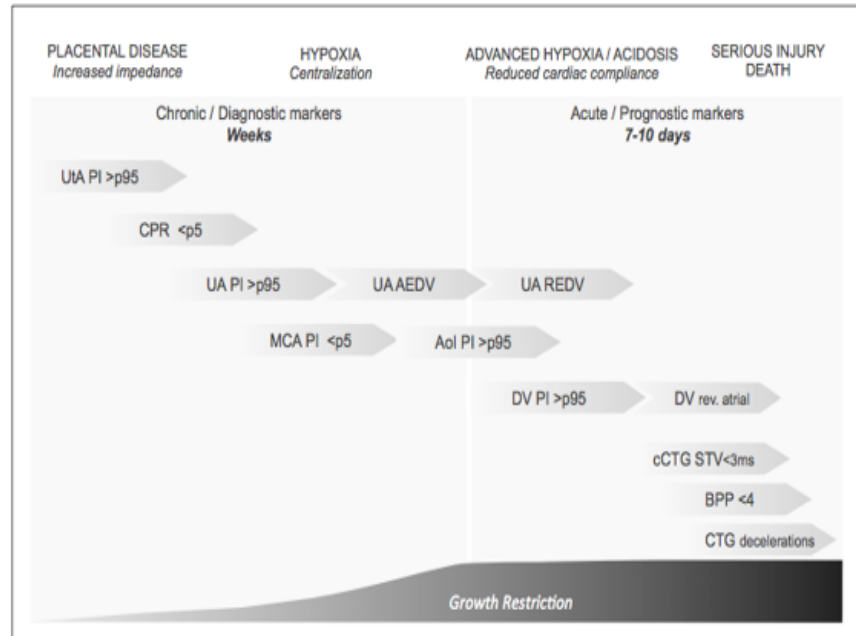


Figura 1. Deterioro fetal y monitorización de CIR precoz. Abreviaturas: Uta: arteria uterina. PI: índice de pulsatilidad. CPR: ratio cerebroplacentario. AU: arteria umbilical. AEDV: velocidad de fin de diástole ausente. REDF: flujo reverse al final de la diástole. ACM: arteria cerebral media. Aol: istmo aórtico. DV: ductus venoso. cCTG: cardiotocografía computarizada. STV: variabilidad a corto plazo. BPP: perfil biofísico. CTG: cardiotocografía.

En el caso del CIR tardío, la afectación placentaria es menor, por lo que la alteración del Doppler de la AU por encima del percentil 95 es infrecuente. En esos casos, los efectos de la adaptación fetal se detectan mediante el RCP, que puede detectar cambios leves en el Doppler de la AU y ACM conjuntamente, como se puede ver en la Figura 2. La mayoría de casos no progresan hacia la hipoxia severa, sino que persisten con el RCP alterado pero constante en el tiempo. Aquellos casos que progresan tienen un alto riesgo de deterioro fetal rápido, incluyendo la muerte fetal intrauterina. Se ha observado un riesgo más elevado de deterioro fetal rápido por encima de la semana 37, posiblemente debido a una combinación de una mayor susceptibilidad a la hipoxia del feto maduro a término y la presencia más frecuente de contracciones uterinas al final de la gestación.

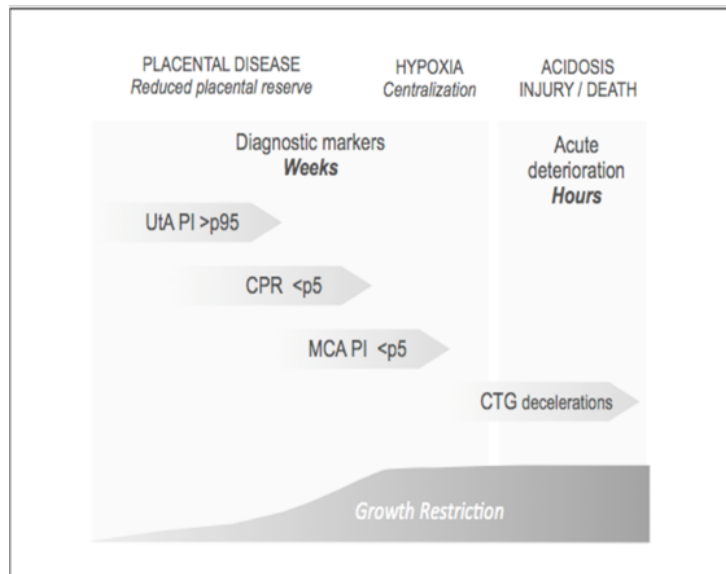


Figura 2. Deterioro fetal y monitorización de CIR tardío. Abreviaturas: Uta: arteria uterina. PI: índice de pulsatilidad. CPR: ratio cerebroplacentario. ACM: arteria cerebral media. DV: ductus venoso. CTG: cardiotocografía.

Doppler de arteria umbilical

El Doppler de la AU es la única medida que proporciona información diagnóstica y pronóstica en el manejo del CIR. Por un lado, el aumento del IP del Doppler de la AU tiene un gran valor clínico para la identificación de CIR, solo o combinado con el RCP. Por otro lado, la progresión de los patrones Doppler de la AU con flujo telediastólico ausente o reverso se correlaciona con riesgo de lesión fetal grave y muerte fetal.

Existe evidencia sobre la mejora de los resultados perinatales en embarazos de alto riesgo con el uso del Doppler de la AU, con una reducción del 29 % (2-48 %) en las muertes perinatales⁶⁵. El extremo del espectro de las anomalías del Doppler de la AU son la velocidad diastólica final ausente o reversa. Estas alteraciones aparecen, de promedio, una semana antes del deterioro fetal agudo⁶⁸. Hasta el 40 % de los fetos con acidosis presenta este patrón de flujo umbilical⁶⁸. Existe una asociación entre el flujo telediastólico reverso en la AU y un resultado perinatal adverso — con una sensibilidad y especificidad de alrededor del 60 %—, que

parece ser independiente de la prematuridad⁶⁹. A partir de la semana 30 de gestación, el riesgo de muerte de un feto que presenta el flujo diastólico final reverso en la AU supera los riesgos derivados de la prematuridad⁷⁰⁻⁷², por lo que la finalización de la gestación está justificada.

Doppler de la arteria cerebral media

Un Doppler patológico de la ACM —definido por debajo del percentil 5 según referencias— informa de la existencia de la vasodilatación cerebral, un marcador subrogado de hipoxia. Existe una asociación entre las alteraciones del Doppler de la ACM y un resultado perinatal y neurológico adverso. No obstante, a día de hoy no hay evidencia de que finalizar la gestación pretérmino suponga algún beneficio en estos casos. La ACM es particularmente valiosa para la identificación¹³ y predicción de resultados adversos^{17,64} en el CIR tardío, independientemente del Doppler de la AU, que a menudo es normal en estos fetos. Los fetos con alteraciones del Doppler de la ACM tienen un riesgo 6 veces mayor de cesárea urgente por sospecha de sufrimiento fetal en comparación con los fetos PEG con Doppler de la ACM normal⁷³, así como peores resultados perinatales y del neurodesarrollo a los 2 meses de vida^{17,64,73-76}. Es por ello que aquellos fetos con bajo peso y una alteración del Doppler de la ACM son considerados de alto riesgo y, por lo tanto, se recomienda la finalización a término. A pesar de que sabemos que presentan mayor riesgo de cesárea, actualmente la inducción del parto a término sigue siendo el manejo estándar^{74,75}.

Las alteraciones en la ACM se consideran manifestaciones tardías, con especificidad aceptable pero con baja sensibilidad. Se puede aumentar la sensibilidad de este parámetro utilizando el RCP, del que hablaremos a continuación.

Ratio cerebroplacentario

El RCP es esencialmente un índice diagnóstico. Como hemos mencionado anteriormente, este índice aporta mayor sensibilidad para la detección de fetos con riesgo de malos resultados que el

Doppler de la AU o de la ACM de forma aislada. Esto es debido a que la impedancia de la placenta (representada por la AU) se combina a menudo con una reducción de la resistencia cerebral (ACM). Por lo tanto, el RCP disminuye cuando uno de sus componentes sufre pequeños cambios dentro de la normalidad^{20,66}.

No obstante, este índice también tiene un papel pronóstico en los fetos con defecto del crecimiento. En los casos de aparición tardía, la alteración del RCP está presente en un 20-25 %⁷⁷ y se asocia con un mayor riesgo de resultado adverso durante la inducción del parto, siendo esta asociación menor que con la alteración del Doppler de la ACM de forma aislada⁷³. Todavía no existen estudios a largo plazo que valoren el desarrollo neurológico y conductual de los CIR tardíos con alteración del RCP. Sin embargo, sí existe evidencia de que en fetos de bajo riesgo con peso normal un RCP anormal predice problemas de neurodesarrollo a los 18 meses de edad⁷⁸.

Doppler de ductus venoso (DV)

El DV es el parámetro Doppler más determinante para la predicción del riesgo de muerte fetal a corto plazo y es especialmente útil en el CIR precoz, donde debemos ajustar al máximo el momento de la finalización. Las alteraciones del Doppler del DV están presentes en las etapas finales del compromiso fetal^{45,55,68,69}. Así, existe una correlación entre dichas alteraciones en el DV y la acidosis fetal⁷⁹. La velocidad ausente o reversa en el DV durante la contracción auricular se asocia a mortalidad perinatal, independientemente de la edad gestacional al parto⁸⁰, con un riesgo del 40-100 % en los casos de CIR precoz, en los 2-5 días posteriores^{72,81}. Un DV pulsátil, definido por encima del percentil 95, se asocia también a mortalidad perinatal, aunque de forma menos consistente^{53,80,82}. Una revisión sistemática de 18 estudios observacionales (incluyendo 2267 fetos) confirmó que el Doppler del DV tiene una alta capacidad predictiva de mortalidad perinatal⁸³.

Por lo tanto, ante el hallazgo de estas anomalías en el Doppler del DV, se indicará finalización de la gestación a cualquier edad

gestacional, siempre y cuando nos encontremos por encima de las 26 semanas, como veremos a continuación, y siempre tras haber completado la maduración pulmonar con corticoesteroides. Es importante destacar que, aproximadamente en un 50 % de los casos con alteraciones del Doppler del DV, estas van a preceder la pérdida de variabilidad a corto plazo en el RCTG computerizado (RCTGc)⁴⁵, y en aproximadamente el 90 % de los casos aparecen 48-72 horas antes de la alteración del perfil biofísico fetal⁵⁵. Así pues, se considera que la valoración del DV proporciona una ventana de oportunidad para decidir el mejor momento del parto de los fetos en condiciones críticas en edades gestacionales muy tempranas.

Doppler del istmo aórtico (IAo)

El istmo aórtico es un vaso que refleja el equilibrio entre la impedancia del cerebro y el sistema vascular sistémico^{84,85}. El flujo invertido del IAo es un signo de deterioro avanzado, que aparece tras las alteraciones del Doppler de la AU y la ACM. (Ver Figuras 2 y 3)

Cabe destacar que las alteraciones del Doppler del IAo se pueden encontrar en los CIR precoces y también en una pequeña proporción de CIR de inicio tardío⁶⁷.

La alteración del Doppler del IAo se asocia con resultados perinatales adversos⁸⁶, mortalidad fetal y morbilidad neurológica en el CIR precoz⁸⁷. Estudios longitudinales muestran que las alteraciones del IAo preceden a las alteraciones del DV aproximadamente en una semana^{67,88}, por lo que el IAo no es tan buen predictor de la muerte fetal a corto plazo como el DV⁷². Por el contrario, el IAo parece mejorar la predicción de morbilidad neurológica respecto al DV y el hallazgo de lesiones en el SNC⁸⁷. Es por ello que en aquellos CIR precoces, la valoración del IAo podrá optimizar el manejo posnatal de estos fetos, aconsejando un estudio de neuroimagen en aquellos que hayan presentado un flujo en el IAo reverso. Se necesitan más estudios para determinar si el flujo reverso del IAo podría ser utilizado como criterio aislado para

indicar la finalización de la gestación incluso a edades gestacionales más tempranas.

Análisis por cardiotocografía convencional y computarizada (RCTG y RCTGc) de la frecuencia cardíaca fetal

Los primeros estudios sobre embarazos de alto riesgo mostraron que, aunque es una prueba muy sensible, la cardiotocografía tiene una tasa del 50 % de falsos positivos para la predicción de resultados perinatales adversos⁸⁹. Además, un metaanálisis⁹⁰ que incluyó embarazos de alto riesgo no logró demostrar ningún efecto beneficioso en la reducción de la mortalidad perinatal con el uso del RCTG. Así, no hay evidencia que respalde el uso de la monitorización de la FCF en fetos CIR. Sin embargo, sí se ha demostrado que un patrón de FCF silente o la presencia de desaceleraciones espontáneas traducen una situación fetal crítica en las fases finales, precediendo a la muerte fetal.

Una de las limitaciones principales del RCTG es su interpretación subjetiva, siendo más compleja su interpretación en los fetos prematuros que presentan una variabilidad fisiológica reducida o, incluso, en aquellos casos con tratamiento médico materno con fármacos que pueden repercutir en la variabilidad del latido cardíaco fetal (por ejemplo, sulfato de magnesio). El RCTGc ha representado un avance en este campo, proporcionando nuevos conocimientos sobre fisiopatología y manejo de los fetos CIR. El RCTGc evalúa la variabilidad a corto plazo de la FCF, muy difícil de determinar de manera subjetiva en la RCTG convencional.

La evidencia actual sugiere que el RCTG es sensible para detectar el deterioro fetal avanzado y proporciona un valor similar al flujo auricular reverso del DV para la predicción de la muerte fetal a corto plazo. La variabilidad a corto plazo se correlaciona con la acidosis y la hipoxia fetal severa⁹¹⁻⁹³. La variabilidad de la FCF a corto plazo se altera coincidiendo con la alteración del DV. Un estudio reciente ha demostrado que en los CIR precoces con alteraciones en el DV el riesgo diario de alteraciones del RCTGc puede llegar hasta un 5 %. Esto justifica la monitorización intensiva

de estos fetos⁹⁴. Así, se ha señalado el estudio de la FCF mediante RCTG/RCTGc como marcador agudo de pérdida de bienestar fetal en los casos de CIR.

Perfil biofísico (PBF)

El PBF se calcula combinando la evaluación ecográfica del tono fetal, los movimientos respiratorios y del cuerpo, con el índice de líquido amniótico y el análisis de la FCF mediante RCTG convencional. Estudios observacionales muestran una asociación entre el perfil biofísico anormal y la morbilidad perinatal⁹⁵. Se ha reportado una baja tasa de falsos positivos para la acidosis y muerte perinatal en fetos sin complicaciones, aunque en los fetos CIR precoces la tasa de falsos positivos puede llegar hasta el 23 % en casos con BPP>6 y hasta 11 % con BPP>8⁹⁶. Un metaanálisis⁹⁷ no mostró ningún beneficio significativo en la utilización del BPP en los embarazos de alto riesgo. Por consiguiente, siempre que se disponga de estudio Doppler o RCTGc, la incorporación del PBF en el manejo del CIR es cuestionable.

Índice de líquido amniótico (ILA)

El ILA se utiliza básicamente como parte del perfil biofísico, siendo el único parámetro del perfil biofísico considerado como índice de evaluación crónico. Un metaanálisis⁹⁸ que incluyó 18 estudios aleatorizados demostró la asociación de un ILA reducido con una puntuación de Apgar anormal a los 5 minutos; sin embargo, no pudo demostrar la asociación con acidosis o muerte perinatal en aquellos casos asociados a bajo peso (Riesgo Relativo [RR] 1.6 [IC del 95 %: 0.9-2,6]).

Estudios longitudinales en fetos CIR precoces demuestran una disminución progresiva del ILA^{45,69}, apareciendo oligoamnios en un 20-30 % de los casos la semana previa al deterioro agudo⁵⁵. Un estudio realizado en fetos PEG tardíos⁷⁵ demuestra que alrededor de un tercio de los embarazos tenían oligoamnios. No obstante, esta gran proporción de casos no representa los fetos que se encuentran en riesgo de progresión. De hecho, la evidencia⁹⁹ muestra que, en

comparación con la columna máxima vertical de líquido amniótico, el ILA da como resultado más inducciones y cesáreas sin beneficios sobre los resultados perinatales.

En resumen, existe evidencia limitada sobre el papel del oligohidramnios para predecir las complicaciones perinatales en fetos CIR monitorizados mediante estudio Doppler, por lo que la inclusión del ILA en los protocolos de manejo de CIR es cuestionable.

4.2. Momento de finalización

Como veremos más adelante, a día de hoy ningún tratamiento ha demostrado ser beneficioso en la restricción del crecimiento¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. La edad gestacional y la severidad del retraso de crecimiento siguen siendo los dos pilares en que debe basarse el manejo del CIR. Un seguimiento intensivo del bienestar fetal y la optimización del momento del parto siguen siendo las principales estrategias de manejo. En el manejo del CIR precoz debemos encontrar el equilibrio entre la evidencia existente sobre los métodos de seguimiento del bienestar fetal y los riesgos de la prematuridad. En estos casos, serán el DV y el RCTGc los que tendrán especial relevancia en la predicción del deterioro fetal y los riesgos de lesiones o muerte fetal.

Respecto al CIR tardío, habrá que definir cuál es el momento óptimo para disminuir o no aumentar la morbilidad perinatal y efectos a largo plazo, como la parálisis cerebral¹⁰⁵. En estos casos, como hemos mencionado anteriormente, el Doppler de la AU, de la ACM, el RCP o el Doppler de las AUt nos ayudarán a identificar los fetos con más riesgo.

Así pues, un manejo estándar de ambas entidades, CIR y PEG, optimizando el mejor momento para la finalización, ha demostrado mejorar los resultados y prevenir la muerte intraútero¹⁰⁶.

Entre las 24 y 26 semanas, los fetos CIR deberían ser considerados periviables. La supervivencia neonatal es inferior al 50

% y la tasa de complicaciones mayores ronda el 80 %¹⁰⁶. La supervivencia neonatal aumenta un 2 % por día de vida intrauterina. Así pues, como el pronóstico neonatal es malo, la finalización por debajo de las 26 semanas solo debería estar indicada por criterios maternos. La finalización por causa fetal solo debería considerarse después de un consejo prenatal a los padres desde un punto de vista multidisciplinar, incluyendo los neonatólogos.

Entre las 26 y 28 semanas, el aumento de supervivencia neonatal se sitúa también alrededor de un 2 % (rango 1-2.1 %) por día de vida intrauterina, presentando una supervivencia global intacta superior al 50 %.

Por encima de las 28 semanas, el aumento de supervivencia por día intraútero desciende a un 0.7 % por día, porque a partir de estas semanas la supervivencia intacta ya es considerablemente alta.

El Estudio de Intervención en la Restricción del crecimiento (GRIT)⁷¹ fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que comparó los resultados, en términos de muerte y discapacidad, entre un grupo de CIR con finalización inmediata previa maduración pulmonar fetal posdiagnóstico y un grupo en el que se retrasó el parto durante el mayor tiempo posible. Se asignaron aleatoriamente 588 fetos entre 24 y 36 semanas. El estudio observó resultados similares tanto en tasa de muerte intraútero como de malos resultados perinatales en ambas conductas. Paralelamente, cuando se hizo la evaluación de estos niños a los 2 años de vida, se observó una mayor tendencia a la discapacidad en el grupo del parto inmediato⁷⁰. No obstante, existe cierta incertidumbre en cuanto a la validez externa de este estudio¹⁰⁷, ya que solo se reclutó el 5 % de la población elegible, lo que plantea dudas sobre si la muestra es suficientemente representativa.

En el caso más específico del CIR precoz, un estudio randomizado comparó tres estrategias para optimizar el momento de finalización para el CIR por debajo de las 32 semanas¹⁰⁸: una baja variabilidad a corto plazo en el RCTGc, por debajo de 3.5-4 mseg (ajustado por edad gestacional); cambios precoces en el DV

(IP por encima del percentil 95); o cambios tardíos en el DV (flujo atrial ausente o reverso). Mientras que no se encontraron diferencias en términos de supervivencia intacta, en ausencia de deterioro neurológico, sí que los grupos que se finalizaron en base al DV presentaron menor afectación del neurodesarrollo que los que se finalizaron en base al RCTGc. No obstante, cabe destacar que todos los casos tenían un RCTGc de rescate y una parte importante de los casos del grupo de DV se finalizaron finalmente por alteraciones significativas en el RCTGc. Contrariamente, no se realizó un Doppler del DV en aquellos casos pertenecientes al grupo de RCTGc. Un hallazgo muy significativo de este estudio es que se observaron mejores resultados perinatales y neonatales que los esperados en base a series previamente publicadas, reportando un 70 % de supervivencia sin morbilidad neonatal severa asociada al alta⁵³. Este hallazgo sugiere el efecto positivo de instaurar y seguir un protocolo en la mejora asistencial. Otra importante conclusión del estudio es que el RCTGc y el DV deben combinarse en el manejo de los CIR precoces.

Respecto a los PEG, existe un estudio randomizado de equivalencias que compara el efecto de inducción del trabajo de parto o la vigilancia expectante en mujeres después de 37 semanas de gestación con sospecha de bajo peso. No se encontraron diferencias significativas en los resultados perinatales y neonatales entre la inducción del trabajo de parto y la vigilancia expectante^{74,75}. A los dos años de edad, aproximadamente la mitad de la cohorte fue evaluada para valorar el neurodesarrollo y el desempeño neurológico, sin encontrar diferencias entre las dos estrategias³⁷. Basándose en estos resultados, se concluyó que parece razonable ofrecer el parto después de 37 semanas en los bebés con bajo peso. No obstante, este estudio no incluyó un estudio completo del estado hemodinámico fetal.

Recientemente se ha publicado un estudio observacional en el que se evalúan los resultados perinatales de más de 1000 fetos a partir de las 37 semanas en función de los hallazgos Doppler. Aquellos con una alteración del estado hemodinámico fetal o PFE inferior al 3 se finalizaron a partir de las 37 semanas, mientras que

aquellos con un estudio Doppler normal y un PFE entre 3 y 10 se finalizaron a las 40 semanas, con unos resultados perinatales similares a la población general, sin ninguna muerte intraútero¹⁴.

No obstante, a pesar de estos estudios prometedores, el asesoramiento del bienestar fetal y la optimización del momento de finalización siguen siendo a día de hoy la mejor estrategia.

4.3. Protocolo basado en etapas para el manejo de CIR

La publicación reciente de las guías internacionales para el diagnóstico y manejo del CIR ha surgido ante una falta de homogeneidad ante el diagnóstico y manejo de los fetos con bajo peso, que provocaba una amplia variabilidad en la práctica clínica. Parece evidente también que la creación de un protocolo que integre la mejor evidencia disponible puede ayudar en la homogeneidad del manejo clínico. Una aproximación práctica es la clasificación en estadios de gravedad en función de los signos clínicos asociados a un riesgo fetal similar, de los cuales se derivarán un seguimiento, momento de finalización y pronóstico específicos. Gracias al estudio TRUFFLE, el momento y el modo de finalización se definirán cuando el riesgo de muerte intraútero supere el riesgo derivado de la prematuridad yatrogénica¹⁰⁸.

Aunque existen claras diferencias entre las formas de aparición temprana y de aparición tardía respecto a los riesgos de complicaciones perinatales y muerte intraútero, existe también una importante superposición de características clínicas en la línea de corte de las edades gestacionales⁴⁷. La Figura 1 ilustra cómo CIR representa una entidad continua, con un aumento en el número de casos a medida que la edad gestacional progresa. Por consiguiente, un protocolo de manejo que establece el seguimiento y el momento de la finalización en función de los riesgos fetales puede incluir tanto las formas tempranas como las de inicio tardío de una manera integrada.

Antes de mencionar el protocolo de seguimiento, cabe destacar la importancia en la identificación y clasificación de estos fetos con bajo peso. La evidencia ha demostrado que clasificar exclusivamente en base a la AU no es suficiente para seleccionar a aquellos fetos con resultados adversos. Si incluimos el Doppler de arterias uterinas, el RCP o el PFE inferior al percentil 3 logramos identificar hasta un 40 % de fetos con riesgo de malos resultados en el caso de que cualquiera de ellos esté alterado, contra un 11 % si todos ellos son normales, y solo un 8 % en aquellos fetos con peso normal.

Así pues, en un primer paso, una vez que un pequeño feto se ha identificado (es decir, PFE <percentil 10), se deben medir el IP de las arterias uterinas, IP- AU, IP- ACM y el RCP con el fin de clasificar el feto como PEG o CIR. En el caso de los fetos CIR, los cambios en el Doppler de la AU, el DV, el IAO y el RCTGc, una vez obtenidos, se utilizan para definir las etapas de deterioro.

Una vez hecha la clasificación, sugerimos una estrategia de manejo y finalización (Tabla 3 y Figura 3) basada en el pronóstico a corto y medio plazo.

PEG: una vez excluidas las causas infecciosas y genéticas, los resultados perinatales son buenos y se asemejan a los fetos de bajo riesgo con peso normal¹⁴. La evaluación cada dos semanas del crecimiento y el Doppler fetal son una práctica estándar que ha demostrado ser segura¹⁰⁹. La inducción del parto se debe recomendar a las 40 semanas. La inducción cervical con catéter de Foley parece la técnica más recomendable por su bajo riesgo de hiperestimulación¹¹⁰, a pesar de no haber estudios randomizados al respecto¹¹¹.

CIR estadio I: PFE inferior al percentil 3 o con insuficiencia placentaria leve definida como presencia del Doppler de la arteria uterina, de la AU, de la ACM, o el RCP anormales. En ausencia de otras anomalías, la evidencia sugiere un bajo riesgo de deterioro fetal antes del término. La inducción al parto más allá de 37 semanas es aceptable, pero el riesgo de

sufrimiento fetal intraparto aumenta⁷³. También se recomienda la inducción cervical con catéter de Foley. El control semanal parece razonable.

CIR estadio II: definido como CIR con insuficiencia placentaria severa. Esta etapa se define por la presencia de un Doppler de la AU con flujo telediastólico ausente (AEDV). El parto debe ser recomendado a partir de las 34 semanas. El riesgo de cesárea emergente ante una inducción del parto supera el 50 %, por lo que la opción más razonable es ofrecer una cesárea electiva. Se recomiendan controles dos veces por semana.

CIR estadio III: definido como CIR con un deterioro fetal avanzado, con hipoxia fetal pero baja sospecha de acidosis fetal. Esta etapa se define por un flujo telediastólico reverso en la AU (REDV) o un IP del DV > percentil 95. Hay una asociación con un mayor riesgo de muerte fetal y de resultado neurológico adverso. Sin embargo, debido a que los signos que sugieren un riesgo inminente de muerte fetal todavía no están presentes, parece razonable retrasar la finalización para reducir en lo posible los efectos de la prematuridad severa hasta las 30 semanas. Así, recomendamos el parto por cesárea a partir de las 30 semanas. Se recomienda un control cada 24 a 48 horas.

CIR estadio IV: definido como CIR con alta sospecha de acidosis fetal y alto riesgo de muerte fetal. Se caracteriza por la presencia de desaceleraciones espontáneas repetidas de la FCF en el RCTGc, con reducción de la variabilidad a corto plazo (<3 mseg) o un DV con flujo reverso en la contracción atrial. Las desaceleraciones espontáneas de la FCF son un signo ominoso, aunque normalmente son precedidas de los otros dos signos y, por lo tanto, se observa raramente, pero si es persistente puede justificar una cesárea de emergencia. La alteración del RCTGc y el flujo en el DV están asociados con altos riesgos de muerte fetal y de discapacidad si el parto no se produce en los próximos 3-7 días. Como hemos mencionado anteriormente, el parto no se recomienda nunca

antes de las 26 semanas y debe realizarse siempre por cesárea en un centro de tercer nivel, previo tratamiento con esteroides para maduración pulmonar y neuroprotección con sulfato de magnesio. La monitorización se recomienda cada 12-24 horas hasta el momento del parto.

Particularmente en edades gestacionales tempranas y en cualquier etapa en la que coexista una preeclampsia grave, la historia natural de deterioro fetal puede precipitarse, por lo que se justifica una monitorización fetal más estricta, atendiendo a un nivel de afectación superior. Es decir, en caso de tener una madre con preeclampsia grave y un CIR estadio II, haríamos la monitorización como si fuese un CIR estadio III, cada 24-48 horas.

Dado que la asociación de un flujo ausente en la AU con malos resultados perinatales es más fuerte que para el istmo aórtico, este último solo será útil para el asesoramiento de un seguimiento posnatal en base a ecografía posnatal y valoración de posibles trastornos del neurodesarrollo.

Tabla 3. Clasificación basada en el estadio y el manejo de CIR.

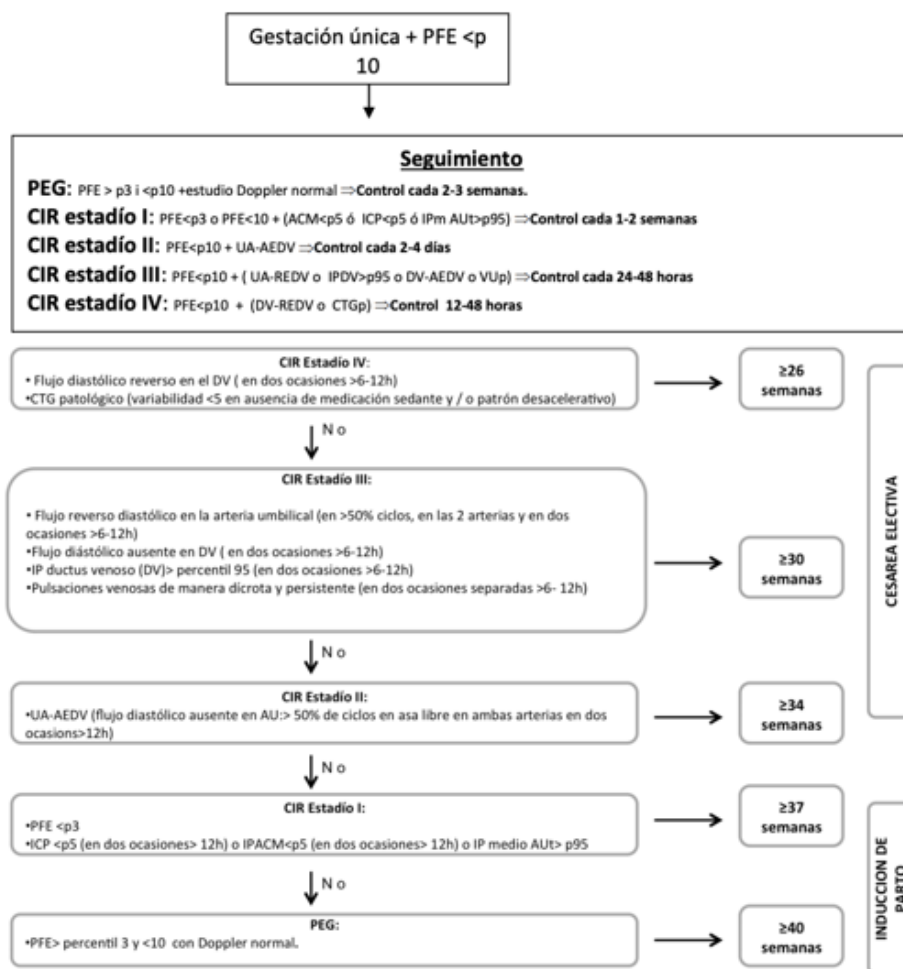
Estadio	Correlación fisiológica	Criterio (Cualquiera de estos)	Vigilancia (*) de	Edad gestacional Vía del parto
I	Severamente pequeño o insuficiencia placentaria leve	PFE < p3 RCP < p5 IP AU > p95 IP ACM < p5 IP medio uterinas > p95	Semanalmente	37 s Intención de parto vaginal
II	Insuficiencia placentaria severa	AU AEDV	Dos veces por semana	34 s Cesárea electiva
III	Hipoxia fetal y baja sospecha de acidosis fetal	AU REDV DV-PI > p95	1-2 días	30 s Cesárea electiva
IV	Alta sospecha de acidosis fetal	Flujo reverso en 12 horas DV cCTG < 3ms deceleraciones FCF		26s** Cesárea electiva

Todos los hallazgos Doppler aquí descritos deben ser confirmados por lo menos dos veces, idealmente con al menos 12 horas de diferencia.

* Intervalos recomendados en la ausencia de la preeclampsia severa. Si el CIR se acompaña de esta complicación, la monitorización fetal debe ser más estricta, independientemente de la etapa.

** El umbral inferior de edad gestacional para la finalización se recomienda de acuerdo con las cifras de la literatura actual, que informan de una supervivencia intacta de al menos un 50 %. El umbral podría adaptarse a los deseos de los padres, previo asesoramiento multidisciplinar, o ajustarse de acuerdo con las estadísticas locales de supervivencia intacta.

Figura 3. Algoritmo de decisión basado en estadios para el manejo del CIR.



4.4. PREDICCIÓN, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL CIR

Predicción

Clásicamente, la identificación de las pacientes con alto riesgo de tener un recién nacido de bajo peso se realizaba en base a factores demográficos de riesgo, como el consumo materno de tóxicos, el antecedente de una gestación previa afecta de preeclampsia o retraso de crecimiento, la desnutrición materna o, incluso, la presencia de PAPP-A baja en primer trimestre¹¹². No obstante, la capacidad predictiva de este sistema no supera el 55 % y no está basado en un asesoramiento personalizado¹¹³.

Otra aproximación más reciente es la combinación de factores maternos, bioquímicos y ecográficos en modelos multiparamétricos, alcanzando una capacidad predictiva del 59 al 67 % para un 5-10 % de falsos positivos, respectivamente. Estos modelos han demostrado que funcionan mejor si queremos predecir el feto con bajo peso (PFE < percentil 10) que si queremos predecir el recién nacido con bajo peso (peso neonatal < percentil 10) y también si queremos predecir el feto pequeño asociado a preeclampsia¹¹⁴.

Una propuesta más reciente es la creación de un modelo de predicción competitivo que considere el bajo peso como un espectro continuo en cuanto a semanas al diagnóstico y grado de severidad¹¹³. Estos modelos obtendrían también alrededor de un 60 % de sensibilidad para un 10 % de falsos positivos.

A pesar de no poder, a día de hoy, predecir óptimamente esta entidad, nos debemos plantear si existe algún tratamiento preventivo que, aplicado de forma precoz en la gestación, permita reducir la incidencia del bajo peso.

Prevención

Múltiples ensayos clínicos han evaluado el efecto de la Heparina de bajo peso molecular para la prevención y tratamiento del PEG y CIR. Los dos ensayos mejor realizados son el ensayo EPPI, que aleatorizó dos grupos ácido acetil salicílico (AAS) + calcio versus AAS + calcio + heparina; y el ensayo HEPEPE, que aleatorizó dos grupos AAS versus AAS + heparina. El estudio EPPI incluyó pacientes de alto riesgo (definidas como gestación previa con PE precoz, CIR precoz o CIR severo)¹¹⁵. Se aleatorizaron las pacientes en dos grupos: un seguimiento estándar de alto riesgo, incluyendo la administración concomitante de AAS diaria, o un seguimiento estándar de alto riesgo con AAS diaria + enoxaparina 40 mg diaria. No se encontraron diferencias en la prevención del feto con bajo peso o preeclampsia. De manera similar, el estudio HEPEPE demostró que no había diferencias en cuanto a reducir la tasa de muerte materna o perinatal, preeclampsia, bajo peso o

desprendimiento de placenta en pacientes con antecedentes de preeclampsia severa¹¹⁶.

El uso de la AAS para la prevención del bajo peso fue evaluado en el ensayo ASPREE¹¹⁷. El uso de AAS redujo la incidencia global de PEG —definido como PFE inferior al percentil 10— alrededor de un 40 % en los recién nacidos por debajo de las 37 semanas y hasta en un 70 % de los nacidos por debajo de las 32 semanas. No se encontraron diferencias significativas en los nacidos a término. No obstante, otra lectura podría ser que este descenso podría atribuirse al descenso en la incidencia de preeclampsia, debido a la ya conocida coexistencia de estas dos entidades. Es por este motivo que podemos afirmar que, a día de hoy, no existe una evidencia clara de que la AAS pueda prevenir el PEG.

Así pues, actualmente no hay evidencia de que exista un tratamiento efectivo para la prevención del PEG/CIR aislado.

Tratamiento

Encontrar un tratamiento para la insuficiencia placentaria ha sido y sigue siendo un objetivo en el manejo del retraso de crecimiento ya que, como hemos mencionado anteriormente, a día de hoy el único tratamiento aceptado se basa en la finalización prematura de la gestación. Hasta hoy, ningún tratamiento ha demostrado aumentar de forma significativa el peso neonatal ni alargar la edad gestacional al parto¹⁰⁰⁻¹⁰⁴.

No obstante, estudios prometedores para el tratamiento de los CIR severos y precoces han sido publicados recientemente

Un metaanálisis reciente, basado en 2 estudios, sobre el uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) como tratamiento de la insuficiencia placentaria ha demostrado un aumento significativo del peso neonatal y de la edad gestacional al nacimiento¹¹⁸. No obstante, este está basado en solo dos estudios retrospectivos observacionales. Por ello, se ha iniciado un estudio aleatorizado para el tratamiento del CIR severo y precoz¹¹⁹.

Por otro lado, los ensayos STRIDER¹²⁰ son una serie de estudios aleatorizados con el objetivo de evaluar la capacidad del sildenafil para mejorar los resultados perinatales. Inicialmente, se planearon 5 estudios (en Inglaterra, Nueva Zelanda y Australia, Irlanda, Canadá y Países Bajos) cada uno de ellos con cambios sutiles en los criterios de elección y protocolos. No demostraron beneficio alguno. El estudio de los Países Bajos tuvo que parar después de la inclusión de 183 pacientes por reportar una mortalidad neonatal más elevada de la esperada (19/71 [27 %] con sildenafil versus 9/63 [14 %] con placebo) y una mayor tasa de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (17/64 [27 %] con sildenafil versus 3/58 [5 %] con placebo).

Finalmente, el ensayo EVERREST fue diseñado para demostrar la eficacia y seguridad de una terapia génica materna con factor de crecimiento endotelial (VEGF) para los fetos con PFE < percentil 3 y con diagnóstico entre las 20+0 y 26+6 semanas de gestación. Este estudio se diseñó ante la evidencia en ensayos preclínicos de que la aplicación mediante un vector viral de este factor de crecimiento a nivel de las arterias uterinas maternas conseguía aumentar el flujo vascular en estas arterias, favorecer la vasodilatación a través del incremento en la expresión del óxido nítrico sintetasa y favoreciendo también la angiogénesis de la adventicia perivascular. En modelos animales de retraso de crecimiento, estos efectos han demostrado incrementar de forma significativa la velocidad de crecimiento. No obstante, si llegara a materializarse en ensayo clínico, este sería el primero en utilizar terapia génica en el embarazo y requerir una cateterización de las arterias uterinas maternas, conllevando en consecuencia cuestiones éticas importantes¹²¹.

El tratamiento del CIR está a día de hoy en fase de investigación, con resultados esperanzadores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 May;295(5):1061-1077. doi: 10.1007/ s00404-017-4341-9. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28285426.
- 2.Frusca T, Todros T, Lees C, Bilardo CM; TRUFFLE Investigators. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S783-S789. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.226. PMID: 29422211.
- 3.Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Mar;25(3):258-64. doi: 10.1002/uog.1806. PMID: 15717289.
- 4.Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*. 2013 Jan 24;346:f108. doi: 10.1136/bmj.f108. PMID: 23349424; PMCID: PMC3554866.
- 5.Figueras F, Eixarch E, Gratacós E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG*. 2008 Apr;115(5):590-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01670.x. PMID: 18333939.
- 6.Skovron ML, Berkowitz GS, Lapinski RH, Kim JM, Chitkara U. Evaluation of early third-trimester ultrasound screening for intrauterine growth retardation. *J Ultrasound Med*. 1991 Mar;10(3):153-9. doi: 10.7863/ jum.1991.10.3.153. PMID: 2027188.
- 7.Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG*. 2003 Feb;110(2):97-105. PMID: 12618151.
- 8.Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Aug;56(2):298-312. doi: 10.1002/uog.22134. PMID: 32738107.
- 9.Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2020 Mar;40(4):432-446. doi: 10.1002/pd.5635. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31891188.
- 10.Borrell A, Grande M, Pauta M, Rodríguez-Revenga L, Figueras F. Chromosomal Microarray Analysis in Fetuses with Growth Restriction and Normal Karyotype: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2018;44(1):1-9. doi: 10.1159/000479506. Epub 2017 Sep 9. PMID: 28889126.
- 11.Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, Hayashi S, Hidaka N, Nakayama M, Mitsuda N. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013

Mar;39(3):653-7. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02012.x. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23107457.

12.Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333–339.

13.Oros D, Figueras F, Cruz-Martínez R, Meler E, Munmany M, Gratacós E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Feb;37(2):191-5. doi: 10.1002/uog.7738. Epub 2010 Jul 8. PMID: 20617509.

14.Meler E, Mazarico E, Eixarch E, Gonzalez A, Peguero A, Martínez J, Boada D, Vellvé K, Gómez MD, Gratacós E, Figueras F. A 10-year experience of protocol-based management of fetal growth restriction: perinatal outcomes in late pregnancy cases diagnosed after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Nov 6. doi: 10.1002/uog.23537. Epub ahead of print. PMID: 33159370.

15.Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998; 119: 717–723.

16.Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(3):225–8.

17.Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Mar; 15(3):209–12.

18.Cruz-Martínez R, Figueras F, Oros D, Padilla N, Meler E, Hernández-Andrade E, et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov; 201(5):474.e1-7.

19.Eixarch E, Batalle D, Illa M, Muñoz-Moreno E, Arbat-Plana A, Amat-Roldán I, et al. Neonatal neurobehavior and diffusion MRI changes in brain reorganization due to intrauterine growth restriction in a rabbit model. *PLoS One* 2012; 7(2):e31497.

20.Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, et al. Assessment of the fetal Po₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol*. 1995;21(7):861–70.

21.Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorgiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Oct;52(4):430-441. doi: 10.1002/uog.19117. Epub 2018 Sep 5. PMID: 29920817.

22.Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Gómez-Montes E, Galindo A. Fetal Biometry and Doppler Study for the Assessment of Perinatal Outcome in Stage I Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2018;44(4):264-270. doi: 10.1159/000485124. Epub 2018 May 4. PMID: 29730664.

23.Llurba E, Turan O, Kasdaglis T, Harman CR, Baschat AA. Emergence of late-onset placental dysfunction: relationship to the change in uterine artery blood flow resistance between the first and third trimesters. *Am J Perinatol*. 2013 Jun;30(6):505-12. doi: 10.1055/s-0032-1329181. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23254384.

24.Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Gratacós E, Figueras F. Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Sep;44(3):330-7. doi: 10.1002/uog.13358. Epub 2014 Aug 7. PMID: 24615982.

25.Paules C, Dantas AP, Miranda J, Crovetto F, Eixarch E, Rodríguez-Sureda V, Domínguez C, Casu G, Rovira C, Nadal A, Crispi F, Gratacós E. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 May;53(5):615-622. doi: 10.1002/uog.20103. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30125412.

26.Monaghan C, Binder J, Thilaganathan B, Morales-Roselló J, Khalil A. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jul;52(1):72-77. doi: 10.1002/uog.17500. PMID: 28436166.

27.Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo JC, Ghidini A. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Oct;187(4):932-6. doi: 10.1067/mob.2002.127137. PMID: 12388980.

28.Cruz-Martínez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Méndez A, Gratacós E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):273-8. doi: 10.1002/uog.14706. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25346413.

29.Martínez-Portilla RJ, Caradeux J, Meler E, Lip-Sosa DL, Sotiriadis A, Figueras F. Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 May;55(5):575-585. doi: 10.1002/uog.21940. PMID: 31785172.

30.Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Nov;6(5):307-12. doi: 10.1046/j.1469-0705.1995.06050307.x. PMID: 8590199.

31.Deter RL, Lee W, Yeo L, Erez O, Ramamurthy U, Naik M, Romero R. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S656-S678. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.210. PMID: 29422206; PMCID: PMC5882201.

32.Salomon LJ, Alfievic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorgiou A, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jun;53(6):715-723. doi: 10.1002/uog.20272. PMID: 31169958.

33.Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2089-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2. Epub 2015 Sep 7. Erratum in: *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2058. PMID: 26360240; PMCID: PMC4655320.

34.MacDonald TM, Hui L, Tong S, Robinson AJ, Dane KM, Middleton AL, Walker SP. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2017 Aug 31;15(1):164. doi: 10.1186/s12916-017-0928-z. PMID: 28854913; PMCID: PMC5577811.

35.Savchev S, Figueras F, Cruz-Martínez R, Illa M, Botet F, Gratacós E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Mar;39(3):299-303. doi: 10.1002/uog.10150. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22102177.

36.Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Oct;207(4):318.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.039. PMID: 23021697; PMCID: PMC3724359.

37.van Wyk, L., et al. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 206(5): p. 406 e1-7.

38.Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. The untapped potential of placenta-enriched molecules for diagnostic and therapeutic development. *Placenta*. 2019 Sep 1;84:28-31. doi: 10.1016/j.placenta.2019.02.002. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30745114.

39.Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Aug 25;15:191. doi: 10.1186/s12884-015-0608-y. PMID: 26303460; PMCID: PMC4548561.

40.Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, Smith GC, Kingdom JC. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Sep;34(3):274-82. doi: 10.1002/uog.7308. PMID: 19672838.

41.Triunfo S, Lobmaier S, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Peguero A, Nadal A, Gratacós E, Figueras F. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion. *Placenta*. 2014 Jun;35(6):398-403. doi: 10.1016/j.placenta.2014.03.021. Epub 2014 Apr 5. PMID: 24746262.

42.Herraiz I, Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Nov;52(5):631-638. doi: 10.1002/uog.18894. PMID: 28876491.

43. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Aug;2(8):569-581. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30129-9. Epub 2018 Jun 19. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Jan;3(1):e1. PMID: 30119716; PMCID: PMC6473551.

44. Lobmaier SM, Figueras F, Mercade I, Perello M, Peguero A, Crovetto F, Ortiz JU, Crispi F, Gratacós E. Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 May;43(5):533-40. doi: 10.1002/uog.13246. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24203115.

45. Hecher, K., et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 18(6): p. 564-70.

46. Figueras F, Gratacós E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2014 Jul;34(7):655-9.

47. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortés M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):99-105.

48. Figueras F, Gratacós E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017;38:48-58.

49. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(3):365-73.

50. Crovetto F et al. Performance of first trimester integrated screening for early and late small for gestational age newborns. *Ultrasound Obs Gynecol*, 2013.

51. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP YL. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset. *J Perinat Med*. 2011;39(6):641-52.

52. Figueras, Francesc. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obs Gynecol*. 2011;Apr;204(4):288-300.

52. Baschat, A.A. et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obs Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):253-61.

54. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):160-7.

55. Baschat, A.A., U. Gembruch, and C.R. Harman. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 18(6): p. 571-7.

56. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg, C, Gembruch U BA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses.

Am J Obs Gynecol. 2014;669(e1):10.

57.Kwiatkowski S, Bednarek-j M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, et al. sFlt-1 / PlGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. 2018;14(August):79–85.

58.Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(2):194–202.

59.Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2018;218(2):S818–28.

60.Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacós E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2018;218(2):S790–S802.e1.

61.Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(3):313–22.

62.Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacós E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(3):279–85.

63.Spinillo A, Gardella B, Adamo L, Muscettola G, Fiandrino G, Cesari S. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(12):1585–94.

64.Eixarch, E., et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. 32(7): p. 894-9.

65.Alfirevic, Z., T. Stampalija, and G.M. Gyte. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev, 2017;6: CD007529.

66.Gramellini, D., et al. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol, 1992. 79(3): p. 416-20.

67.Cruz-Martínez, R., et al. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. 38(4): p. 400-5.

68.Ferrazzi, E., et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. 19(2): p. 140-6.

69.Cosmi, E., et al. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol, 2005. 106(6): p. 1240-5.

70.Thornton, J.G., et al. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. 364(9433): p. 513-20.

71.GRIT Study Group A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *Bjog*, 2003. Jan;110(1):27-32.

72.Cruz-Lemini, M., et al. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther*, 2012. 32(1-2): p. 116-22.

73.Cruz-Martínez, R., et al. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol*, 2011. 117(3): p. 618-26.

74.Boers, K.E., et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 206(4): p. 344 e1-7.

75.Boers, K.E., et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*, 2010. 341: p. c7087.

76.Oros, D., et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of adverse outcome in term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (submitted 2009), 2008.

77.Cruz-Martínez, R., et al. Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 203(1): p. 42 e1-6.

78.Roza, S.J., et al. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol*, 2008. 168(10): p. 1145-52.

79.Hecher, K., et al. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 173(1): p. 10-5.

80.Schwarze, A., et al. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery--correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. 25(6): p. 573-9.

81.Baschat, A.A., et al. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. 22(3): p. 240-5.

82.Bilardo, C.M., et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. 23(2): p. 119-25.

83.Morris, R.K., et al. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk

pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010. 152(1): p. 3-12.

84.Fouron, J.C., et al. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 181(5 Pt 1): p. 1102-7.

85.Makikallio, K., P. Jouppila, and J. Rasanen. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. 22(4): p. 351-7.

86.Del Río, M., et al. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 31(1): p. 41-7.

87.Fouron, J.C., et al. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(2): p. 497-503.

88.Figueras, F., et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 33(1): p. 39-43.

89.Evertson, L.R., et al. Antepartum fetal heart rate testing. I. Evolution of the nonstress test. *Am J Obstet Gynecol*, 1979. 133(1): p. 29-33.

90.Pattison, N. and L. McCowan. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD001068.

91.Dawes, G.S. and C.W. Redman. Automated analysis of the FHR: evalAUtion? *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 167(6): p. 1912-4.

92.Grivell, R.M., et al. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD007863.

93.Bracero, L.A., S. Morgan, and D.W. Byrne. Comparison of visAUI and computerized interpretation of nonstress test results in a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 181(5 Pt 1): p. 1254-8.

94.Wolf H, Arabin B, Lees CC, Oepkes D, Prefumo F, Thilaganathan B, Todros T, Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Scheepers HCJ, Schlembach D, Schneider KTM, Valcamonico A, van Wassenaer-Leemhuis A, Ganzevoort W; TRUFFLE group. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jul;50(1):71-78.

95.Manning, F.A., et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. VIII. The incidence of cerebral palsy in tested and untested perinates. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 178(4): p. 696-706.

96.Kaur, S., et al. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(3): p. 264 e1-4.

97. Alfirevic, Z. and J.P. Neilson. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD000038.

87. Chauhan, S.P., et al. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 181(6): p. 1473-8.

99. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2008 Jul 16;(3):CD006593.

100. Gulmezoglu, A.M. and G.J. Hofmeyr. Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD000167.

101. Gulmezoglu, A.M. and G.J. Hofmeyr. Betamimetics for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD000036.

102. Laurin, J. and P.H. Persson. The effect of bedrest in hospital on fetal outcome in pregnancies complicated by intra-uterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1987. 66(5): p. 407-11.

103. Say, L., A.M. Gulmezoglu, and G.J. Hofmeyr. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. CD000148.

104. Say, L., A.M. Gulmezoglu, and G.J. Hofmeyr. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. CD000137.

105. Jacobsson, B., et al. Cerebral palsy and intrauterine growth restriction: a population based case-control study. *Bjog* (In press), 2006.

106. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 May;49:53–65.

107. Gardosi, J. GRIT: concern about external validity. *Lancet*, 2005. 365(9457): p. 384; author reply 385.

108. Lees CC, Marlow N, van Wassenae-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2015 May 30;385(9983):2162–72.

109. McCowan, L.M., et al. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 182(1 Pt 1): p. 81-6.

110. Jozwiak, M., et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 3: p. CD001233.

111. Villalain C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez Arriaga P, Simón E, Gómez-Montes E. Galindo A Labor Induction in Late-Onset Fetal Growth Restriction: Foley Balloon versus Vaginal Dinoprostone. *Fetal Diagn Ther*. 2019;46(1):67-74.

112. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top guideline No. 31. RCOG January 2014.

113.Papastefanou I, Wright D, Syngelaki A, Lolos M, Anampousi K, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonates from maternal characteristics and serum pregnancy-associated plasma protein-A at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020. doi: 10.1002/uog.2217514.

114.Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodríguez-Sureda V, Domínguez C, Figueras F, Gratacós E. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Mar;49(3):349-356.

115.Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debargue V, Chauleur C, Bages K, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared with Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Obstet Gynecol*. 2016 Nov 1;128(5):1053–63.

116.Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2017. p. 296.e1-296.e14.

117.Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jul 1;52(1):52–9.

118.Mazarico E, Molinet - Coll C, Martínez - Portilla RJ, Figueras F. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta - analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2019 Oct 8;aogs.13730.

119.Mazarico E, Peguero A, Camprubí M, Rovira C, Gómez Roig MD, Oros D, et al. Study protocol for a randomised controlled trial: treatment of early intrauterine growth restriction with low molecular weight heparin (TRACIP). *BMJ Open* [Internet]. 2018;8(10):e020501.

120.Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner MA, Kenny LC, et al. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2018;2(2):93–102.

121.Sheppard M, Spencer RN, Ashcroft R, David AL, EVERREST Consortium. Ethics and social acceptability of a proposed clinical trial using maternal gene therapy to treat severe early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Apr;47(4):484–91.

2

PREECLAMPSIA Y SÍNDROME DE HELLP

2. PREECLAMPSIA Y SÍNDROME DE HELLP

Anna Peguero, Isabel Matas, Sandra Hernández, Francesc Figueras

1. IMPORTANCIA DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DE LA GESTACIÓN

La preeclampsia (PE), la forma clínica de trastorno hipertensivo con más impacto perinatal, es una enfermedad sistémica del endotelio y específica de la gestación que complica alrededor de un 2-10 % de las gestaciones y se estima que es responsable de un 15 % de las muertes maternas^{1,2}. En los países desarrollados, la preeclampsia es la principal causa de ingreso materno en unidades de cuidados intensivos y en España es la segunda causa más frecuente de muerte materna por causa obstétrica directa³. La morbilidad materna puede variar desde una hipertensión leve-moderada a un grave compromiso neurológico, renal y cardiopulmonar.

La preeclampsia es también uno de los principales contribuyentes a la mortalidad y morbilidad perinatal, siendo responsable de un 15 % de los nacimientos prematuros⁴ y de un 10 % de las muertes fetales⁵. La preeclampsia coexiste con el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), que son, a su vez, otras causas importantes de resultado adverso.

El antecedente de preeclampsia es, además, un factor de riesgo emergente de enfermedad cardiovascular en mujeres durante la

menopausia, siendo la magnitud de este riesgo comparable al de la dislipemia.

2. FISIOPATOLOGÍA

Aunque los mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de la preeclampsia no son completamente conocidos, una aproximación conceptualmente útil es entender la enfermedad como la extensión sistémica de una hipoperfusión placentaria.

Se sugiere que el desarrollo de la preeclampsia ocurre en dos fases⁶:

Fase 1: reducción de la perfusión placentaria

La remodelación de las arterias espirales maternas por parte del trofoblasto fetal es un proceso clave en el control de la perfusión placentaria. Las arterias espirales maternas son las que aportan sangre a la placenta y al feto. Para poder aumentar hasta 10 veces el aporte de sangre durante el embarazo, estas arterias han de transformarse en vasos de baja resistencia. Este proceso depende de una correcta interacción entre el trofoblasto fetal y los tejidos maternos. El citotrofoblasto fetal modifica su fenotipo epitelial por uno propio de células endoteliales que le permite invadir tejidos maternos y sustituir el endotelio y la capa muscular de las arterias espirales maternas.

En la preeclampsia esta remodelación vascular no existe o es incompleta en un 50-70 % de los casos⁷, lo que comporta una hipoperfusión placentaria. La hipótesis de un desequilibrio entre

factores antiangiogénicos y proangiogénicos, a favor de los primeros, como causa de esta remodelación vascular anormal es altamente consistente con el conocimiento actual. Esta hipoperfusión se ha medido directamente mediante técnicas de marcaje radioactivo, pero el estudio mediante Doppler del flujo de las arterias uterinas se considera una medida fiable no invasiva de estos cambios fisiopatológicos.

Fase 2: extensión sistémica

Solamente una parte de las gestantes con hipoperfusión placentaria desarrollan preeclampsia. De hecho, los cambios histopatológicos descritos en el apartado anterior son comunes para la mayoría de casos de restricción de crecimiento fetal y para un tercio de los casos con parto prematuro. Lo que caracteriza la preeclampsia es la extensión sistémica de esta hipoperfusión, que acaba resultando en una disfunción endotelial, observable incluso en las fases preclínicas. Se ha demostrado *in vitro* que el plasma de las mujeres con preeclampsia induce una estimulación de varios sistemas que regulan el tono endotelial, entre los que se encuentran la prostaciclina y el óxido nítrico. Esta hiperestimulación induce de forma mantenida a un agotamiento de estos sistemas por la acumulación de metabolitos intermedios que distorsionan el funcionamiento de múltiples sistemas enzimáticos. La cadena de síntesis de la ciclooxigenasa se altera, de forma que la prostaciclina queda inhibida, mientras que el tromboxano persiste en forma de círculo vicioso. La situación desemboca finalmente en un vasoespasma generalizado que es el responsable de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia y que contribuye a la hipoperfusión placentaria, cerrando el círculo fisiopatológico.

3. DEFINICIONES

Antes de entrar en detalles sobre el diagnóstico y manejo de las diferentes formas de hipertensión en el embarazo es necesario establecer una serie de definiciones operativas:

Hipertensión arterial (HTA): presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, en dos tomas separadas 6 horas después de 10 minutos de reposo con la gestante sentada y el brazo a la altura del corazón. Para evitar sobrevalorar la presión arterial se utilizará un manguito de al menos 1.5 veces el diámetro del brazo.

Proteinuria: presencia de >300 mg (0.3g) de proteínas en orina de 24 horas (en caso de recogida no sondada, la muestra se considerará incompleta y no valorable si el ratio creatinina/kg/24h es <15 mg; este dato es importante ya que se estima que un 15-20 % de las muestras ambulatorias son incompletas) o presencia de un ratio proteína/creatinina ≥ 0.3 mg proteínas/mg creatinina. En ambos casos ha de ser en ausencia de infección de orina o contaminación. La determinación cualitativa de la proteinuria (la tira de orina) tiene una sensibilidad para $>300\text{mg}/24\text{h}$ del 50 % para un 20 % de falsos positivos. Existe evidencia de que para la misma tasa de falsos positivos, el ratio tiene una sensibilidad del 80 %⁸.

1- Doppler uterino patológico: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas $>$ percentil 95.

4. CATEGORÍAS DE HIPERTENSIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Durante la gestación nos podemos encontrar con diferentes estadios hipertensivos:

a- Hipertensión crónica: HTA que está presente antes de la gestación o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación. Puede ser primaria (esencial) o secundaria a alguna otra enfermedad (por ejemplo, a la insuficiencia renal).

b- Hipertensión inducida por la gestación: HTA que aparece después de las 20 semanas de gestación. Se subdivide en:

Preeclampsia (PE): clásicamente, la preeclampsia se ha definido como la presencia de HTA y proteinuria a partir de la semana 20 de gestación, siendo la proteinuria un reflejo del daño renal producido por la lesión endotelial que tiene lugar. Hoy en día parece claro que la presencia de proteinuria no es una característica indispensable a la hora de definir la enfermedad, ya que no siempre está presente, y la lesión endotelial producida por la preeclampsia puede manifestarse en otros órganos. Es por ello que, desde el 2014, las diferentes sociedades científicas han ido modificando la definición de la enfermedad y podríamos decir que la definición actual de preeclampsia es la presencia de HTA y signos o síntomas de lesión de órgano diana (Tabla 1) a partir de la semana 20 de gestación.

A su vez, la preeclampsia se puede clasificar según la edad gestacional al diagnóstico y según la presencia o no de criterios de gravedad:

En función de la edad gestacional al diagnóstico distinguimos la preeclampsia precoz (aquella diagnosticada antes de la semana 34 de gestación) y la preeclampsia tardía (aquella diagnosticada a partir de la semana 34). No solo se trata de una división temporal de la enfermedad, sino que también tiene relación con el pronóstico, ya que aquellas pacientes en las que la preeclampsia tenga un inicio precoz presentan hasta en un 83 % de los casos criterios de severidad (siendo del 30 % en casos de preeclampsia

tardía) y en el 80 % están asociadas con RCIU y Doppler umbilical patológico (siendo del 15 % en casos de preeclampsia tardía).

En función de los criterios de gravedad distinguimos la preeclampsia sin criterios de gravedad y la preeclampsia con criterios de gravedad si presenta al menos un criterio de gravedad (Tabla 2). La presencia o ausencia de criterios de gravedad implica cambios en el pronóstico, manejo y tratamiento de las pacientes.

Hipertensión gestacional (HG): son aquellas gestantes con HTA después de la semana 20 de gestación y que no presentan ningún otro criterio diagnóstico de preeclampsia. Este grupo se reclasificará pasadas las 12 primeras semanas posparto en hipertensión transitoria, si se normaliza la PA, o en hipertensión crónica, cuando esta no se normaliza.

c- Preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica: se diagnostica cuando existe un empeoramiento brusco de las cifras de HTA o aparición/empeoramiento de signos/síntomas de afectación de órgano diana no atribuibles a otro diagnóstico más probable.

a- Eclampsia: es la aparición de convulsiones del tipo gran mal o coma no atribuibles a otras causas.

b- Síndrome de HELLP: es una variante de la preeclampsia con criterios de gravedad que se diagnostica cuando aparece hemólisis (LDH superior a 2 veces el límite superior de la normalidad), transaminitis (AST/ALT superior a 2 veces el límite superior de la normalidad) y plaquetopenia ($< 100.000/\mu\text{l}$).

En este capítulo nos centraremos en el manejo de las pacientes con preeclampsia y síndrome de HELLP.

5. SEGUIMIENTO Y MANEJO

5. 1. Preeclampsia sin criterios de gravedad

El ingreso hospitalario es recomendable para completar el estudio inicial y establecer la pauta de seguimiento, aunque no es imprescindible si el feto presenta pruebas de bienestar fetal correctas y la paciente sigue correctamente los controles en domicilio.

El objetivo primordial en el manejo de estas gestantes es la detección precoz del fallo orgánico⁹. Pese a que los estudios sugieren que el control materno-fetal estricto de estas gestantes mejora los resultados, el valor individual y la frecuencia de estas medidas no está del todo bien establecido¹⁰.

Medidas generales

Al diagnóstico se debe informar a la paciente sobre los síntomas prodrómicos de eclampsia (presencia de cefalea, epigastralgia o fotopsias) y recomendarle que consulte a urgencias ante su aparición. También se debe informar de la necesidad de acudir a urgencias o consultar en caso de PAS >145-150 o PAD >95-100.

Se recomienda una restricción de la actividad de la gestante (reposo relativo) y dieta normocalórica, normosódica y normoproteica a no ser que otra patología lo contraindique.

Seguimiento gestacional

Control antenatal estricto ya que la preeclampsia es extremadamente variable y puede empeorar bruscamente:

- Autocontrol de la PA 2-3 veces/día y control en unidad específica 1-2 veces/semana desde el diagnóstico.
- Control analítico cada 15 días o si hay cambios clínicos: hemograma completo, funcionalismo renal (creatinina, ácido úrico, Na, K), funcionalismo hepático y LDH. Si no hay trombopenia no son necesarios estudios de coagulación adicionales a los propios del control gestacional. Menzies (2007) demuestra que la plaquetopenia y la elevación de creatinina se asocian a resultado adverso materno y fetal. Otro estudio (Nisel, 2000) demuestra el buen rendimiento del ácido úrico^{11,12}.
- El control de la PA y control analítico dos veces por semana han demostrado una disminución de las complicaciones maternas del 5.7 al 0.7 %, sin impacto en los resultados neonatales¹¹.
- La determinación de proteinuria solo se realizará al diagnóstico. No se recomienda realizar determinaciones seriadas ya que las cifras de proteinuria no han demostrado utilidad como factor pronóstico.
- Se recomienda un control ecográfico del bienestar fetal cada 15 días o si hay cambio clínico relevante, valorando el crecimiento fetal, el líquido amniótico y el Doppler materno-fetal.

Tratamiento hipotensor

Los objetivos tensionales durante el seguimiento dependerán de la presencia o no de comorbilidad asociada. Si no hay comorbilidad, el objetivo es mantener las PAS entre 130-150 y la PAD entre 80-100; y si existe comorbilidad el objetivo es mantener las PAS entre 130-145 y la PAD entre 80-95. Se iniciará tratamiento en aquellas pacientes a las que no se les pueda realizar un control adecuado.

Se pueden utilizar diferentes fármacos, la elección de los cuales depende de la experiencia y de la existencia de contraindicaciones. (Tabla 3)

Existe evidencia que demuestra que tanto la alfametildopa como el labetalol mejoran respecto al placebo la incidencia de HTA severa^{13,14}. Un ensayo clínico en 200 mujeres que compara nifedipino versus placebo no demuestra beneficios a favor del nifedipino¹⁵. Por ello, el labetalol se considera el fármaco de primera elección en este caso, ya que la alfa metildopa se ha relacionado con un aumento de la depresión posparto.

Finalización de la gestación

El parto es el tratamiento definitivo de la preeclampsia, por lo que se recomienda la finalización de la gestación una vez esta haya llegado a término (a las 37 semanas), en función del Bishop, del pronóstico del parto y de la situación clínica. Un estudio clínico randomizado con más de 700 pacientes (HYPITAT, 2009) demostró que la inducción del parto en pacientes con preeclampsia sin criterios de gravedad a partir de las 37 semanas reducía el riesgo de complicaciones maternas y fetales sin aumento en la tasa de cesáreas¹⁶.

En la actualidad empieza a existir evidencia de que la finalización a partir de la semana 34 en estas pacientes reduce las complicaciones maternas sin empeorar los resultados neonatales. Un ensayo clínico randomizado con 900 pacientes con preeclampsia sin criterios de gravedad (PHOENIX, 2019) demostró que la inducción del parto a partir de la semana 34 reducía el riesgo de complicaciones maternas sin aumento de las complicaciones neonatales¹⁷. Es por ello que, en pacientes seleccionadas en las que prevemos un mayor riesgo de complicación, podríamos

plantearnos la finalización de la gestación entre la semana 34-37 (ver apartado 7, Factores angiogénicos y preeclampsia).

5. 2. Preeclampsia con criterios de gravedad

Se establecerá el diagnóstico de preeclampsia con criterios de gravedad en aquellas pacientes que presenten al menos uno de los signos o síntomas descritos en la Tabla 2. En estos casos se debe realizar un ingreso hospitalario para control materno-fetal estricto e inicio de tratamiento hipotensor y de prevención de las convulsiones.

Ya se ha comentado anteriormente que el tratamiento definitivo de la preeclampsia es la finalización del embarazo, pero dependiendo de la edad gestacional podría intentarse una actitud expectante consistente en una vigilancia intensiva materno-fetal solo si se garantiza un control materno-fetal estrecho.

Valoración de la necesidad de tratamiento farmacológico de la HTA

El tratamiento de la HTA severa (PA >160/110) es el objetivo prioritario en la preeclampsia grave, siendo óptimo conseguir una PAS entre 140-155 y una PAD entre 90-105 con la mínima dosis eficaz posible. El registro de Reino Unido demuestra que un 90 % las muertes maternas por hemorragia intracraneal tuvieron una PAS>160 y una PAD <110. Es importante evitar descensos bruscos de la PA por el riesgo de hipoperfusión placentaria con la consiguiente repercusión fetal.

Se pueden utilizar diferentes fármacos, la elección de los cuales depende de la experiencia y de la existencia de contraindicaciones. (Tabla 4)

La Figura 1 muestra dos algoritmos posibles de abordaje de la crisis hipertensiva (empezando con labetalol o nifedipino).

No existen grandes diferencias entre labetalol e hidralazina en cuanto a efectos adversos y morbilidad perinatal, aunque con el labetalol se ha demostrado menos riesgo de hipotensión secundaria. También se ha demostrado una menor incidencia de hipertensión severa y menos alteraciones en el RCTG fetal con el nifedipino que con la hidralazina^{18.19}. Por ello, los fármacos de primera elección serían el labetalol y el nifedipino, aunque la hidralazina es también una opción aceptable.

Valoración de la necesidad de prevención farmacológica de las convulsiones

Respecto a la prevención de las convulsiones, el fármaco de elección es el sulfato de magnesio (SO_4Mg), y está indicado en los casos de preeclampsia con criterios de severidad para prevenir la progresión a eclampsia²⁰.

El SO_4Mg es un fármaco sedante a nivel de la placa neuromotora que tiene un rango terapéutico estrecho y que su acumulación conlleva parálisis respiratoria y cardiotoxicidad. Ello implica que durante su utilización deba realizarse un control estricto de la frecuencia respiratoria de la paciente, de los reflejos osteotendinosos de la diuresis y de la saturación de O_2 mediante pulsioximetría cada 2-3 horas. Ante la sospecha clínica de intoxicación (obnubilación, bradipnea o abolición de reflejos) o de dosis infraterapéutica debe procederse a la determinación de magnesemia. (Tabla 5)

Debe tenerse en cuenta además que el SO_4Mg puede interaccionar con otros relajantes musculares y está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Control materno-fetal

La evolución clínica de la preeclampsia con criterios de gravedad suele ser hacia la progresión de la enfermedad, pudiendo dar lugar a complicaciones importantes. Por ello se debe mantener un control materno-fetal estricto.

Control materno

-Monitorización hemodinámica: se recomienda realizar un control de la PA cada 5-10 min hasta la estabilización del cuadro. Posteriormente se puede espaciar el control y realizarlo de manera horaria. En caso de inestabilidad hemodinámica o necesidad de tomas repetidas de muestras de sangre arterial se realizará una monitorización de la presión arterial invasiva. Las variaciones de la presión venosa central y la presión de la arteria pulmonar no se correlacionan con el nivel de llenado vascular, por lo que actualmente no se recomiendan.

-Monitorización respiratoria: se realizará mediante saturación arterial de oxígeno y frecuencia respiratoria. En caso de insuficiencia respiratoria es necesario solicitar prueba de imagen (radiografía de tórax o ecografía pulmonar), gasometría arterial e inicio de oxigenoterapia con Ventimask 35-40 %. Si la paciente persiste con insuficiencia respiratoria será necesario soporte ventilatorio; la elección entre ventilación no invasiva (VNI) o ventilación invasiva con intubación endotraqueal (IOT) dependerá de la severidad de la insuficiencia respiratoria. La VNI tiene su principal indicación en aquellas situaciones que son rápidamente reversibles y que necesitan soporte ventilatorio durante un corto periodo de tiempo.

-Control de diuresis: se recomienda realización de peso y balance hídrico diario, y control de diuresis horaria (con sondaje vesical permanente). El objetivo mínimo es mantener una diuresis de más de 30 ml/h. No está recomendada la reposición volémica para aumentar el volumen plasmático ni tratar la oliguria en pacientes con función renal correcta y valores normales de creatinina. Los diuréticos deben evitarse; solo están indicados si existe una oligoanuria persistente (<90 ml/3h a pesar de fluidoterapia correcta), edema agudo de pulmón, edema cerebral o indicación por cardiopatía o nefropatía; y se usarán preferentemente diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida).

-Fluidoterapia: la fluidoterapia se individualizará en todos los casos, teniendo en cuenta la ingesta oral de líquidos, las aportaciones de las soluciones de fármacos, presencia de edemas, síntomas respiratorios, insuficiencia renal... El objetivo será mantener un balance hídrico neutro y unas entradas entre 2.5-3L/día. El registro de Reino Unido *Why mother die* reportó entre 1994 y 1996 6 muertes maternas por edema agudo de pulmón en relación con preeclampsia, después de establecer recomendaciones restrictivas de líquidos; entre 2003 y 2005 no hubo ninguna.

-Control analítico diario o antes si hay cambios clínicos. Se incluirá hemograma completo, función renal y hepática, LDH y coagulación.

-Se realizará profilaxis de la enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) si coexisten otros factores de riesgo trombóticos.

Control fetal

- Al diagnóstico debe hacerse una exploración obstétrica general, incluyendo RCTG y ecografía para valoración de peso fetal estimado y Doppler. Posteriormente se realizará un control de bienestar fetal diario con RCTG, teniendo en cuenta que la

variabilidad no es valorable en presencia de tratamiento con SO_4Mg , y ecografía con evaluación Doppler en función de los hallazgos (cada 2-3 días). En caso de RCIU en estadios avanzados, el control será diario.

-La maduración pulmonar fetal con corticoides está indicada entre las 24 y 34⁶ semanas de gestación.

Finalización de la gestación

El parto es el tratamiento definitivo de la preeclampsia, por lo que siempre está indicado en una preeclampsia con criterios de severidad por encima de las 34 semanas de gestación, ya que nos encontramos en un rango de prematuridad moderada. Pero el parto puede no ser adecuado para el feto pretérmino porque la prematuridad es una causa muy importante de morbilidad perinatal.

La finalización de la gestación, por tanto, se realizará teniendo en cuenta la edad gestacional. En entornos donde se pueda asegurar un adecuado control materno-fetal se recomendaría:

- En gestaciones de menos de 24 semanas se debe valorar la finalización por indicación materna dado el mal pronóstico de la gestación y el riesgo de complicaciones maternas.
- En gestaciones entre 24-33⁶ semanas se optará por una conducta expectante siempre que el estado materno y fetal nos lo permitan y que podamos asegurar un correcto control. En medios donde no se puede asegurar un estrecho control materno-fetal está justificada la finalización por encima de las 28 semanas.
- En gestaciones ≥ 34 semanas se recomienda finalización de la gestación, previa maduración pulmonar con corticoides si precisa.

En pacientes seleccionadas, en las que prevemos un mayor riesgo de complicaciones (ver apartado 7, Factores angiogénicos y preeclampsia), se podría plantear la finalización electiva a partir de la semana 32 debido al alto riesgo de complicación y finalización urgente que presentan estas gestantes durante la conducta expectante.

Se debe tener en cuenta, además, si existen o no criterios de finalización inmediata, independientes de la edad gestacional, que nos indicarían la finalización inmediata de la gestación ya que implican un elevado riesgo materno. Son los siguientes:

- HTA grave incontrolable farmacológicamente (a pesar de la combinación de 2 fármacos hipotensores a dosis máximas).
- Pródromos de eclampsia persistentes que no ceden con la instauración de tratamiento con SO_4Mg como hiperreflexia con clonus, cefalea intensa que no responde a analgesia, alteraciones visuales, estupor, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho, náuseas o vómitos persistentes.
- Signos de pérdida de bienestar fetal.
- Afectación orgánica materna progresiva: deterioro de la función renal, oligoanuria persistente, deterioro de la función hepática o plaquetopenia progresiva.
- Aparición de complicaciones maternas graves: hemorragia cerebral, edema pulmonar que no responde al tratamiento, rotura hepática, desprendimiento de placenta.

La finalización de la gestación se ha de hacer de forma coordinada con los servicios de anestesia y neonatología para optimizar el manejo materno-fetal. La vía del parto preferible es la vaginal, siempre que no comporte inducciones largas de más de 24 horas. Si hay un RCIU asociado actuar en función del estadio fetal. En la Figura 2 se puede ver representado un algoritmo de manejo

de estas pacientes en nuestro medio, en el que el control materno estrecho está bien garantizado.

Control posparto en la preeclampsia con criterios de gravedad

Dada la gravedad de la enfermedad es preciso un control exhaustivo materno durante las primeras 24-48 horas. Se realizará un balance hídrico estricto y monitorización de la saturación de oxígeno, ya que nos encontramos en el período de máximo riesgo de edema agudo de pulmón. En el posparto inmediato (por la oxitocina, la liberación de ADH y el sangrado) se ha de ser más tolerante con la oliguria y no se requiere tratamiento diurético por encima de 60ml/3h mientras la función renal sea normal.

El tratamiento con sulfato de magnesio se mantendrá un mínimo de 24-48 horas posparto y siempre que persista la clínica prodrómica de eclampsia. Se valorará cambio de tratamiento hipotensor endovenoso a vía oral durante las 24-48 horas posparto si la paciente está hemodinámicamente estable y no presenta síntomas prodrómicos de eclampsia. Las dosis necesarias son las mismas o superiores a las administradas por vía endovenosa.

Es fundamental valorar nuevamente la necesidad de profilaxis de la enfermedad tromboembólica con HBPM, que estará indicada siempre en el caso de cesárea y cuando haya un factor asociado al riesgo trombótico en el parto vaginal. Si se inicia el tratamiento debe ser al menos 4 horas después de la retirada del catéter peridural.

Hay que tener en cuenta que la utilización de fármacos ergóticos está contraindicada. En caso de hemorragia posparto se puede utilizar oxitocina, carboprost o misoprostol (uso compasivo) y en caso de inhibición de la lactancia materna se deben utilizar medidas físicas. También deben evitarse en la medida de lo posible el uso de

antiinflamatorios no esteroideos durante el puerperio, especialmente en pacientes con HTA mal controlada, oliguria, insuficiencia renal, coagulopatía o trombocitopenia.

Debemos tener en cuenta que es habitual un incremento de la presión arterial a partir del tercer día posparto, por lo que puede ser necesario ajustar la medicación oral para cifras de PA inferiores a 160/110 antes del alta. La alfametildopa está asociada a depresión posparto y se recomienda su sustitución por otro hipotensor a las 48 horas del posparto. Un fármaco de primera línea es el labetalol oral, que durante el puerperio se puede aumentar hasta 1200 mg/24h sin aumentar de manera relevante sus efectos secundarios más frecuentes: fatiga, cefalea, insomnio. Por encima de estos requerimientos, se optará por combinar el labetalol con otro fármaco de segunda línea. Los fármacos más eficientes en términos de dosificación y de efectos secundarios son: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (enalapril 5mg/24 horas y subir a 10-20mg/24h si es necesario), aunque están contraindicados en caso de lactancia en prematuros de menos de 32 semanas; o bloqueantes del calcio (Nifedipino Retard 40mg/24 horas).

Como ya hemos comentado, está indicada la suspensión del tratamiento con SO_4Mg a las 24-48 horas posparto; sin embargo, en casos de hipertensión severa refractaria al tratamiento con dos fármacos a dosis plenas, pródromos de eclampsia (hiperreflexia con clonus, cefalea intensa, alteraciones visuales, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho o vómitos) o empeoramiento de los signos de enfermedad endotelial (hemólisis, función hepática o renal o plaquetopenia) puede estar indicado reiniciar el tratamiento.

5.3. Eclampsia

La eclampsia es la aparición de un cuadro convulsivo o coma en el curso de la preeclampsia no atribuible a otras causas. En el 50 % de los casos se ocurre en gestaciones pretérmino y, aproximadamente, en un 59 % se dará anteparto, un 20 % intraparto y un 21 % posparto (en el 90 % de los casos posparto ocurren en la primera semana).

Habitualmente se presenta en una gestante diagnosticada de preeclampsia y frecuentemente va precedida de sintomatología prodrómica, aunque en un 20-25 % de los casos cursan con una mínima elevación de las cifras de PA y sin proteinuria. Por ello, la presencia de convulsiones o coma en una gestante obliga siempre a descartar lo antes posible una preeclampsia y se orienta como tal hasta que se demuestre otra causa. Siempre debe realizarse el diagnóstico diferencial con otros procesos que puedan ser los causantes.

En la eclampsia siempre está indicada la finalización de la gestación, independientemente de la edad gestacional, previa estabilización hemodinámica y neurológica de la paciente. En este caso, a diferencia de la preeclampsia sin criterios de severidad, no se recomienda la conducta expectante dada la imposibilidad de prevenir con seguridad absoluta la aparición de nuevas convulsiones (el riesgo de nueva convulsión es del 5-20 % a pesar del tratamiento) y, además, puede dar lugar a otras complicaciones tales como el desarrollo de secuelas neurológicas o la muerte materna.

En caso de que la recuperación del nivel de conciencia posterior a la convulsión no sea la adecuada o exista focalidad neurológica estará indicada la realización de una prueba de neuroimagen, aunque en nuestro medio —en el que la disponibilidad es buena y los casos son excepcionales— debe valorarse su realización de manera sistemática.

Los objetivos inmediatos del tratamiento son, en este orden:

- Soporte de las funciones vitales maternas, asegurando la vía aérea.
- Control de las convulsiones y prevención de las recurrencias.
- Control de la HTA manteniendo cifras tensionales en un rango seguro (se realizará al mismo tiempo que el punto anterior).
- Valoración del estado materno-fetal y monitorización estricta.

El SO_4Mg es el tratamiento anticonvulsivante de elección, ya que ha demostrado ser más efectivo que otros fármacos como la fenitoína o el diazepam, siendo también efectivo en la prevención de nuevas crisis convulsivas^{21,22}. El tratamiento antihipertensivo utilizado será el mismo que en los casos de preeclampsia con criterios de gravedad.

En la Figura 3 se muestra el algoritmo de manejo de estas pacientes en nuestro centro.

5.4. Síndrome de HELLP

El síndrome de HELLP se considera una forma especial de preeclampsia con criterios de gravedad. Se trata de un síndrome caracterizado por la presencia de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento plaquetar bajo.

Ante una alteración analítica compatible con síndrome de HELLP se debe hacer un diagnóstico diferencial (Tabla 6) con la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico-urémico (SHU), hígado graso, hepatitis, brote lúpico, síndrome antifosfolípido, púrpura trombocitopénica idiopática²³.

La valoración inicial y los controles posteriores a realizar son los mismos que en los casos de preeclampsia con criterios de gravedad (profilaxis de las convulsiones con SO_4Mg , tratamiento de la HTA severa, fluidoterapia y control del bienestar fetal).

Si no existen criterios de finalización inmediata (ver apartado de Preeclampsia con criterios de gravedad), se optará por una conducta expectante en aquellas gestaciones de menos de 28 semanas. En medios donde se puede garantizar un control materno adecuado sería razonable diferir la finalización hasta las 32 semanas, previa maduración pulmonar fetal si precisa. En la Figura 4 se puede ver representado el algoritmo de manejo de estas pacientes en nuestro centro.

Una de las medidas terapéuticas más estudiadas, y al mismo tiempo la más controvertida, ha sido el tratamiento con corticosteroides. Se dispone de datos que demuestran una mejoría clínico-analítica transitoria si se realiza tratamiento anteparto con corticoides a dosis altas, que permite la utilización de anestesia regional y mejoría del pronóstico de parto vaginal. No existe evidencia de que disminuya las complicaciones maternas.

Tanto la dexametasona como la betametasona atraviesan la barrera placentaria, por lo que serían los de elección si es precisa la maduración pulmonar fetal. Se ha demostrado que el tratamiento con dexametasona versus placebo conlleva una reducción de la estancia hospitalaria, no existiendo esta evidencia para la betametasona. Además, la dexametasona tiene una menor acción mineralocorticoidea comparado con la betametasona. La dexametasona también ha demostrado mejorar el perfil de marcadores antiangiogénicos y comparada con la betametasona presenta una mayor mejoría analítica y de la diuresis²⁴. Por todo ello, si es necesaria la maduración pulmonar fetal, se recomienda utilizar dexametasona.

Dado que tanto la dexametasona como la betametasona pueden tener efectos adversos en el feto cuando se utilizan a dosis elevadas, cuando se quiera administrar tratamiento con corticosteroides y no esté indicada la maduración pulmonar fetal se recomendaría el uso de metilprednisolona (de la que escasamente el 10 % pasa la barrera placentaria). El tipo de corticoide y las dosis recomendadas se resumen en la Tabla 7.

La transfusión de plaquetas solo está indicada inmediatamente antes del parto si plaquetas $<40.000/\mu\text{l}$ en caso de cesárea, o si plaquetas $<20.000/\mu\text{l}$ en caso de parto vaginal y en las primeras 24 horas posparto si hay clínica de sangrado.

6. CONDUCTA CLÍNICA AL ALTA MÉDICA

En estas pacientes es importante la valoración de la necesidad de tratamiento hipotensor al alta o en el puerperio, ya que en la mayoría de los casos las cifras de PA se normalizan durante los primeros días del puerperio, aunque en las formas graves puede tardar hasta 2-4 semanas. Si la paciente requiere de tratamiento hipotensor durante el puerperio se aconseja el control tensional ambulatorio 2-3 veces por semana y reducción de las dosis de manera paulatina si mantiene cifras tensionales correctas.

En la visita de la cuarentena (6-8 semanas posparto) se recomienda un control analítico que incluya perfil hepático, renal y proteinuria para reevaluación y clasificación definitiva del cuadro; en ocasiones es necesario realizar otro control a las 12 semanas posparto para ello. En caso de persistencia de la HTA, proteinuria y otras alteraciones analíticas transcurrido este período, se debe sospechar una alteración subyacente y llevar a cabo las pruebas necesarias para llegar a un correcto diagnóstico.

El estudio de trombofilias no está indicado de manera rutinaria en todos los casos²⁵; por lo general se recomienda en aquellos casos de preeclampsia de inicio precoz, DPPNI o en casos de preeclampsia recurrente.

De cara a riesgo de recurrencia, se estima que es del 20 % en aquellos casos de aparición a partir de las 37 semanas, del 30 % si aparición de las 34 a las 37 semanas, del 40 % de las 28 a las 34 semanas, y del 50 % en casos de debut antes de las 28 semanas de gestación. El riesgo de recurrencia en casos de síndrome de HELLP es del 3 % de presentar nuevamente el síndrome y del 20 % de preeclampsia. En el caso de antecedente de eclampsia, el riesgo de recurrencia de eclampsia es del 2 % y de preeclampsia del 20 %.

Además, se debe informar a las pacientes con antecedentes de preeclampsia que tienen un mayor riesgo de desarrollar HTA crónica y enfermedad cardiovascular (aproximadamente x2-3 respecto la población general), por lo que se han de fomentar hábitos de vida saludables.

7. FACTORES ANGIOGÉNICOS Y PREECLAMPSIA

En la actualidad se acepta que en la preeclampsia de inicio precoz existe un desequilibrio entre los factores proangiogénicos (Placental Growth Factor [PlGF] y vascular endotelial growth factor [VEGF]) y los factores antiangiogénicos (soluble fms-like tyrosine kinase-1 [s-Flt1]), de manera que aumentan los factores antiangiogénicos y disminuyen los factores proangiogénicos.

Los más estudiados son el PlGF, el sFlt-1 y el ratio sFlt-1/PlGF. Se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y la exclusión de preeclampsia, y en la predicción de efectos adversos asociados a la

enfermedad. En el estudio PETRA publicado en el año 2012, donde se incluyeron 96 pacientes con sospecha de preeclampsia sin cumplir criterios diagnósticos, la aparición de complicación severa fue del 96 % en aquellas pacientes con niveles patológicos de PIGF versus 5 %. En el estudio PELICAN se evidenció que en pacientes con sospecha de preeclampsia por debajo de las 34 semanas y valores de PIGF $<12\text{pg/mL}$, presentaban un VPP del 70 % y VPN del 87 % para la predicción de preeclampsia, con necesidad de parto en las siguientes semanas²⁶. Finalmente, el estudio PROGNOSIS, publicado en 2016, donde se incluyeron 1050 pacientes con sospecha de preeclampsia, el ratio s-Flt1/PIGF $<38\text{ pg/ml}$ presentó un VPN del 90 % para descartar la aparición de preeclampsia en la siguiente semana²⁷.

En base a la evidencia disponible hasta la fecha, parece razonable la determinación de factores angiogénicos en aquellas pacientes con sospecha de preeclampsia que no cumplen los criterios diagnósticos como herramienta de ayuda para descartar preeclampsia en aquellos casos en los que el ratio s-Flt1/PIGF sea $<38\text{ pg/ml}$ (este punto de corte como herramienta para descartar preeclampsia también se podría aplicar en casos de gestaciones gemelares).

En cuanto a los factores angiogénicos como factor pronóstico, existe evidencia de que a más alteración en el perfil angiogénico de la paciente menor intervalo hasta la necesidad de parto secundario a complicaciones derivadas de la enfermedad. En el estudio DIAPREP, publicado en 2012, se evidenció que unos valores de PIGF $<p5$ presentaban un VPP del 82 % para la predicción de complicación severa, mientras que $>p5$ el VPN era del 95 %²⁸. En la misma línea, existe un estudio prospectivo que incluye 630 gestantes con patología hipertensiva en el que se evidencia que aquellas gestantes de menos de 34 semanas que tienen un ratio sFlt-1/PIGF >655 , el 70 % requiere finalización por complicación materna o fetal en 48 horas y el 95 % en una semana; en la edad

gestacional de 34 a 36⁶ semanas, aquellas gestantes con un ratio sFlt-1/PIGF >201 el 84 % requiere finalización en 48 horas y el 100 % antes de una semana^{29,30}.

Por ello creemos que la determinación de factores angiogénicos en gestaciones únicas con diagnóstico de preeclampsia puede ser de utilidad para valorar el manejo y seguimiento de estas pacientes y para decidir el momento de finalización de la gestación. En nuestro centro, en aquellas gestantes con preeclampsia con criterios de severidad y ratio sFlt-1/PIGF >655 se realiza un seguimiento más estrecho, y no se recomienda la conducta expectante hasta la semana 34 por el alto riesgo de complicación asociada, indicándose una finalización electiva en la semana 32. En la misma línea, en gestantes con diagnóstico de preeclampsia sin criterios de severidad y ratio sFlt-1/PIGF >201, en nuestro centro recomendaríamos la finalización electiva a partir de la semana 34, mientras que en aquellas con un ratio sFlt-1/PIGF <201 se podría mantener una conducta expectante hasta la semana 37, debido al menor riesgo de complicaciones.

8. CRIBADO Y PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

Durante la visita de asesoramiento del primer trimestre (11-14 semanas) se recomienda realización del cálculo de riesgo de preeclampsia mediante un test de cribado combinado (descargable en <https://www.dropbox.com/s/ve0sw1ts2wgx6t/calculadora-v-2017.4.3.exe?dl=0>).

En aquellas pacientes con riesgo alto de preeclampsia (según nuestro algoritmo >1/75) se recomienda el inicio de tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) 150 mg/día. Se iniciará idealmente entre las 12-16 semanas y no después de la semana 20, y se mantendrá hasta la semana 36. El tratamiento con AAS ha demostrado una

reducción del riesgo de preeclampsia precoz de hasta el 82 % (ASPREE trial, donde se incluyeron 26941 pacientes, de las que 2971 presentaban un riesgo alto de preeclampsia precoz mediante cribado combinado)³¹.

En aquellas pacientes con baja ingesta de calcio (menos de 600 mg o de 2 raciones/día), se recomienda la administración de suplementos de calcio (>1g/d).

Ningún otro tratamiento ni suplementos dietéticos ha demostrado una reducción del riesgo de preeclampsia, por lo que no están recomendados.

A aquellas gestantes con alto riesgo de preeclampsia también se les realizará un seguimiento más estricto de la gestación para despistaje de preeclampsia y RCIU. Si el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en segundo trimestre es normal (<p95), se recomienda realización de ecografía con estimación del peso fetal y analítica, añadiendo perfil hepático y proteinuria a las 28 y a las 32 semanas de gestación. Si el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en segundo trimestre es patológico (>p95) se añadirá también la realización de ecografía y analítica a las 24 semanas.

La edad gestacional de finalización de las pacientes con riesgo alto de preeclampsia precoz no difiere respecto a los criterios de población de alto riesgo.

Tabla 1- Signos o síntomas de lesión de órgano diana

- Proteinuria (>300mg/24h o ratio proteínas/creatinina ≥ 0.3 mg/mg).
- Insuficiencia renal (creatinina >1.2mg/dl).
- Plaquetopenia (<100 000/ μ l).
- Insuficiencia hepática (AST o ALT superiores a dos veces el límite superior de referencia del laboratorio, o alteración de las pruebas de coagulación).
- LDH superior a dos veces el límite superior de referencia del laboratorio.
- Presencia de dolor epigástrico/vómitos.
- Signos o síntomas de edema agudo de pulmón.
- Sintomatología neurológica: cefalea persistente que no responde a analgesia, alteraciones visuales, ictus, clonus...
- Doppler patológico de las arterias uterinas.

AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina amniotransferasa.

Tabla 2- Criterios de gravedad

- HTA severa (PAS ≥ 160 o PAD ≥ 110 mmHg en dos ocasiones separadas 6 horas con la paciente en reposo o PAS <180 o PAD >120 mmHg en dos ocasiones separadas 30 minutos).
- Insuficiencia renal (creatinina >1.2mg/dl) u oliguria (≤ 500 ml en 24h o <90ml/3h).
- Plaquetopenia (<100 000/ μ l).
- Insuficiencia hepática (AST o ALT superiores a dos veces el límite superior de referencia del laboratorio o alteración de las pruebas de coagulación).
- LDH superior a dos veces el límite superior de referencia del laboratorio.
- Presencia de dolor epigástrico/vómitos.
- Signos o síntomas de edema agudo de pulmón.
- Sintomatología neurológica: cefalea persistente que no responde a analgesia, alteraciones visuales, ictus, clonus...

HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina amniotransferasa.

Tabla 3- Tratamiento hipotensor vía oral

- **Labetalol** 50-100mg/6h. Dosis máxima de 2400mg/día.
- **Hidralazina** 25-50mg/día repartidas en 3-4 tomas. Dosis máxima de 200mg/día.
- **Nifedipino** 10mg/6-8h. Nifedipino Retard 20mg/12-24h. Adalat Oros® 30-60mg/24h. Dosis máxima de 60mg/día.
- **Alfametildopa** 250mg/8h vo. Dosis máxima de 2-3g/día.

Tabla 4- Tratamiento hipotensor endovenoso y tratamiento de la crisis hipertensiva

Labetalol Fármaco alfa-beta bloqueante • Posología: iniciar la medicación con un bolus endovenoso lento (1-2 minutos) de 20mg. Repetir en 20 minutos si no se controla la PA doblando la dosis (40, 80, 80 mg. No sobrepasar los 200 mg). Seguir con perfusión continua (dosis comprendida entre 50-400 mg/6h). Si la PA no se controla se puede doblar la perfusión cada 15 minutos, hasta llegar a una dosis máxima de 600mg/6h, aunque con dosis >300mg/6h se aconseja asociar nifedipino antes de aumentar la perfusión de labetalol. • Dosis máxima diaria: 2400 mg = 600mg/6h. • Efectos secundarios: bradicardia fetal. En prematuros se ha de alejar el máximo posible del nacimiento. • Contraindicaciones: insuficiencia cardiaca congestiva, bradicardia materna <60 latidos/minuto y asma. Nifedipino. Fármaco antagonista del calcio. • Posología: dosis inicial 10 mg vía oral (se puede repetir en 30 min). Dosis de mantenimiento: 10-20 mg/6-8h. • Dosis máxima diaria: 60 mg. • Contraindicada la vía sublingual por el riesgo de hipotensión severa. • Efectos secundarios: cefalea, rubor, taquicardia y edemas. • Contraindicación relativa en pacientes con estenosis intestinal (posibilidad de clínica obstructiva). Hidralazina. Fármaco vasodilatador. • Posología: iniciar la medicación con bolus endovenoso lento (1-2 minutos) de 5 mg. Se pueden repetir un máximo de 4 bolus en intervalos de 20 minutos. Continuar perfusión de 3-7 mg/h endovenosa. • Dosis máxima diaria: 200 mg. • Efectos secundarios: taquicardia materna y cefalea. • Contraindicaciones: taquicardia, enfermedad coronaria y cardiopatía. Nitroprusiato sódico: • Posología: 0.25 mcg/kg/min aumentando la dosis 0.25 mcg/kg/min cada 5 minutos si precisa (dosis máxima 10 mcg /kg/min) • Solo indicado si han fracasado los otros tratamientos, ya que es fetotóxico por acúmulo de cianida si se utiliza más de 4 horas. Por lo tanto, se trata de un agente de último recurso para el control urgente de la HTA severa y refractaria, y un máximo de 4 horas.

ev: endovenoso; PA: presión arterial; vo: vía oral.; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 5- Dosis, monitorización y tratamiento de la intoxicación por sulfato de magnesio

Dosis	Bolus 2-4g endovenoso (1g/5min) seguido de perfusión 1-2g/h
Control clínico	FR >14 rpm ROTs presentes Diuresis >30ml/h
Sospecha clínica de intoxicación	Obnubilación, bradipnea o abolición ROTs
Control analítico	Magnesio plasmático 3.5-7 mEq/L o 4.5-8.4 mg/dL
Tratamiento de la intoxicación	Gluconato cálcico: bolus 1g endovenoso en 3-4min.

ev: endovenoso; FR: frecuencia respiratoria; ROTs: reflejos osteotendinosos.

Tabla 6- Diagnóstico diferencial del síndrome de HELLP:

	Síndrome de HELLP	Hígado graso	PTT	SHU
Trombocitopenia	> 20 000/ μ l	> 50 000/ μ l	$\leq$ 20 000/ μ l	> 20 000/ μ l
Hemólisis	50-100 %	15-20 %	100 %	100 %
Anemia	< 50 %	Ausente	100 %	100 %
CID	< 20 %	73 %	Rara	Rara
Hipoglucemia	Ausente	61 %	Ausente	Ausente
LDH	$\geq$ 600	Variable	> 1000	> 1000
Hiperbilirrubinemia	50-60 %	100 %		
Insuficiencia renal	50 %	90-100 %	30 %	100 %
Múltiplos factor vW	Ausente	Ausente	80-90 %	80-90 %
ADAMST-13 <5 %	Ausente	Ausente	33-100 %	Ausente
Proteinuria	90-95 %	30-50 %	Con hematuria	80-90 %
HTA	85 %	50 %	20-70 %	80-90 %
Ratio sFIt-1/PIGF	>85	<38	<38	<38

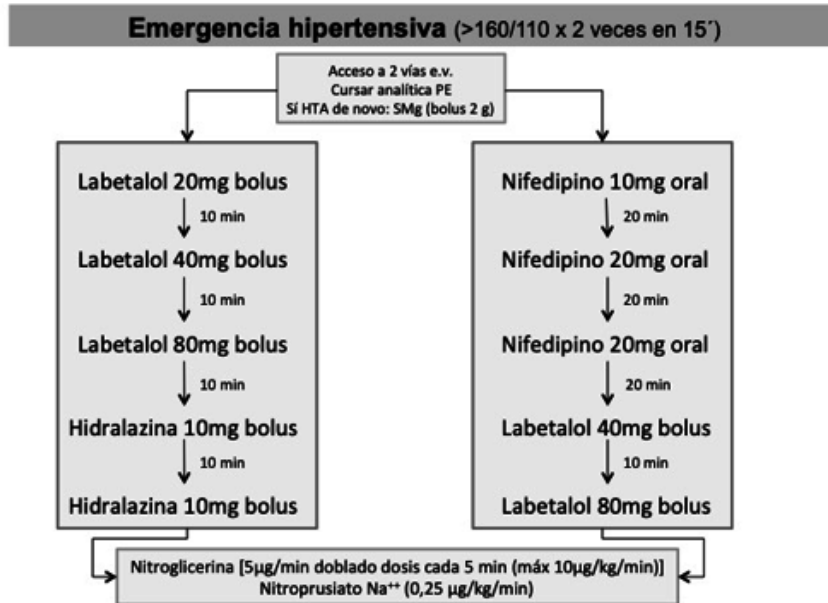
Sd HELLP: síndrome de HELLP; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; CID: coagulación intravascular diseminada; LDH: lactato deshidrogenasa; vW: von Willebrand; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 7- Corticoides de elección y dosis en el tratamiento del síndrome de HELLP:

Situación clínica	Corticoide de elección, dosis y objetivo terapéutico
Es necesaria maduración pulmonar fetal:	Dexametasona 10mg/12h ev durante 48h y posteriormente metilprednisolona 40mg/12h ev hasta que se evidencia un ascenso de la cifra de plaquetas >150 000/ μ l. En caso de no respuesta tras 8-10h del inicio del tratamiento aumentar dosis de metilprednisolona a 40mg/6h ev.
Si no es necesaria la maduración pulmonar fetal:	Metilprednisolona 40mg/12h ev hasta que se evidencia un ascenso de la cifra de plaquetas >150 000/ μ l. En caso de no respuesta tras 8-10h del inicio del tratamiento aumentar dosis de Metilprednisolona a 40mg/6h ev.
Posparto	Tratamiento durante 48h independientemente de la cifra de plaquetas. Dexametasona ev 10mg/12h (dos dosis) y posteriormente 5mg/12h.

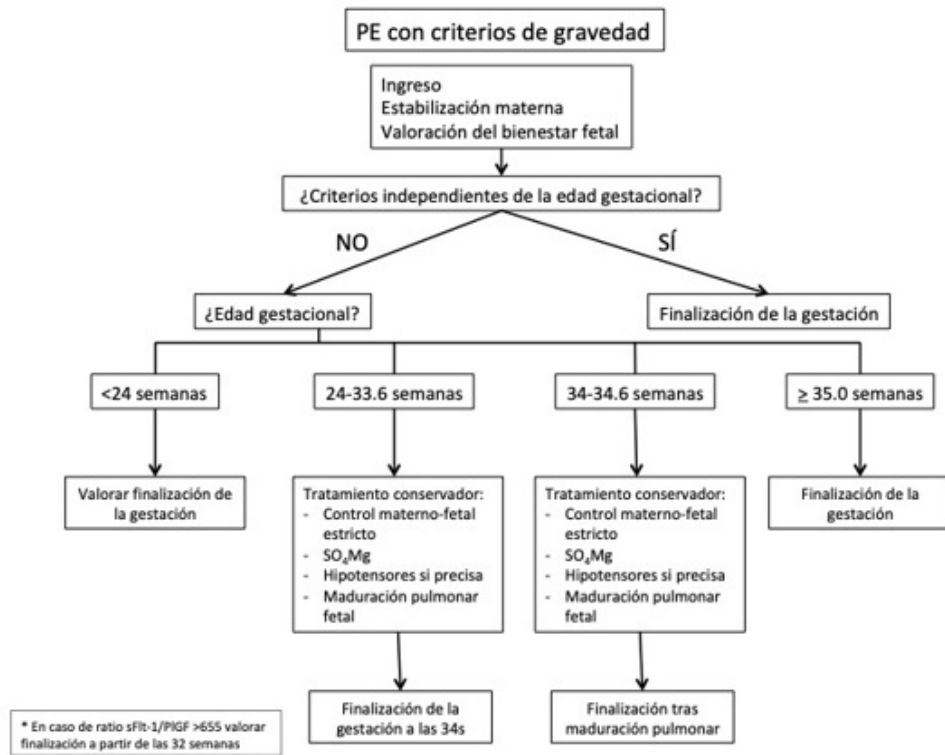
ev: endovenoso.

Figura 1- Algoritmo de abordaje de la crisis hipertensiva



ev: endovenoso; PE: preeclampsia; HTA: hipertensión arterial; SMg: sulfato de magnesio

Figura 2- Algoritmo de manejo de la preeclampsia con criterios de gravedad (en un medio que garantice el control materno estrecho)



PE: preeclampsia; SO₄Mg: sulfato de magnesio

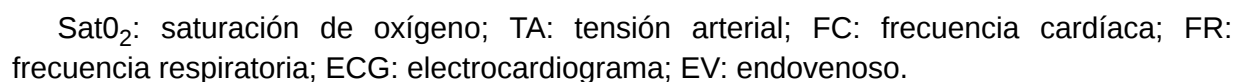
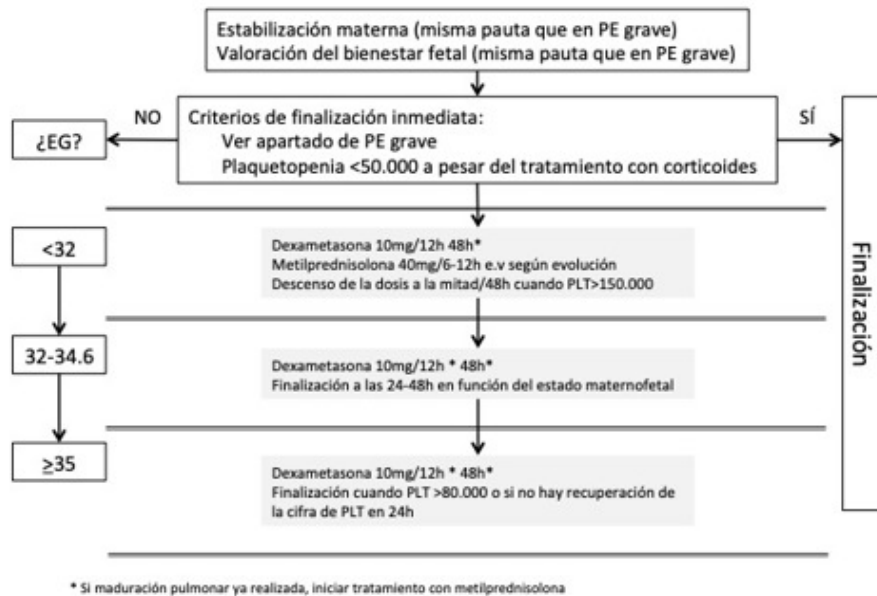


Figura 4- Algoritmo de manejo síndrome de HELLP (en un medio que garantice el control materno estrecho)



PE: preeclampsia; ev: endovenoso; PLT: plaquetas

BIBLIOGRAFÍA

- 1- World Health Organization. Estimates of maternal Mortality: A New Approach by WHO and UNICED. World Health Organization. Geneva. 1996.
- 2- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066–74.
- 3- Miguel J, Temprano M, Muñoz P, Cararach V, Martínez J, Mínguez J, et al. Maternal mortality in Spain from 1995-1997. Results of a hospital survey. *Prog Obs Ginecol*. 2002;45(12):525–34.
- 4- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):1035–40.
- 5- Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A TA. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 2005;331(1113–1117).
- 6- Roberts JM, Hubel CA. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta*. 2009;30(SUPPL.):32–7.
- 7- Meekins J, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen I, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101(8):669–74.
- 8- Wheeler T, Blackhurst D, Dellinger E, Ramsey P. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(5):465–4.
- 9- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):181–92.
- 10- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. *NICE Clin Guidel*. 2011;1–295.
- 11- Menzies J, Magee L, Li J, MacNab Y, Yin R, Stuart H, et al. Instituting Surveillance Guidelines and Adverse Outcomes in Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):121–7.
- 12- Nisell H, Palm K, Wolff K. Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. *Acta Obs Gynecol Scand*. 2000;79(1):19–23.
- 13- Sibai B, Gonzalez A, Mabie W, Moretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol*. 1987;70(3 Pt 1):323–7.
- 14- Elhassan E, Mirghani O, Habour A, Adam I. Methyldopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East Afr Med J*. 2002;79(4):172–5.
- 15- Sibai BM, Barton JR, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of

preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):879–84.

16- Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9694):979–88.

17- Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10204):1181–90.

18.- Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev.* 2008;(3):CD001449.

19.- Magee L a, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003;327(7421):955–60.

20- Duley L, Gülmezoglu a M, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD000025.

21- Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(10):CD000128.

22- Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD000127.

23- Sibai B. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):956–66.

24- Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4).

25- Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: Systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess (Rockv).* 2006;10(11):1–75.

26- Chappell L, Duckworth S, Seed P, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic Accuracy of Placental Growth Factor in Women With Suspected Preeclampsia: A Prospective Multicenter Study. *Circulation.* 2013;128(19):2121–31.

27. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women with Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2016;128(2):261–9.

28. Sibude J, Guibourdenche J, Dionne M-D, Le Ray C, Anselem O, Serreau R, et al. Placental Growth Factor for the Prediction of Adverse Outcomes in Patients with Suspected Preeclampsia or Intrauterine Growth Restriction. *PLoS One.* 2012;7(11):e50208.

29- Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic

potential in preeclamptic patients. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(1):58.e1-58.e8.

30- Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, Bartha JL, De La Calle M, et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. Fetal Diagn Ther. 2018;43(2):81–9.

31- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017;377(7):613–22.

3

INFECCIÓN PERINATAL POR CITOMEGALOVIRUS

3. CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Laura Salazar, Marta López y Anna Goncé

DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO Y EPIDEMIOLOGÍA

CMV es un ADN virus de la familia *Herpesviridae* que establece un estado de latencia celular después de la primoinfección con capacidad de reactivación. La reinfección por diferentes cepas también es posible.

CMV se transmite por contacto próximo a través de la saliva, orina, secreciones vaginales, semen, por vía transplacentaria y también por la leche materna. En la gestante, la primera causa de infección es el contacto con niños menores de 3 años ya que cuando se infectan eliminan el virus por la saliva y la orina durante largos periodos de tiempo. CMV produce una de las infecciones congénitas más frecuentes, con una incidencia de infección materna primaria del 1-1.5 % y una prevalencia estimada de neonatos infectados de entre 0.6 y 0.7 %¹. De estos, 17-20 % presentarán secuelas inmediatas o a largo plazo. CMV es la primera causa de sordera neurosensorial en la infancia y una causa frecuente de anomalías del desarrollo neurológico¹.

La seroprevalencia en gestantes de nuestro entorno es aproximadamente del 60 %, aunque no hay cifras recientes debido a la ausencia de cribado sistemático gestacional². La seroprevalencia se va incrementando con la edad de la gestante, y también es más elevada en mujeres procedentes de países en vías de desarrollo y en mujeres con hijos en edad escolar. En general, se considera que en los países occidentales industrializados la seroprevalencia de las mujeres de edad fértil oscila entre el 40-60 % y en zonas rurales con bajos recursos socioeconómicos o en países en vías de desarrollo alcanza el 80-100 %³.

CLÍNICA MATERNA

El periodo de incubación es de entre 3 y 4 semanas. La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, pero hasta en un 30 % de los casos puede aparecer un cuadro de fiebre, astenia y mialgias⁴. Aunque se trata de una sintomatología muy inespecífica, es importante tener en cuenta la posibilidad de una infección por CMV en las gestantes que presenten fiebre sin focalidad aparente, linfocitosis e incremento de las transaminasas.

INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS

Transmisión perinatal y riesgo de secuelas

Infección materna primaria: durante la gestación se produce una transmisión vertical global del 35-40 %, con un aumento del riesgo a mayor edad gestacional^{5,6,7}. (Tabla 1)

Debido a que después de una primoinfección la viremia puede persistir varias semanas, hay casos descritos de transmisión vertical en infecciones maternas primarias pregestacionales hasta 3 meses antes de la gestación, pero con una transmisión vertical menor (5-10 %) ⁵.

Debido al tropismo del virus por el SNC fetal y a su vulnerabilidad inicial, la afectación más grave y las secuelas neurológicas se producen sobre todo cuando la infección fetal se produce durante el primer trimestre^{6,7}. Actualmente, la infección se considera sobre todo una embriopatía⁷.

Un metaanálisis reciente que incluía cerca de 3000 gestaciones con infección CMV ha calculado con mejor evidencia el riesgo de transmisión vertical y de lesiones fetales en función del periodo gestacional en el momento de la infección materna⁷.

Momento infección	TV	Riesgo lesiones si TV	Riesgo lesiones si TV no conocida
Pregestacional (3 meses)	5 %	No lesiones	No lesiones
Periconcepcional (4sem pre-6 sem post FUR)	21 %	28 %	6 %
1.º trimestre	36 %	19 %	7 %
2.º trimestre	41 %	0.9 %	1 %
3.º trimestre	65 %	0.4 %	<1 %

Tabla 1: Riesgo de transmisión vertical (TV) y de afectación fetal en función del momento de la infección primaria materna

Infección materna recurrente: debido a la presencia de inmunidad previa, las infecciones maternas no primarias (reactivación o reinfección) tienen un riesgo de transmisión placentaria muy bajo (1-3 %). No obstante, como la reactivación y reinfección son fenómenos muy frecuentes, la infección congénita es más prevalente en países con elevada inmunidad que en países con seroprevalencia más baja (2 % versus 0.4 %)⁸. Se ha visto, además, que en los países con seroprevalencia materna considerada baja (50 %), aproximadamente la mitad de las infecciones congénitas proviene de infecciones maternas recurrentes⁹. Históricamente se había considerado que las infecciones maternas recurrentes tenían menor capacidad de producir afectación fetal, pero recientemente se ha confirmado que también pueden ser causa de infecciones congénitas graves¹⁰.

Las infecciones neonatales adquiridas en el canal del parto o a través de la lactancia materna no tienen efecto en el desarrollo neurológico posterior, pero hay casos descritos de sepsis en prematuros de menos de 32 semanas¹¹.

Manifestaciones clínicas de la infección congénita¹

1- Recién nacidos sintomáticos al nacimiento

La mayoría proceden de infecciones en el primer trimestre o periodo perigestacional y presentan sintomatología neurológica o auditiva, y anomalías de la neuroimagen. Pueden presentar también una restricción del crecimiento intrauterino (50-60 %)7,12.

De estos niños, 50-60 % presentarán secuelas importantes:

- Retraso psicomotor, epilepsia, hipotonía (45-90 %).
- Déficit auditivo neurosensorial (30-65 %), que puede ser de aparición tardía.
- Coriorretinitis y déficit visual (15-30 %.)

La infección por inclusiones citomegálicas, que incluye principalmente afectación del sistema reticuloendotelial — plaquetopenia, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia— y a menudo prematuridad, también forma parte del espectro clínico de la infección congénita sintomática por CMV. En general aparece en casos de infección fetal más tardía y cercana al parto, y no necesariamente conlleva un mal pronóstico neurológico a largo plazo.

2- Recién nacidos asintomáticos al nacimiento con exploración negativa y neuroimagen sin anomalías

La mayoría van a proceder de infecciones maternas a partir de las 14 semanas, pero también cerca del 70 % de los recién nacidos infectados en el primer trimestre o periodo perigestacional van a ser asintomáticos al nacimiento. De estos, el 10-12 % pueden presentar secuelas de aparición tardía, principalmente defectos auditivos y muy raramente otros defectos del neurodesarrollo¹.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA

Cribado gestacional

Hoy en día las principales sociedades científicas no recomiendan el cribado serológico gestacional universal. Las consecuencias

negativas de su implementación (ansiedad e interrupciones yatrogénicas de la gestación), superarían a la posibilidad de evitar secuelas importantes. No existe en la actualidad una vacuna preventiva y hasta muy recientemente había escasa evidencia sobre la utilidad del tratamiento intrauterino. Además, el diagnóstico serológico muchas veces es poco claro en cuanto al momento de la infección materna y existe la posibilidad de infecciones recurrentes que en la mayoría de casos no se van a poder diagnosticar con la serología materna.

Recientemente se ha publicado el primer estudio randomizado¹³ que demostraba la eficacia del valaciclovir versus placebo para la prevención de la transmisión vertical del CMV tras primoinfección materna. En dicho estudio se objetivó que el beneficio del tratamiento era mayor cuando se instauraba lo antes posible tras la infección. Estos resultados son esperanzadores en cuanto a los beneficios que podría tener el cribado universal en el primer trimestre para detectar casos de seroconversión materna reciente y reducir la transmisión vertical en el periodo de mayor riesgo fetal. A partir de los datos de este estudio y de otros que probablemente llegarán, las sociedades científicas deberán reconsiderar la implementación de un *screening* universal en el primer trimestre.

Indicaciones aceptadas hoy en día para solicitar la determinación serológica materna son:

- 1- Clínica compatible con infección.
- 2- Hallazgo de marcadores ecográficos compatibles con infección fetal.
- 3- Contacto conocido de riesgo con persona infectada.

Diagnóstico de infección materna primaria

a- Seroconversión durante la gestación.

b- IgG e IgM de CMV positivas: este hallazgo no confirma una infección primaria durante la gestación. Puede tratarse de una infección primaria preconcepcional ya que la IgM tiene un patrón

de descenso rápido, pero ocasionalmente puede persistir positiva durante más de 12 meses¹⁴. La presencia de una IgM positiva en una paciente asintomática obliga a solicitar el test de avidez de la IgG, que puede ayudar a conocer el momento de la infección con una sensibilidad aceptable. La mayor rentabilidad del test es antes de las 14 semanas, ya que una avidez elevada permite descartar una infección durante el embarazo¹⁵. Es importante realizar esta determinación en un laboratorio virológico con experiencia, ya que existe mucha variabilidad entre los reactivos diagnósticos existentes. La interpretación de la avidez de la IgG será la siguiente, pero varía algo en función del kit reactivo utilizado:

-Avidez elevada (≥ 0.65): infección de > 12 semanas.

-Avidez baja (< 0.40): infección de < 12 semanas.

-Avidez intermedia (0.40-0.65): infección de tiempo indeterminado.

a- IgG de CMV positiva e IgM negativa: indica una infección materna primaria pasada hace más de 2-3 meses. Hay que tener en cuenta que una IgG positiva con IgM negativa en el contexto de un hallazgo de marcadores ecográficos sugestivos de infección fetal no puede descartar una infección primaria al inicio de la gestación, ni mucho menos que las lesiones sean debidas a una infección recurrente. En nuestra experiencia, en el momento del diagnóstico de los marcadores ecográficos, la IgM materna es negativa en más del 50 % de los casos¹⁶.

Se ha visto que la realización de la serología en laboratorios de referencia y una correcta interpretación de los resultados por especialistas clínicos con experiencia, disminuye de forma significativa la ansiedad materna y las interrupciones de la gestación de fetos no infectados¹⁷.

a- ADN viral en sangre materna: en infecciones primarias agudas, la detección de ADN viral en sangre materna suele ser

positiva durante 4-6 semanas y confirma la infección. Su persistencia más allá de 6 semanas se ha relacionado con un incremento de transmisión vertical¹⁸.

Diagnóstico serológico/virológico de infección materna secundaria

La IgM se positiviza en menos del 10 % de los casos¹⁴, y la viremia y la viruria suelen ser transitorias. Por tanto, el diagnóstico de reinfección o reactivación es muy difícil. Se ha de valorar también esta posibilidad en los casos de anomalía ecográfica compatible en gestantes con IgG positiva e IgM negativa.

DIAGNÓSTICO DE TRANSMISIÓN FETAL

La amniocentesis con amplificación del ADN viral en líquido amniótico mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método de elección. Debido al especial tropismo del virus por el riñón fetal, la PCR en líquido amniótico tiene una sensibilidad (90-95 %) y una especificidad (98-100 %) muy elevadas, siempre y cuando la amniocentesis se realice como mínimo 6-7 semanas después de la infección materna y siempre después de las 21 semanas de gestación, momento a partir del cual el feto excreta una elevada cantidad de virus por la orina¹¹.

Un estudio reciente observó que la amniocentesis a partir de las 17 semanas tendría la misma sensibilidad que a partir de las 21 semanas en los casos de infección al inicio de la gestación y siempre que hubieran transcurrido por lo menos 8 semanas desde la infección materna¹⁹. Una amniocentesis precoz nunca sería aplicable en aquellos casos en los que no se conozca con certeza el momento de la infección materna.

Indicaciones de la amniocentesis

- Sospecha serológica de infección materna durante la gestación.

- Marcadores ecográficos de afectación fetal con serología materna positiva (IgG positiva con IgM positiva o negativa).

Interpretación del resultado

- **ADN-CMV indetectable en líquido amniótico:** descarta la infección fetal y permite tranquilizar a la paciente. No obstante, debido a la posibilidad de un resultado falsamente negativo (8 %), se recomienda añadir algún control ecográfico suplementario (a las 28 y 36 semanas, por ejemplo) y confirmar la ausencia de infección congénita en el recién nacido con una determinación de ADN-CMV en orina o en saliva en las 2 primeras semanas de vida. Los falsos negativos de líquido amniótico, cuando la amniocentesis se realiza en el momento adecuado, corresponden probablemente a transmisiones tardías y nunca han dado lugar a un recién nacido sintomático¹⁹.

- **ADN-CMV positivo en líquido amniótico:** demuestra que se ha producido infección fetal pero no discrimina qué fetos van a ser sintomáticos. La conducta posterior irá dirigida a la detección de marcadores de afectación fetal que puedan ayudar a determinar el pronóstico neonatal. La **cuantificación de la carga viral en líquido amniótico** se correlaciona sobre todo con el tiempo transcurrido desde la infección fetal. Aunque una carga viral baja (< 10 000 UI/ml) se asocia en general a un buen pronóstico fetal, el valor predictivo positivo de una carga viral elevada es controvertido^{20,21}.

DIAGNÓSTICO DE AFECTACIÓN FETAL

Marcadores ecográficos

Acostumbran a ser defectos progresivos que afectan a distintos órganos y sistemas —intestino, riñón (oligoamnios), hígado, SNC, crecimiento fetal— de forma aislada o combinada. La sensibilidad de la ecografía para la detección de lesiones producidas por CMV, incluidas las lesiones del SNC, es elevada y puede llegar al 80-85 % en ecografías realizadas en centros de referencia^{12,22}. Para la

detección de las anomalías del SNC la técnica de elección es la neurosonografía, de preferencia por vía transvaginal si el feto está en presentación cefálica, ya que permite la visualización del cerebro en los 3 planos. La resonancia magnética (RM) intracraneal realizada a partir de las 30 semanas es una técnica complementaria que mejora el diagnóstico de las alteraciones de la sulcación y del cerebelo, y que permite el diagnóstico de alteraciones de la sustancia blanca. La RM puede en ocasiones informar de anomalías leves como el aumento de captación en la sustancia blanca, que de forma aislada suele tener buen pronóstico^{12,21}. La neurosonografía y la RM combinadas consiguen en el tercer trimestre una sensibilidad para la detección de anomalías del SNC provocadas por el CMV superior al 95 %^{12,21-23}.

- **Anomalías del SNC:** debido al especial tropismo del virus por el SNC, la evidencia o ausencia de lesiones a este nivel va a condicionar el pronóstico neonatal a corto y a largo plazo. Considerando el pronóstico de las lesiones que presentan los neonatos, la clasificación actual de las lesiones fetales del SNC considera 2 tipos: lesiones de mal pronóstico y lesiones de pronóstico incierto^{21,24}. (Tabla 2)

Las lesiones severas diagnosticadas por ecografía o RM tienen un valor predictivo positivo muy elevado (>90 %) en cuanto al nacimiento de un recién nacido con riesgo de secuelas graves, mientras que algunas lesiones evidenciables mediante neurosonografía, como los vasos hiperecogénicos en los núcleos grises centrales o tálamos (vasculopatía lenticuloestriada), si aparecen de forma aislada se asocian exclusivamente a déficit auditivo^{21,24}.

Otras lesiones consideradas leves condicionan un pronóstico más incierto en cuanto al nacimiento de un recién nacido sintomático y sobre todo en cuanto a su pronóstico a largo plazo^{12,21,24}. Además, en el momento del diagnóstico hay que tener en cuenta que las anomalías pueden ser evolutivas y que el pronóstico no va a ser del todo fiable hasta el final de la gestación.

- **Otras lesiones ecográficas de infección (extra-SNC):** en general señalan infección fetal sintomática, pero si el seguimiento mediante técnicas de imagen (neurosonografía y RM) descarta lesiones a nivel del SNC, su pronóstico es favorable en cuanto al nacimiento de un recién nacido con afectación neurológica^{21,24}.

Tabla 2 Hallazgos de ecografía / RM relacionados con el pronóstico de la infección fetal por CMV		
Anomalías severas del SNC Mal pronóstico neonatal	Anomalías leves SNC Pronóstico neonatal incierto	Anomalías extracerebrales Pronóstico neonatal incierto
Ventriculomegalia >15 mm (hidrocefalia) Microcefalia (CC ≤ -3 SD) Aumento espacio subaracnoideo (microencefalia) Hiperecogenicidad periventricular «Halo» (signo de ventriculitis) Lesiones destructivas (quistes porencefálicos) Lesiones hemorrágicas Agenesia/disgenesia cuerpo calloso Cerebelo hipoplásico Anomalías de la sulcación y de las circunvoluciones cerebrales Agiria, paquigiria, polimicrogiria	Ventriculomegalia leve (10-15 mm) Quistes subependimarios (germinolíticos). Adherencias intraventriculares Calcificaciones aisladas (a menudo en ganglios caudados) Vasculopatía lenticuloestriada (núcleos centrales o tálamos)* Imágenes de alteración de intensidad de señal en sustancia blanca (RM)	Intestino hiperecogénico Hepatomegalia (lóbulo derecho > 4 cm) CIR Ascitis/hidrops fetal Cardiomegalia fetal Signos de anemia fetal (Doppler ACM: PSV>1.5MoM) Oligoamnios Calcificaciones intrahepáticas Placentomegalia (> 4 cm)

CC: circunferencia cefálica. CIR: crecimiento intrauterino restringido. ACM: arteria cerebral media.

PSV: pico sistólico de velocidad

* Asociación a déficit auditivo

Marcadores biológicos y virológicos en sangre fetal

Varios estudios han intentado valorar en sangre fetal distintos marcadores biológicos y virológicos que se encuentran alterados en los recién nacidos con enfermedad por inclusiones citomegálicas para redefinir el pronóstico de los fetos infectados, sobre todo de los que no presentan marcadores ecográficos de afectación severa^{20,21,25}.

La mayoría de estudios han valorado la sangre fetal en el segundo trimestre y los marcadores que mejor se han correlacionado con un recién nacido sintomático y con riesgo de secuelas neurológicas (evidencia débil) son la plaquetopenia y una carga viral o una gamma glutamil transpeptidasa (GGT) elevadas.

Un estudio retrospectivo evaluó el valor predictivo de la carga viral y el nivel de plaquetas en un grupo de fetos que no presentaban anomalías ecográficas o presentaban únicamente anomalías leves en el momento del diagnóstico de la infección en el segundo trimestre. Los autores observaron que ambos parámetros en sangre fetal eran factores predictivos del pronóstico neonatal independientes de la ecografía, y que mejoraban el asesoramiento temprano en los casos de infección fetal²¹. No obstante, otro estudio demostró que, a excepción de la GGT, los demás marcadores biológicos no eran útiles para la predicción de secuelas cuando la cordocentesis se realizaba en el tercer trimestre²⁵.

Por tanto, la evidencia actual no permite recomendar una cordocentesis sistemática, aunque es un procedimiento a tener en cuenta de forma individualizada.

TRATAMIENTO INTRAÚTERO

Inmunoglobulina hiperinmune

Un primer estudio no randomizado demostró el beneficio de la terapia prenatal con inmunoglobulina hiperinmune (IGH) administrada a la madre por vía endovenosa para disminuir la transmisión vertical del CMV y las secuelas neurológicas²⁶. Sin embargo, un estudio randomizado posterior no pudo demostrar que

la IGH previniera la transmisión vertical del virus ni tampoco las secuelas de los recién nacidos infectados²⁷.

Recientemente, un estudio prospectivo observacional ha mostrado que la administración de IGH muy al inicio de la infección materna, administrada antes de las 14 semanas y a dosis elevadas (200 UI/kg) cada 2 semanas, disminuía la transmisión vertical (7.5 % versus 35-40 %)²⁸. De todas maneras, a la espera de los resultados de nuevos estudios randomizados, y también debido a su elevado coste, la terapia con IGH no debe ser utilizada fuera de un contexto de investigación²⁹.

Antivirales

Los tratamientos antivirales que se administran en vida posnatal (ganciclovir, valganciclovir) están contraindicados durante la gestación por su potencial toxicidad. Un estudio fase II con valaciclovir mostró en una cohorte de gestantes con infección fetal confirmada y lesiones ecográficas consideradas leves una buena tolerancia materna del fármaco a dosis elevadas por vía oral (8g/24h). Además, el estudio evidenció una reducción >50 % en el número de recién nacidos sintomáticos (18 % versus 57 %) cuando comparó con la cohorte histórica procedente de un metaanálisis³⁰.

Recientemente se ha publicado el primer estudio randomizado¹³ que evalúa la eficacia del valaciclovir versus placebo en la prevención de la transmisión vertical del CMV tras primoinfección materna en el primer trimestre. En dicho estudio se ha demostrado que el valaciclovir (8g/24h) se asocia a una reducción del 71 % en la transmisión vertical del CMV cuando se compara con placebo (11 % valaciclovir versus 30 % placebo, p 0.027), siendo la reducción más significativa cuanto más precozmente se inicia el tratamiento. De este estudio se desprende que la instauración de una estrategia de cribado universal en el primer trimestre junto con el uso de valaciclovir en aquellos casos de primoinfección materna perigestacional o en primer trimestre podría contribuir de manera segura y efectiva a la reducción de la morbimortalidad neonatal por CMV.

Aunque los efectos secundarios de valaciclovir a dosis elevadas son escasos, se ha reportado algún caso de insuficiencia renal transitoria y rápidamente reversible al suspender el tratamiento. En gestantes tratadas se recomienda un hemograma y perfil hepático y renal cada 1-2 semanas^{13,30}.

Vacunas

En el momento actual no existe ninguna vacuna comercializada y su obtención requerirá probablemente cierto tiempo debido a la complejidad del virus.

ASESORAMIENTO Y SEGUIMIENTO EN CASO DE INFECCIÓN FETAL CONFIRMADA EN LÍQUIDO AMNIÓTICO

En caso de infección fetal confirmada por detección del virus en líquido amniótico, se requiere una evaluación exhaustiva para determinar el pronóstico neonatal en un centro especializado. Debe tenerse en cuenta que el riesgo de secuelas dependerá del momento en el que se produjo la infección materna. Así, si la infección se produjo en el periodo perigestacional o en el primer trimestre, el riesgo global de secuelas a largo plazo será del 30-35 %; en cambio, si la infección fetal se produjo a partir del segundo trimestre, la mayoría de recién nacidos serán asintomáticos a corto y largo plazo. Debe informarse a la paciente de la necesidad de seguimiento y de la posible aparición tardía de los marcadores de afectación fetal, tanto ecográficos como de la RM.

En la semana 32, si el resultado de la RM y el de la última neurosonografía no presentan alteraciones, el riesgo de secuelas moderadas o severas —que es lo que más preocupa a los padres— será prácticamente nulo y únicamente persistirá un riesgo de déficit auditivo unilateral del 16 %³¹. Queda por definir el pronóstico de algunos marcadores sutiles y aislados que no necesariamente se asocian a un mal pronóstico.

Con la ley actual vigente en nuestro medio, que permite las interrupciones tardías en los casos de afectación fetal grave

diagnosticados en etapas avanzadas de la gestación, el diagnóstico de una infección fetal en líquido amniótico con ausencia de anomalías ecográficas no justifica una interrupción de la gestación.

El seguimiento que proponemos en caso de una infección fetal por CMV confirmada es el siguiente:

- En ausencia de lesiones ecográficas o en presencia de lesiones leves proponer tratamiento con valaciclovir 8 g / 24 h hasta el final de la gestación (en lesiones severas no tiene utilidad).
- Ecografía cada 2-3 semanas.
- Neurosonografía cada 4 semanas.
- RM intracraneal a las 30-32 semanas.
- Valorar cordocentesis de común acuerdo con los padres para estudio de marcadores biológicos en sangre fetal, en casos seleccionados con evidencia de marcadores ecográficos de pronóstico incierto diagnosticados en el segundo trimestre (< 28 semanas)²⁵.

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA INFECCIÓN POR CMV DURANTE EL EMBARAZO

En todas las gestantes —especialmente las seronegativas conocidas, pero también en las gestantes inmunes por el riesgo de infección recurrente— es importante recordar las medidas higiénicas profilácticas para prevenir la infección por CMV durante la gestación. Algún estudio prospectivo ha demostrado que las recomendaciones higiénicas en el primer trimestre son efectivas^{32,33}.

Los niños menores de 3 años son la principal fuente de contagio. El lavado frecuente de las manos con agua caliente y jabón después del contacto con saliva y orina (cambio de pañales, alimentación, tocar juguetes...) y evitar el contacto íntimo con la saliva de los niños pequeños (besos en la boca, compartir cubiertos y vasos...) son las

medidas más efectivas. A pesar de que la mayoría de guías de control gestacional recomiendan dar estas normas higiénicas a las embarazadas, los programas educativos no están bien desarrollados en ningún país y el conocimiento de la infección por parte de las gestantes es muy reducido³⁴.

CONSEJO PRECONCEPCIONAL CON EL ANTECEDENTE DE INFECCIÓN POR CMV

En las pacientes con el antecedente de parto o aborto de un feto infectado se recomienda un tiempo de espera de 6 meses hasta intentar una nueva gestación⁵.

El seguimiento de la IgM hasta su negativización no es una buena herramienta ya que puede tener un patrón de descenso muy variable (2-3 meses o superior a 1 año)¹⁴.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CONGÉNITA EN EL RECIÉN NACIDO Y SEGUIMIENTO

La sospecha o el diagnóstico de una infección congénita por CMV durante la gestación ha de constar en la historia pediátrica, ya que se ha de confirmar en el recién nacido durante las 2 primeras semanas de vida. La técnica más sensible es la detección de ADN-CMV en la orina o en la saliva neonatal¹⁴. Una primera detección del virus a partir de las 3 semanas de vida puede corresponder a una infección adquirida intraparto o posnatalmente.

La identificación de un recién nacido con infección congénita por CMV hace necesario un seguimiento a largo plazo para la detección de posibles secuelas auditivas y así hacer posible una intervención precoz.

PUNTOS CLAVE INFECCIÓN CMV

1- La infección por CMV es una causa importante de patología fetal/neonatal e infantil en nuestro medio.

2- Tras los recientes datos publicados sobre la eficacia de valaciclovir para la prevención vertical después de primoinfección materna en el primer trimestre, el cribado universal del CMV en el primer trimestre debería considerarse. Además, es importante solicitar la serología a las gestantes con sintomatología compatible o ante la evidencia de marcadores ecográficos sugestivos de afectación fetal.

3- La prevención primaria puede tener utilidad y, por tanto, es aconsejable dar a las embarazadas recomendaciones sobre las medidas higiénicas preventivas, especialmente a las madres de niños menores de 3 años.

4- La interpretación serológica puede ser compleja. En casos dudosos es preferible remitir a la paciente a un centro especializado.

5- La PCR en líquido amniótico a partir de las 21 semanas y 6-7 semanas después de la infección materna es el *gold standard* para el diagnóstico de infección fetal. En casos seleccionados de infección materna en el primer trimestre y periodo confirmado superior a 8 semanas desde la infección, la amniocentesis se podría adelantar a las 17 semanas con una sensibilidad y especificidad similares.

6- La ecografía y la RM en manos expertas presentan una elevada sensibilidad para la detección de infecciones fetales sintomáticas, pero las anomalías del SNC pueden aparecer de forma tardía.

7- Valaciclovir a altas dosis (8g/24h) tras primoinfección materna se asocia a una reducción significativa de la transmisión vertical cuando se compara con placebo, siendo la reducción más significativa cuanto más precozmente se inicia el tratamiento.

8- Aunque la evidencia es más escasa, valaciclovir (8g/24 h) podría ser útil para disminuir el grado de secuelas en los fetos infectados sin afectación ecográfica o con afectación leve.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Kenneson A, Cannon MJ. 2007. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev. Med. Virol* 17: 253–276.
- 2- De Ory F, Ramírez F, García-Comas L, León P, Sagües MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol* 2004; 19:85-9.
- 3- Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus epidemiology and awareness. *J Clin Virol* 2009; 46: 6-10.
- 5- Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV, and Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG*. 2003; 110:572-7.
- 6- Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Fabbri E, Gerna G. Preconceptional primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection. *JID* 2006; 193: 783-7.
- 7- Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; 33: 751-8.
- 8- Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G et al. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6):870-883.
- 9- Manicklal S, Emery V, Lazzarotto T, Boppana S, Gupta R. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26 (1):86-102.
- 10- Wang C, Zhang X, Biallek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (2): e11-3.
- 11- Britt WJ. Congenital human cytomegalovirus infection and the enigma of maternal immunity. *J Virol* 2017; 91 (15) e02392-16.
- 12- Alarcón Allen A, Baquero-artigao F. y Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74(1): 52e1-13.
- 13- Lipitz S, Yinon Y, Malinger G, Yagel S, Levit L, Hoffman C et al. Risk of cytomegalovirus associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 508-14.
- 14- Shahar-Nissan K, Pardo J, Pelet O et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):779-785.
- 15- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 680-715.

16- Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ et al. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1436-7.

17- Goncé A, Marcos MA, Borrell A, López M, Nadal A, Figueras F, Gratacós E. Maternal IgM antibody status in confirmed fetal cytomegalovirus infection detected by sonographic signs. *Prenat Diagn* 2012; 32:1-5.

18- Guerra B, Simonazzi G, Banfi A et al. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 221.e1-221.e6.

19- Simonazzi G, Cervi F, Zavatta A, Pellizzoni L, Guerra B, Matroberto M et al. Congenital cytomegalovirus infection: prognostic value of maternal DNAemia at amniocentesis. *CID* 2017; 64:207-210.

20- Enders M, Daiminger S, Eder S et al. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. *Prenat Diagn* 2017;37(9):940-42.

21- Fabbri E, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B et al. Prognostic markers of symptomatic congenital cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG* 2011; 118:448-56.

22- Leruez-Ville M, Stimemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:342 e1-9.

23- Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related brain lesions: comparison between targeted ultrasound and examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:900-5.

24- Goncé A, López M, Esteve C. Infecciones TORCH y por parvovirus B19 y gestación (2019) en: *Protocolos del Servicio de Medicina Maternofetal* www.medicinafetabarcelonal.org.

25- Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33:203-14.

26- Hawkins-Villarreal A, Moreno-Espinosa A, Eixarch E et al. Blood parameters in fetuses infected with cytomegalovirus according to the severity of brain damage and trimester of pregnancy at cordocentesis. *J Clin Virol* 2019; 119:37-43.

27- Nigro G, Adler SP, La Torre R and Best M. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005 353;13: 1350-1362.

28- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014; 370: 1316-26.

29- Kagan KO, Enders M, Schampera MS et al., Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53 (3):383-89.

30- Leruez-Ville M, Foulon I, Pass et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol* 2020 "in press".

31- Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi res L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc et al., In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicentre, open-label. Phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:462.e1-10.

32- Faure-Bardon B, Millischer AE, Deloison B et al. Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG* 2019: DOI: 10.1111/1471-0528.15935.

33- Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Chatelet I, Senat MV, Frydman R et al. Does hygiene counselling have an impact on the rate of cytomegalovirus primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in French hospital. *J Clin Virol* 2009; 16 (11): 1503-6.

34- Revello MG. et al., Prevention of primary CMV infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015;2:1205-10.

33- Kirby T. Congenital CMV-a neglected health problem www.thelancet.com/infection 2016(16).

Figura 1. Neurosonografía (28 semanas):

Infección fetal por CMV: hiperrefringencia periventricular en corte coronal (a) y sagital (b) (Signo del «Halo») (ver flecha)

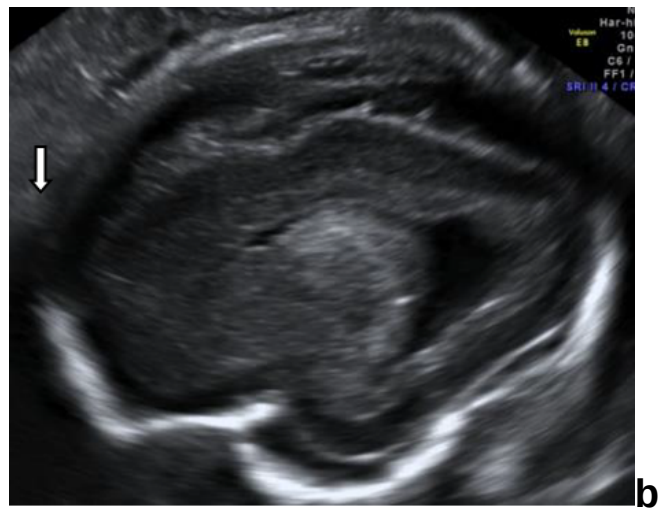


Figura 2. Neurosonografía (32 semanas): corte coronal

Infección fetal por CMV. Calcificaciones periventriculares en placa (ver flecha)

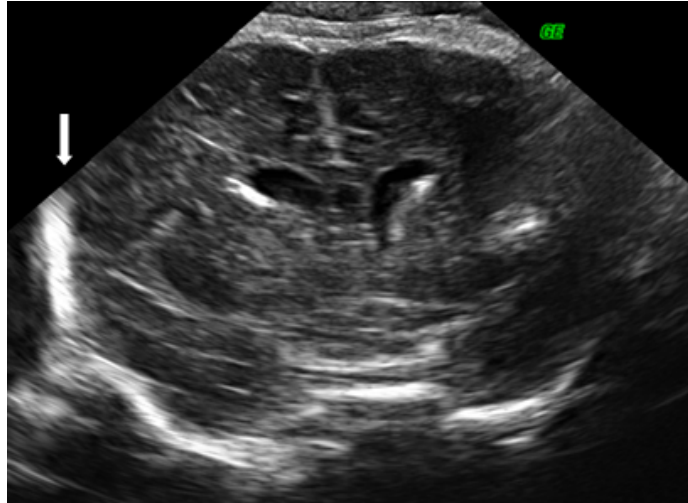


Figura 3: Ecografía (23 semanas): Infección fetal por CMV

Hiperecogenicidad intestinal (enterocolitis fetal)

(ver flecha)



4

INFECCIÓN PERINATAL POR TOXOPLASMA

4. TOXOPLASMOSIS

Laura Salazar, Marta López y Anna Goncé

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La toxoplasmosis está causada por el *Toxoplasma gondii*, parásito protozoario intracelular. Existen distintas cepas de *Toxoplasma gondii* y el genotipo II es el más frecuente en Europa. El genotipo I y otros genotipos atípicos son los más frecuentes en América del Sur, y producen formas más severas de la enfermedad, así como secuelas oculares más graves en las infecciones congénitas¹. La infección por *Toxoplasma gondii* confiere una inmunidad duradera en los pacientes inmunocompetentes, pero se ha descrito algún caso aislado de reinfección por genotipos diferentes en el contexto de desplazamientos a otros continentes¹.

La infección se adquiere principalmente por la ingestión de carne o productos cárnicos crudos o poco cocinados que contengan quistes o taquizoítos. El agua, la tierra o los vegetales contaminados son la segunda fuente de infección, mientras que el contacto con gatos domésticos se considera un factor de bajo riesgo^{2,3}. El período de incubación es variable, de entre 5 y 23 días.

La biología del parásito condiciona una alta variabilidad en la prevalencia de la infección en los diferentes países e incluso dentro de un mismo país, según el área geográfica y las condiciones ambientales y socioculturales^{1,4}. La seroprevalencia en mujeres en edad fértil ha disminuido en España de forma importante en los últimos años. Estudios recientes muestran una seroprevalencia global en gestantes del 20-22 %, pero con variaciones importantes en función de la edad de las gestantes y del país de origen. Así, la seroprevalencia en gestantes nacidas en España es del 12-16 %,

mientras que aumenta hasta el 40-50 % en las gestantes inmigrantes procedentes del continente africano, de Latinoamérica o del este de Europa^{5,6}.

La frecuencia de primoinfección materna en nuestro medio se calcula que es del 0.5-1 por 1000 gestaciones^{7,8}, y la incidencia estimada de infección congénita en Europa estará entre 0.7-3 por 10 000 nacimientos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DURANTE LA GESTACIÓN

La infección aguda por *Toxoplasma* en pacientes inmunocompetentes pasa inadvertida en más del 90 % de los casos. Puede ser totalmente asintomática o cursar como un síndrome seudogripal. La manifestación clínica más frecuente es la aparición de adenopatías cervicales. La linfadenopatía puede asociarse con cefalea, malestar, fatiga, mialgias y fiebre^{9,10}.

INFECCIÓN CONGÉNITA POR TOXOPLASMA

La transmisión fetal del parásito se produce en mujeres que adquieren la infección durante la gestación. Excepcionalmente, se puede producir una reactivación de la infección con la consiguiente transmisión vertical en gestantes crónicamente infectadas en situación de inmunosupresión.

El riesgo de transmisión vertical así como la gravedad de la afectación fetal están en relación con la edad gestacional en la que se produce la primoinfección materna. El riesgo de transmisión aumenta de forma importante a medida que avanza la gestación pero, en cambio, el riesgo de afectación fetal es mayor si la

infección fetal se produce durante el primer trimestre y va disminuyendo posteriormente⁹⁻¹¹. (Tabla 1)

El riesgo de transmisión vertical cuando la infección se produce en el periodo preconcepcional es excepcional.

Tabla 1: Riesgo de transmisión vertical y de afectación fetal en caso de transmisión en función de la edad gestacional en la que se produce la infección materna^{8,12}

Edad Gestacional	Transmisión fetal	Afectación fetal	Tipo de afectación
< 14 sem	<10 %	60 %	Lesiones oculares e intracraneales Pueden ser graves
14-28 sem	15-55 %	25 %	Sobre todo oculares En general no son graves
>28 sem	55-80 %	15 %	Lesiones oculares Excepcional afectación intracraneal

Neonatos infectados sintomáticos al nacimiento

Globalmente, el 15 % de los fetos infectados son sintomáticos al nacimiento, y provienen principalmente de infecciones adquiridas antes de las 24 semanas. La afectación retiniana, que es la más frecuente, también puede estar presente en infecciones adquiridas durante el tercer trimestre. La tétrada de Sabin (toxoplasmosis congénita en fase de secuelas) incluye: hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis y convulsiones, pero es muy poco frecuente. Únicamente el 5 % de los recién nacidos sintomáticos van

a presentar un cuadro severo que incluya: afectación del SNC con riesgo elevado de secuelas, ceguera bilateral o muerte^{10,13}. Signos más inespecíficos pueden ser: exantema, ictericia, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, cardiomegalia y microftalmia. Los signos clínicos al nacimiento no necesariamente comportan un deterioro funcional.

Neonatos infectados asintomáticos al nacimiento

El 85 % de los neonatos con infección congénita son asintomáticos al nacer, pero una proporción importante de estos (20-30 %) puede presentar afectación ocular a largo plazo, sobre todo coriorretinitis que, en general, no condiciona defectos importantes de la visión. Esto no es extensible a otros continentes como Sudamérica donde, debido a la existencia de genotipos más virulentos del parásito, la infección congénita produce secuelas oculares mucho más graves¹⁴.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA

Cribado gestacional

Para diagnosticar la infección por *Toxoplasma* en la gestación en un estadio inicial, antes de que se produzca la transmisión del parásito al feto, es necesario identificar a las embarazadas seronegativas, que son las que tienen riesgo de sufrir una primoinfección. Tanto el cribado como el diagnóstico de la toxoplasmosis materna se llevan a cabo mediante pruebas serológicas que permiten determinar la presencia de anticuerpos específicos frente al *Toxoplasma*.

El cribado universal de las gestantes en un medio como el nuestro es cuestionable debido a que probablemente no es coste-efectivo: la incidencia de toxoplasmosis congénita es muy baja, resulta difícil la interpretación de los test diagnósticos, y la efectividad del tratamiento prenatal es controvertida¹⁵. No obstante, hay que tener en cuenta los flujos migratorios, ya que un estudio relativamente reciente en Italia evidenció que la población migrante aglutinaba la mayoría de casos de infección congénita y concluyó que tanto las medidas de prevención primaria como el cribado sistemático gestacional cumplían criterios de coste-efectividad¹⁶.

También un estudio publicado en Francia y otro en Austria pusieron de manifiesto que con la implementación del cribado mensual en Francia y bimestral en Austria a partir de 1992 habían disminuido de forma significativa los casos de toxoplasmosis congénita y también las formas graves de la infección cuando se comparaba con cohortes históricas^{17,18}. De todas formas, esta disminución de casos también podría estar influida por la menor incidencia de la infección en los últimos años.

Basándose en los resultados franceses, un estudio de coste-efectividad en los Estados Unidos calculó que el cribado mensual sería eficiente únicamente si la incidencia de la infección congénita era $> 1/10\,000$ ¹⁹ y el American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) únicamente recomienda el cribado en gestantes de alto riesgo como las inmunodeprimidas²⁰. En nuestro medio, el último Documento de Consenso de la SEGO data del 2018²¹ y consideraba que el cribado prenatal de la toxoplasmosis no cumplía los criterios necesarios para ser aplicado.

Seroconversión confirmada durante la gestación

Gestante que pasa de seronegativa a seropositiva en un control gestacional sucesivo. Es indicativo de infección aguda y deberá iniciarse tratamiento inmediatamente¹².

La IgG se positiviza a las 2 semanas de la infección, tiene unos títulos ascendentes durante 6-8 semanas y persiste toda la vida positiva. Los títulos de IgM aparecen a las 2 semanas y puede persistir positivos meses o años, por lo que se trata de una infección en la que resulta difícil establecer el diagnóstico de infección aguda, excepto en casos de seroconversión confirmada.

Detección de una IgM positiva en la primera muestra

No permite precisar el momento de la infección, independientemente de los títulos de IgG. La determinación de una IgM positiva puede ser un falso positivo o tratarse de una infección antigua, por lo que se debe confirmar con una segunda muestra²². Se deberá solicitar también un estudio de avidez de la IgG, ya que puede resultar útil para establecer la cronología de la infección, con un margen de error aceptable. (Tabla 2)

La avidez de la IgG es el parámetro que mejor se correlaciona con el inicio de la infección materna²³. Las infecciones antiguas presentan grados de avidez elevados y, en cambio, los anticuerpos de baja avidez indican la posibilidad de una infección en los últimos 3 o 4 meses, aunque se ha visto que los anticuerpos de baja avidez pueden persistir durante periodos más prolongados.

Ante el diagnóstico de una IgM positiva es recomendable esperar el resultado de la avidez de la IgG e iniciar el tratamiento materno solo si se sospecha infección durante la gestación. El punto de corte para determinar el grado de avidez va a depender del reactivo que se utilice. La interpretación del resultado de la avidez que utilizamos en nuestro centro aparece en la Tabla 2.

Tabla 2: Interpretación de la avidez de la IgG

Avidez IgG	Tiempo de infección
Baja (< 20 %)	Probable infección reciente <12s
Intermedia (20-30 %)	Probable infección >12s
Alta (> 30 %)	Confirma infección >20s

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN FETAL

Cuando se confirma que una gestante ha sufrido una infección por *Toxoplasma* o cuando exista una sospecha serológica fundada, será importante saber si se ha producido la transmisión de la infección al feto. La primera opción para el diagnóstico de transmisión vertical es la detección mediante PCR en líquido amniótico del ADN del *Toxoplasma gondii*. El líquido amniótico es el mejor medio biológico para el diagnóstico de transmisión vertical, mejor que los distintos fluidos en el neonato (sangre, orina, LCR) y por tanto es importante ofrecer la amniocentesis a las gestantes con sospecha de infección, incluso en infecciones del tercer trimestre²⁴. La sensibilidad de la PCR en líquido amniótico es del 80-92 %, con cierto grado de variación en función de la técnica utilizada, y con una especificidad cercana al 100 %²⁴. Con las nuevas técnicas de PCR a tiempo real, que permiten además cuantificar la carga parasitaria, la sensibilidad diagnóstica alcanza el 92 %, con una especificidad excelente²⁴. Además, la cuantificación permitiría aproximar el pronóstico fetal ya que recientemente se ha visto que una carga parasitaria elevada en líquido amniótico es un factor predictivo de mal pronóstico, independientemente de la edad gestacional en la que se produjo la infección materna¹³.

Es muy importante tener en cuenta que para obtener la máxima sensibilidad diagnóstica de la amniocentesis es imprescindible:

- No realizar nunca la amniocentesis antes de las 18 semanas.
- No realizar la amniocentesis antes de que hayan transcurrido por lo menos 4 semanas desde la infección materna.

Interpretación del resultado (PCR en líquido amniótico)

- **ADN-toxoplasma indetectable:** si la amniocentesis se ha realizado en el momento adecuado, el riesgo de infección fetal es muy poco probable, por lo que se puede tranquilizar a la paciente. Sobre todo en infecciones del primer trimestre (debido a la baja transmisión vertical), el valor predictivo negativo de una PCR es próximo al 100 %²⁴. El tratamiento antibiótico se puede suspender o ajustar excepto en los casos de seroconversión materna confirmada durante la gestación. En estos casos parece prudente mantener el tratamiento hasta el parto debido a la seguridad de la infección materna y a la posibilidad de un falso negativo en líquido amniótico⁸. En todos los casos es recomendable realizar alguna ecografía prenatal suplementaria (hacia las 28 semanas) y es también recomendable confirmar la ausencia de infección en el recién nacido.

- **ADN-toxoplasma positivo:** indica que se ha producido infección fetal, y en aquellos casos en los que se hubiera iniciado espiramicina se cambiará el tratamiento por sulfadiazina + pirimetamina. La ecografía es imprescindible en el seguimiento de estos fetos, especialmente la evaluación neurosonográfica. La paciente debe ser asesorada en un centro con experiencia. La paciente debe ser informada de que el riesgo de afectación fetal está relacionado con el trimestre de la infección, pero que la ecografía tiene una elevada capacidad diagnóstica (excepto de la afectación ocular). Si se puede ofrecer un seguimiento ecográfico correcto, un resultado positivo en líquido amniótico —incluso después de una infección materna en el primer trimestre— no

justifica una interrupción de la gestación^{8,25}. La paciente debe ser informada de que la ausencia de anomalías ecográficas al final de la gestación es tranquilizadora en cuanto al nacimiento de un recién nacido con afectación neurológica²⁶ y de que en caso de evidencia de afectación ecográfica grave existe en nuestro medio la posibilidad de una interrupción legal tardía⁸.

MARCADORES ECOGRÁFICOS DE AFECTACIÓN FETAL

La ecografía puede detectar la mayoría de anomalías severas, pero los marcadores ecográficos pueden aparecer de forma tardía. La afectación retiniana no es detectable, pero la mayoría de casos con afectación retiniana grave suelen presentar lesiones intracraneales asociadas²⁷.

Las imágenes más características son la hidrocefalia y las calcificaciones cerebrales. La hidrocefalia es la lesión más frecuente en casos de afectación fetal grave (Fig. 1). Las calcificaciones se manifiestan ecográficamente en vida prenatal como focos hiperrefringentes nodulares intraparenquimatosos (Fig 2), que si aparecen de forma aislada no se correlacionan necesariamente con un mal pronóstico neurológico, pero se asocian a un riesgo incrementado de coriorretinitis de aparición durante los 2 primeros años de vida²⁸. También se ha descrito hiperecogenicidad periventricular similar a la que se observa en la infección por citomegalovirus²⁷ y abscesos cerebrales.

Las lesiones extracraneales son menos frecuentes. Generalmente van asociadas a signos cerebrales e incluyen: ascitis, hidrops fetal, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, restricción del crecimiento intrauterino y engrosamiento placentario.

En casos de infección fetal confirmada en líquido amniótico, el seguimiento ecográfico debe ser realizado por ecografistas experimentados e incluir una neurosonografía mensual. Al afectar raramente el patrón de maduración cortical, la RM intracraneal tiene menos utilidad que en otras infecciones, pero se puede valorar solicitarla en casos de afectación ecográfica cerebral para valorar mejor la multifocalidad de las lesiones y la sustancia blanca^{25,27}.

TRATAMIENTO MATERNO

Las recomendaciones terapéuticas son las siguientes^{25,29}:

1- Tratamiento para la prevención de la transmisión vertical siempre que haya sospecha serológica fundamentada de infección materna durante la gestación.

-Espiramicina 1g/8h vía oral: tiene una capacidad baja para atravesar la placenta, pero el tratamiento tendrá como objetivo reducir la posibilidad de que se produzca la infección fetal³⁰. Su efectividad es controvertida¹⁵, pero existe una evidencia débil de que su administración de forma precoz en las 3 primeras semanas después del contagio materno disminuye la transmisión respecto a un inicio más tardío del tratamiento¹². Un estudio en Francia ha confirmado el beneficio de la administración precoz de espiramicina, ya que a partir de la implementación del cribado gestacional mensual establecido en 1992 se ha evidenciado una reducción significativa (10 %) del número de casos de infección congénita respecto a periodos previos¹⁷.

El tratamiento, aunque algo incómodo por su dosificación cada 8 horas, es en general bien tolerado. Los efectos secundarios de la espiramicina son poco frecuentes, pero pueden incluir: náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

En caso de alergia o no disponibilidad de espiramicina podría emplearse* **azitromicina 500 mg/24-48 horas vía oral** (teniendo en cuenta la vida media del fármaco, la dosificación cada 48 horas probablemente tenga la misma eficacia y menor potencial toxicidad) o **sulfadiazina 1g/8 horas vía oral + clindamicina 300 mg/6-8 horas vía oral** o **cotrimoxazol 160/800 mg/8-12 horas vía oral**³¹.

**Debido a los potenciales efectos tóxicos de estos fármacos y a que no hay experiencia para algunos de ellos en su utilización prolongada durante el embarazo, se deberán indicar individualizando cada caso en función de la gravedad (sospecha serológica o seroconversión) y del trimestre gestacional.*

- En caso de seroconversión materna en el tercer trimestre y por tanto con riesgo elevado de transmisión vertical, una opción terapéutica también es: **pirimetamina 50 mg/24 horas vía oral + sulfadiazina 1.5 g/12 horas vía oral + ácido fólico 7.5 mg/día**. Este tratamiento requiere realización de hemograma semanal por riesgo de aplasia medular e ingesta hídrica abundante. Una vez finalizado el tratamiento, el ácido fólico se debe continuar una semana más.

La eficacia del tratamiento prenatal en la prevención de la transmisión vertical de la toxoplasmosis es controvertida. Recientemente se han publicado los resultados del **estudio TOXOGEST**. Se trata del primer estudio randomizado en el que se compara la eficacia de 2 tratamientos prenatales (espiramicina y la asociación pirimetamina-sulfadiazina) sobre la reducción de la transmisión materno-fetal de *Toxoplasma gondii*³⁵. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa por falta de tamaño de muestra, la pirimetamina-sulfadiazina resultó en una clara reducción en la transmisión vertical (18.5 % en el grupo pirimetamina versus 30 % en el grupo espiramicina), especialmente cuando el tratamiento se inició en las primeras tres semanas tras seroconversión materna. Además, la incidencia de anomalías ecográficas cerebrales fetales fue significativamente más baja en el grupo de pirimetamina-

sulfadiazina (0 %) versus espiamicina (8.6 %). Aunque se necesitan más estudios randomizados al respecto, los autores sugieren que existe evidencia a favor del uso de pirimetamina-sulfadiazina a partir de las 14 semanas de gestación como profilaxis de la transmisión vertical del toxoplasma ofreciendo a las pacientes un correcto asesoramiento sobre las diferentes opciones de tratamiento.

2. Tratamiento del feto infectado si el resultado de PCR-toxoplasma en LA es positivo, el tratamiento de elección es:

-**Pirimetamina** 50 mg/24 horas vía oral más **sulfadiazina** 3g/24 horas vía oral y **ácido folínico** 7.5 mg/día (para contrarrestar los efectos inhibidores sobre el ácido fólico). El tratamiento requiere la realización de un hemograma cada 1-2 semanas por su posible toxicidad medular e ingesta hídrica abundante. El tratamiento se mantiene hasta el parto y, una vez finalizado, el ácido folínico debe mantenerse una semana más. Este tratamiento es análogo al que dan los pediatras en vida posnatal y tiene una buena capacidad de alcanzar el compartimento fetal³⁰. Ningún estudio ha podido demostrar una disminución de las lesiones leves ni de la coriorretinitis en edad escolar en los hijos de madres tratadas, aunque se ha demostrado una reducción de las secuelas neurológicas graves y de muerte posnatal^{17,32}. La pirimetamina es un fármaco potencialmente teratógico, por lo que no debe utilizarse antes de las 14 semanas. En caso de alergia, los tratamientos que no incluyan pirimetamina tienen menor capacidad parasitocida.

- Si **alergia a sulfamidas**: pirimetamina 50mg/24 horas VO (+ ácido folínico) + clindamicina 300 mg/6-8 horas³¹.

- Si **alergia a pirimetamina**: cotrimoxazol 160/800 mg/8-12 horas VO³¹.

Tabla 3: Pauta de tratamiento materno recomendado en la infección por toxoplasma

TRATAMIENTO	OBJETIVO	CONSIDERACIONES
Espiramicina 1g/8 horas VO	Disminuir TV	- Iniciar lo antes posible. - Mantener hasta el resultado de la amniocentesis. - Si PCR negativa en LA**: suspender (excepto en casos de seroconversión materna confirmada)
Sulfadiazina 3g/24 h + Pirimetamina 50 mg/24 h (> 14 semanas) + Ácido fólico 7.5 mg/24 h	Disminuir secuelas en fetos infectados (PCR positiva en LA*) Posible alternativa para disminuir TV en infecciones 3.º trimestre	- Mantener hasta el parto - Realizar hemograma cada 1-2 semanas por riesgo de aplasia medular - Mantener ácido fólico 1 semana después de finalizar el tratamiento

*TV: transmisión vertical; **LA: líquido amniótico

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CONGÉNITA EN EL RECIÉN NACIDO

La determinación de PCR en líquido amniótico aporta una información muy valiosa para los neonatólogos porque el diagnóstico de laboratorio del recién nacido tiene una sensibilidad menor que dificulta la indicación del tratamiento. La sensibilidad de la PCR en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de los recién nacidos infectados no alcanza el 50 %, y la sensibilidad de la IgM y la Ig A oscila entre 50-80 % en función de la edad gestacional en el momento de la infección fetal y del tratamiento materno recibido¹. En ausencia de diagnóstico de

laboratorio inicial, el *gold standard* para el diagnóstico de infección congénita se basa en la persistencia de la IgG a los 12-18 meses de vida (descarta IgG de origen materno)¹.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA

Aunque hay pocos datos que demuestren que las medidas de prevención primaria sean eficaces para disminuir la infección materna, la mayoría de documentos de consenso consideran que las gestantes seronegativas deben recibir información sobre las medidas higiénicas que permiten disminuir el riesgo de exposición y de infección durante la gestación^{33,34}.

En los países donde no se realiza el cribado sistemático, estas medidas informativas deberán ser para todas las gestantes. La ACOG estableció un nivel de evidencia C para estas recomendaciones, que incluyen¹:

- Cocinar la carne adecuadamente sin que quede «roja» por dentro.
- La carne curada o ahumada puede ser contagiosa.
- Evitar el contacto con mucosas cuando se manipula carne cruda.
- Lavado cuidadoso de las manos después del contacto con carne cruda.
- Limpiar bien los utensilios y superficies de la cocina en contacto con carne cruda.
- Evitar el contacto con materiales potencialmente contaminados con heces de gato y también al realizar trabajos de jardinería. Si no se pueden evitar, utilizar guantes.
- Lavar las frutas y vegetales antes de consumirlos.

-Evitar beber agua potencialmente contaminada con ovoquistes.

La congelación a una temperatura por debajo de 20 grados bajo cero durante por lo menos 24 horas parece ser efectiva para la destrucción del parásito.

PUNTOS CLAVE

1- La toxoplasmosis congénita es una enfermedad con bajo riesgo de defectos fetales/neonatales graves en nuestro medio.

2- El cribado gestacional sistemático es muy cuestionable. No obstante, la decisión de cribar a las gestantes debe ser una decisión de política sanitaria de cada país, ya que la decisión de cribar o no cribar va a tener repercusiones asistenciales importantes.

3- En ausencia de cribado serológico es importante reconocer los marcadores de infección fetal por *Toxoplasma* durante las ecografías de control gestacional rutinario.

4- El diagnóstico de una IgM materna positiva en una primera analítica requiere siempre una confirmación y un test de avidez de la IgG. La correcta interpretación serológica evita intervenciones innecesarias y ansiedad materna importante.

5-No existe evidencia clara de que el tratamiento materno disminuya la transmisión fetal. No obstante, existe evidencia de que un inicio precoz del tratamiento (en las primeras 3 semanas) sí que lo pueda conseguir.

6- El diagnóstico de infección fetal en líquido amniótico tiene una fiabilidad elevada, sobre todo con las técnicas más recientes de amplificación del ADN a tiempo real. Es recomendable ofrecer una amniocentesis a todas las gestantes con infección en cualquier trimestre de la gestación, pues el resultado del diagnóstico en líquido amniótico va a tener repercusiones importantes para el manejo neonatal.

7- En caso de infección fetal confirmada, no existe evidencia clara de que el tratamiento intrauterino disminuya las secuelas neonatales, excepto las secuelas neurológicas graves, pero es recomendable administrarlo también por analogía con el tratamiento posnatal.

8- La prevención primaria puede tener utilidad y por tanto es aconsejable dar a las embarazadas no inmunes o con inmunidad desconocida las recomendaciones higiénicas preventivas

BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado YA, Read JS. AAP Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, treatment and prevention of congenita toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017; 139(2):e20163860.
2. Dubey JP, Hill DE, Jones JL, et al. Prevalence of viable *Toxoplasma gondii* in beef, chicken, and pork from retail meat stores in the United States: risk assessment to consumers. *J Parasitol* 2005; 91:1082-93.
3. Miller MA, Gardner IA, Kreuder C, et al. Coastal freshwater runoff is a risk factor for *Toxoplasma gondii* infection of southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*). *Int J Parasitol* 2002; 32:997-1006.
4. Evengard B, Petersson K, Engman ML, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* 2001;127: 121-7.
5. Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, Padilla S, Masiá M, Gutiérrez F. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among immigrant and native pregnant women in Eastern Spain. *Parasitol Res* 2011; 109: 1447-52.
6. López-Fabal F, Gómez-Garcés JL. Marcadores serológicos de gestantes españolas e inmigrantes en un área del sur de Madrid durante el periodo 2007-2010. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(2):108-111.
7. Bartolomé Álvarez J, Martínez Serrano M, Moreno Parrado L, Lorente Ortuño S, Grespo Sánchez MD. Prevalencia e incidencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres en edad fértil en Albacete (2001-2007). *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82: 333-42.
8. Baquero-Artigao F, Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, Goncé Mellgren A, Fortuny Guasch C et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)* 2013;79(2):116.e1-116.e16.
9. Remington JS, McLeod R, Wilso CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizer V, Maldonado YA. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:918-1041.
10. Montoya JG and Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *CID* 2008;47;554-63.
11. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829-33.
12. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analyseis of individual patients´data. *Lancet*. 2007;369(9556):115-22.

13. Yamamoto L, Targa LS, Sumita LM, Shimokowa PT, Rodrigues JC et al. Association of parasite load in amniotic fluid with clinical outcome in congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2017;130 (2):335-45.
- 14- Gilbert R, Freeman K, Lago EG, Bahia Oliveira LMG, Kuan Tan H, Wallon M et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. www.plosntds.org 2008 (2) e277.
15. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001684.
- 16- Capretti MG, De Angelis M, Tridapalli E, Orlandi A, Marangoni A et al. Toxoplasmosis in pregnancy in an área with low seroprevalence. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:5-10.
17. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamovicz M et al. Congenital Toxoplasma Infection: Monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *CID* 2013;56:1223-31.
- 18- Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Walhoer T et al. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *CID* 2015;60:e4-10.
19. Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economical model. *PloS Negl Trop Dis* 2011;5(9):e1333.
20. ACOG Practice Bulletin 151, June 2015: Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster and Toxoplasmosis in pregnancy.
21. Guia de asistencia práctica. Control prenatal del embarazo normal (SEGO). *Prog Obstet Ginecol* 2018;61(5):510-527.
22. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathineni NJ, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive Toxoplasma immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:140-5.
23. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2504-8.
24. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, Kieffer F. Accuracy of Real-Time polymerase chain reaction for Toxoplasma gondii in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 727-33.
25. Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment. Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019, 8, 24; doi:10.3390/pathogens8010024.
26. Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, et al. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135:53-7.

27. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, Jouannic JM. Prognosis of fetal parenchymal cerebral lesions without ventriculomegaly in congenital toxoplasmosis infection. *Fetal Diagn Ther* 2017;41(1): 8-14.

28. Kiefer F, Wallon M, García P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis* 2008;27:27-32.

29 Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al. (the TOXOGEST Study Group) Prenatal therapy with pyrimethamine þ sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018 Oct;219(4):386.e1-386.e9.

30. Gilbert R, Gras L, European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003; 110:112-20.

31. Goncé A, López M, Esteve C. Infecciones TORCH y por parvovirus B19 y gestación (2019) en: *Protocolos del Servicio de Medicina Maternofetal* www.medicinafetabarcelonal.org.

32. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *Plos Med* 2010, 12; 7 (10). Pii: e1000351.

33. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D'Amico R, Magrini N. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 (3).

34. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M; European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Feb;136(2):137-45.

Figura 1: Ecografía: ventriculomegalia severa en feto de 21 semanas con infección por toxoplasma

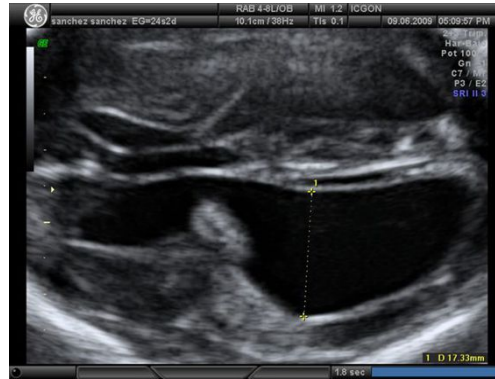


Figura 2: Ecografía: nódulos hiperecoicos parenquimatosos en feto con toxoplasmosis (3.^{er} trimestre)



5

**INFECCIONES PERINATALES
EMERGENTES:
SÍFILIS, CHAGAS,
HEPATITIS B**

5. INFECCIONES EMERGENTES (I): SÍFILIS, CHAGAS, HEPATITIS B

Laura Salazar, Anna Goncé, Marta López

Con el concepto de enfermedades infecciosas emergentes se designa a enfermedades conocidas en cuanto a sus agentes causales pero que, recientemente, han adquirido carácter epidémico, mayor gravedad o extensión en regiones en las que antes no existían, o existían con mucha menor frecuencia.

En este capítulo se van a detallar las principales características de cada una de ellas, así como los aspectos relacionados con la gestación y la repercusión para el feto o el recién nacido.

SÍFILIS

1. DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO Y EPIDEMIOLOGÍA

La sífilis es una infección sistémica debida a la espiroqueta *Treponema pallidum* que tiene dos vías de transmisión: sexual y transplacentaria.

Desde 2007 existe una iniciativa de la Organización Mundial de la Salud para eliminar la sífilis congénita a nivel mundial. Aunque datos globales orientan a un leve descenso de los casos de sífilis congénita, en países como Estados Unidos se ha asistido a un incremento de los casos de sífilis en los últimos años (1–3). El cribado gestacional y el correcto manejo durante la gestación es fundamental para evitar la sífilis congénita.

2. INFECCIÓN MATERNA

La infección por sífilis tiene distintas fases. La **sífilis primaria**, en que aparece el chancro en el lugar de la inoculación tras un periodo de incubación de 2 a 6 semanas.

Sin tratamiento médico, las úlceras desaparecen en 3-8 semanas, cuando se produce la diseminación del *Treponema pallidum* en forma de rash en la **sífilis secundaria**. La clínica de esta etapa se resuelve sin tratamiento en 2-6 semanas, pasando a una fase de **sífilis latente**, que constituye un periodo subclínico solo diagnosticable por serología.

Se divide en latente **precoz** cuando ha pasado menos de 1 año desde la primoinfección, o latente **tardía** cuando hace más de un año o bien la fecha de la primoinfección es desconocida.

Al cabo de años de sífilis latente puede aparecer la **sífilis terciaria y cuaternaria**, que incluye gomas sifilíticas, alteraciones cardíacas, auditivas y neurosífilis. Es poco frecuente desde la introducción de la penicilina, pero puede darse hasta en 1/3 de los pacientes nunca expuestos al tratamiento.

3. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA

El diagnóstico clínico de sífilis se deberá sospechar ante cualquier úlcera indolora que no cura en 2 semanas, independientemente de su localización, y ante cualquier rash cutáneo generalizado en una gestante para descartar un secundarismo. El estudio directo del microorganismo es complejo, aunque en la actualidad puede realizarse mediante técnicas de PCR aplicadas directamente sobre el tejido infectado (úlcera, lesión cutánea, líquido cefalorraquídeo). La sospecha diagnóstica deberá ser siempre confirmada mediante estudio serológico, que incluye 2 tipos de test^{2,4,5}:

3. 1. Test no treponémicos o reagínicos: VDRL y RPR

Detectan anticuerpos no específicos y reflejan el grado de actividad de la enfermedad en títulos. Son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento y evolución de la enfermedad. Se pueden negativizar con el tiempo, incluso sin tratamiento, sobre todo en fases avanzadas. En cambio, hasta en el 50 % de pacientes correctamente tratados pueden persistir títulos positivos sin que ello signifique un fracaso terapéutico.

Se han descrito falsos positivos a títulos bajos (en general $\leq 1:8$ excepto en usuarios de heroína) por la propia gestación, en usuarios de drogas por vía parenteral, enfermedades autoinmunes, neoplasias, infecciones bacterianas, víricas (VIH, VEB, virus hepatotropos) o por micobacterias, paludismo, vacunaciones.

Asimismo, en el período inicial de la enfermedad se han descrito hasta un 25 % de falsos negativos, por lo que se recomienda repetir la serología a las 2-3 semanas. Otras causas de falsos negativos pueden ser la infección VIH o por fenómeno prozona por exceso de anticuerpos (2 % en sífilis secundaria).

3.2. Test treponémicos: ELISA, CLIA, TPHA, FTA-Abs

Consiste en la determinación de anticuerpos específicos antitreponema.

Clásicamente se han caracterizado por su elevada especificidad y por persistir siempre positivos. Actualmente se está generalizando el uso de las técnicas de ELISA/CLIA por su automatización y por su gran sensibilidad y especificidad incluso en fases precoces. Se positivizan en la primoinfección incluso antes que las pruebas no treponémicas, sobre todo las IgM (75 % VDRL, 90 % treponémicas). Las IgM persisten 2-3 meses y las IgG pueden persistir positivas toda la vida en el 85 % de pacientes correctamente tratados.

En la Tabla 1 se resume la interpretación de las pruebas serológicas y la conducta a seguir durante la gestación.

REAGÍNICAS	TREPONÉMICAS	INTERPRETACIÓN	CONDUCTA
-	-	- No infección - Infección muy reciente	Si clínica sugestiva o sospecha de contagio, repetir en 2-3 sem
+	+	- Infección confirmada o tratada recientemente	Tratamiento si no tratamiento previo
+	-	- Probable falso positivo (si títulos < 1/8)	Repetir en 3 sem para confirmar
-	+	- Infección antigua (tratada o tratamiento incompleto) - Infección reciente si IgM positiva	Confirmación del resultado si no antecedentes de tratamiento Tratamiento si no tratamiento previo

Tabla 1. Interpretación serologías luéticas en la mujer gestante

4. CRIBADO DURANTE LA GESTACIÓN

El cribado de sífilis debe realizarse en todas las gestantes en el primer trimestre mediante estudios serológicos. Dado el incremento de casos de sífilis congénita, incluso se plantea el cribado sistemático a todas las gestantes en el tercer trimestre. Existen dos estrategias de cribado^{2,6-8}. (Figura 1)

El cribado clásico o tradicional, que consiste en solicitar en primer lugar las pruebas reagínicas y, en caso de ser positivas, confirmarlas con pruebas treponémicas.

Con la aparición de los test de ELISA/CLIA se ha generalizado el cribado inverso con ELISA IgG por su mayor sensibilidad y especificidad⁹. En caso de resultar positivo, el diagnóstico debe completarse con la realización de un test no treponémico (confirmación y valoración de actividad). En caso de VDRL negativo y sin historia previa de tratamiento, se recomienda realizar una 2.^a prueba treponémica confirmatoria.

El cribado inverso aporta una mayor sensibilidad, pero también un mayor coste y un posible sobretratamiento de sífilis antiguas curadas. Si se realiza un cribado tradicional con prueba reagínica

únicamente se obtiene una menor sensibilidad, especialmente en sífilis muy recientes o en casos antiguos o incompletamente tratados.

La serología luética debe repetirse en el tercer trimestre en gestantes con conductas sexuales de riesgo. La sífilis es una enfermedad de declaración obligatoria y debe recomendarse el estudio de la/s parejas sexuales.

En los últimos años, se han desarrollado también test rápidos *on-site* que pueden ser una opción de cribado especialmente en países en vías de desarrollo¹⁰.



Figura 1. Cribado de sífilis durante la gestación

5. SÍFILIS CONGÉNITA

La asociación a resultados perinatales adversos de la sífilis no tratada es elevado, incluyendo: 40 % de aborto espontáneo o muerte perinatal (más frecuente en sífilis primaria y secundaria), 40 % de sífilis congénita neonatal, parto prematuro, retraso de crecimiento o anomalías congénitas, sobre todo a nivel musculoesquelético^{2,3,11-13}.

Los marcadores ecográficos prenatales de sífilis congénita incluyen CIR, hepatomegalia (80 %), signos de anemia fetal (30 %), ascitis o hidrops (10 %), placentomegalia (30 %) y polihidramnios (12 %) ^{2,3,14,15}. Por tanto, se recomienda el seguimiento ecográfico específico en mujeres infectadas.

A nivel neonatal, la mayoría de signos guía de sífilis congénita aparecen tras la primera semana de vida neonatal, teniendo en cuenta que 2/3 de los recién nacidos infectados son asintomáticos al nacimiento. Si después del nacimiento no se diagnostica la infección (rinitis, hepatoesplenomegalia, ictericia, rash, linfadenopatía, lesiones óseas...) y no se realiza el tratamiento adecuado, el 40 % de los neonatos desarrollarán sífilis congénita tardía, que representa la expresión evolutiva de la noxa intraútero y es irreversible a pesar del tratamiento.

6. TRATAMIENTO MATERNO⁴

Se deben tratar todos los casos de sífilis (independientemente de los títulos serológicos) cuando no exista la seguridad de que la paciente haya realizado anteriormente un tratamiento correcto. En el embarazo, a diferencia de la pauta habitual de los adultos, en los casos de sífilis < 1 año (primaria, secundaria o latente precoz), debido al grado elevado de espiroquetemia se recomienda administrar una 2.^a dosis de penicilina G benzatina, tal como queda reflejado en la Tabla 2:

Sífilis primaria, secundaria o latente precoz (<1 año)
1. Penicilina G benzatina 2.4 M U IM (2 dosis, 1 cada semana)
Sífilis latente tardía (> 1 año) o imposibilidad de datar la infección
2. Penicilina G benzatina 2.4 M U IM/ semana, durante 3 semanas

Tabla 2: Tratamiento de sífilis en la gestación

En caso de alergia a penicilina, se recomienda desensibilización oral o endovenosa en ambiente hospitalario. Las pautas antibióticas alternativas no contraindicadas durante la gestación no son suficientemente eficaces para tratar la infección materna y prevenir la sífilis congénita (eritromicina, azitromicina) o bien no han estado suficientemente probadas (ceftriaxona)^{4,5,16,17}.

Durante las primeras 24 horas posteriores al tratamiento puede aparecer, principalmente en los casos de sífilis primaria o secundaria y a partir del 2.º trimestre, la reacción de Jarisch-Herxheimer, cuadro clínico de fiebre, cefalea y mialgias debido a la destrucción treponémica. Las gestantes pueden presentar amenaza de parto prematuro, pérdida de bienestar fetal y se han descrito casos de muerte fetal intraútero, pero, en todo caso, el beneficio del tratamiento supera los riesgos. En casos de riesgo (infección reciente en gestante de tercer trimestre) es recomendable ingresar a la paciente para monitorización materno-fetal durante 24 horas posadministración de la 1.ª dosis de antibiótico. El tratamiento es sintomático con hidratación endovenosa, antitérmicos, tocolíticos, así como monitorización del bienestar fetal.

El tratamiento durante la gestación con penicilina consigue el tratamiento de la infección fetal en la mayoría de los casos. El inicio tardío del tratamiento implica un mayor riesgo de afectación fetal.

El control de la respuesta al tratamiento se realiza con la determinación seriada de test reagínicos a los 3, 6 meses y en el momento del parto. El tratamiento se considera efectivo si a los 6 meses hay una disminución en 4 veces de los títulos de VDRL. Durante la gestación puede no dar tiempo a valorar la evolución serológica antes del parto. Por ese motivo, se considera indicado repetir la misma pauta de tratamiento si los títulos VDRL a los 3 meses de finalización del tratamiento no han disminuido.

CHAGAS

1. EPIDEMIOLOGÍA y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Es una enfermedad infecciosa provocada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, endémica de zonas continentales del norte, centro y sur de América (excepto islas del Caribe), donde se estima que existen entre 8 y 10 millones de personas infectadas¹⁸. La tasa de prevalencia es muy variable dependiendo del país. A causa de los movimientos migratorios, la enfermedad de Chagas se ha extendido como enfermedad no endémica en América del Norte y Europa. Según estudios realizados en Cataluña, la prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas latinoamericanas es del 2.8 %, llegando al 15.8 % en gestantes procedentes de Bolivia^{19,20}.

Las principales vías de transmisión son:

- Vectorial: a través de la picadura de triatomas hematófagos (conocidos como chinche o vinchuca) que transmiten el parásito.
- Vía oral: por ingesta de alimentos o bebidas contaminados. Es poco frecuente, pero se ha descrito algún brote en zonas endémicas.
- Vía sanguínea: por transfusión de sangre y trasplante de órganos contaminados.
- Transmisión vertical: vía principal de transmisión en países no endémicos. Se sitúa alrededor del 4-7 %^{21,22}.

2. INFECCIÓN MATERNA

La forma de presentación de la enfermedad materna puede ser variable. Existe una fase aguda que cursa de forma asintomática en la mayoría de casos. Posteriormente pasa a una fase crónica, como forma indeterminada o asintomática (60 % casos) o sintomática (40 % de los casos), con posibilidad de alteraciones cardíacas (10-30 %), digestivas (5-10 %) o del sistema nervioso con distintos grados de gravedad.

3. CRIBADO EN LA GESTACIÓN Y MANEJO DE LA GESTANTE INFECTADA^{19,23} (Figura 4)

El cribado está indicado en aquellas gestantes de origen latinoamericano (excepto islas del Caribe) y aquellas cuyas madres son de origen latinoamericano, incluso si la paciente ha nacido aquí²⁴. Se realiza mediante prueba serológica (IgG anti-*Trypanosoma cruzi* con técnica ELISA) en la primera analítica que se solicite, que deberá confirmarse con un segundo test serológico en caso de resultar positiva.

Las gestantes positivas deben ser informadas del diagnóstico, del riesgo de transmisión vertical y de la necesidad de seguimiento neonatal. En cuanto a la infección materna, se recomienda remitir a la gestante al Servicio de Medicina Tropical o Medicina Interna de referencia para la valoración del estado clínico y detección de formas crónicas sintomáticas. La detección de cardiopatía materna durante la gestación es de especial importancia debido a las posibles repercusiones en el tercer trimestre y el parto.

La enfermedad de Chagas no requiere de modificaciones en la conducta obstétrica habitual ni durante la gestación ni en el parto. No existe contraindicación para la lactancia materna, aunque se recomienda evitar el contacto en caso de sangrado en los pezones. Se pospone el tratamiento materno hasta finalizar la lactancia.

4. TRATAMIENTO

Se dispone de 2 fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: benznidazol (1.^a elección) y nifurtimox, ambos disponibles como medicación extranjera. La efectividad del tratamiento mantiene una relación inversa al tiempo de evolución de la enfermedad y tiene mucha relación también con la edad de los pacientes (100 % de curación en el primer año de vida, 80 % en los

niños > 1 año y 50 % en los adultos en la fase aguda, y únicamente 25 % en adultos tratados en fase crónica)^{25,26}. Los adultos presentan una alta tasa de efectos secundarios. De todas formas, el tratamiento con benznidazol, al disminuir la carga parasitémica, puede ayudar a prevenir la transmisión vertical, por lo que estaría justificado el tratamiento en cualquier mujer en edad reproductiva^{27,28}.

El uso de benznidazol o de nifurtimox está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo. No existen estudios sobre los efectos del tratamiento durante la gestación en humanos. Dada la baja eficacia del tratamiento en adultos en fase crónica, el riesgo-beneficio no justifica el tratamiento durante la gestación.

5. INFECCIÓN CONGÉNITA

La tasa de transmisión es alrededor del 5 % (2.8-10 %) y guarda relación con la parasitemia materna²¹⁻²³. El Chagas congénito suele ser asintomático. Solo una minoría de recién nacidos presentan una infección sintomática con hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia, e incluso en casos más severos con meningoencefalitis o miocarditis. La mortalidad oscila entre un 5 y un 20 % y depende a menudo del retraso en el diagnóstico²⁵.

5. 1. Diagnóstico de la infección congénita

Al nacer debe realizarse una exploración clínica dirigida para descartar formas sintomáticas. La detección de las formas asintomáticas se realiza a todos los recién nacidos de madres con serología de Chagas positiva mediante:

- Test parasitológico: detección de Trypanosomas por técnicas de PCR (más estandarizadas) o microhematocrito. En caso de positividad o clínica compatible con infección aguda congénita, los neonatólogos iniciarán el tratamiento con benznidazol. Estos test pueden realizarse a las 48 horas o al mes de vida.

- Test serológico a los 9 meses de vida: a presencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* confirma la transmisión vertical. Si es negativo, se descarta la infección congénita y el niño puede ser dado de alta.

En caso de presentar clínica de infección aguda congénita, test parasitológico neonatal positivo o persistencia de Ac IgG anti-*T. cruzi* a los 9 meses de vida, se iniciará tratamiento con benznidazol por parte de neonatología, con tasas de curación cercanas al 100 % en el primer año de vida.

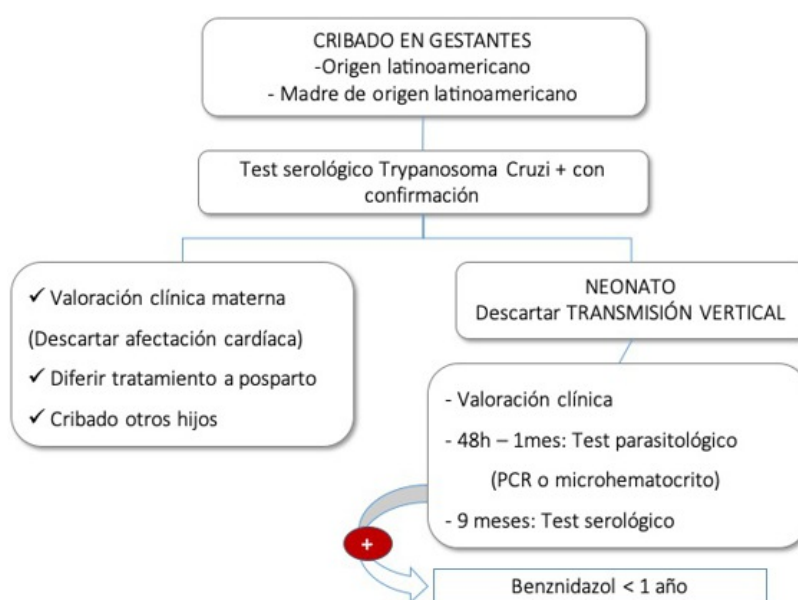


Figura 4. Cribado y manejo maternofetal y neonatal de la enfermedad de Chagas

VIRUS DE LA HEPATITIS B

1. EPIDEMIOLOGÍA Y DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO

A nivel mundial se estima que existen unos 350 millones de portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB). La infección crónica por VHB es responsable de entre 500 000 y 700 000 muertes anuales debidas a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. España se considera una zona de prevalencia baja.

Aun así, la aparición de población migrante procedente de áreas de alta prevalencia ha hecho aumentar la presencia de la infección crónica por hepatitis B en nuestro medio (en gestantes de origen asiático, 3.4 % con HBsAg +).

El VHB puede transmitirse por vía sanguínea, sexual o por transmisión vertical (TV). La transmisión ocurre por contacto con sangre, semen o secreciones vaginales infectadas.

El riesgo de cronificación de la infección por VHB depende de la edad de infección. Mientras que en adultos es inferior al 5 %, aproximadamente el 90 % de casos de infección perinatal desarrollarán una infección crónica por VHB.

La infección crónica por VHB pasa por 3 fases²⁹:

1-Fase inmunotolerante o infección crónica HBeAg+: puede durar décadas. HBeAg +, ADN muy elevado, transaminasas normales.

2-Fase inactivo o hepatitis crónica HBeAg+/-: HBeAg positivo o negativo, ADN elevado (generalmente >20 000 UI/mL), transaminasas elevadas (generalmente >2 veces la normalidad).

3-Fase de portador inactivo o infección crónica HBeAg-: HBeAg negativo, ADN disminuido (generalmente <2000 UI/mL), transaminasas normales.

Las gestantes de origen asiático que han llegado a nuestro entorno en los últimos años tienen una alta prevalencia de infección por VHB, la mayor parte de las cuales se infectaron por transmisión vertical. Han aparecido en nuestro medio gestantes que se encuentran en fase inmunotolerante, con cargas virales muy elevadas, que requieren de un manejo específico por su distinta implicación en cuanto a salud materna y a riesgo de transmisión al recién nacido.

2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA

El diagnóstico de infección materna es serológico. (Tabla 3)

La infección crónica por VHB se define como la persistencia de HBsAg positivo en sangre durante más de 6 meses.

La valoración de la actividad y de la fase evolutiva de la infección se realiza con los siguientes parámetros:

-HBeAg y ADN VHB: valoran la replicación viral. La cuantificación de ADN es el método más sensible para valorar la actividad de la infección.

-Estudio de perfil hepático con transaminasas y tiempo de protrombina: valoración de citólisis y función hepática.

	HBsAg	AntiHBs	AntiHBc	
			IgG	IgM
Infección AGUDA	+/-	-	-	+
Infección CRÓNICA	+	-	+	-
Infección en CURACIÓN FUNCIONAL	-	+/-	+	-
VACUNA	-	+	-	-

Tabla 3. Interpretación serológica VHB

3. CRIBADO DURANTE LA GESTACIÓN

Debe realizarse cribado universal de todas las gestantes del VHB para poder aplicar las medidas establecidas de prevención de la transmisión vertical correctamente. Se recomienda la realización de serología de VHB en la primera analítica que se solicite, idealmente en el primer trimestre de la gestación.

Ante el diagnóstico de infección por VHB, debe valorarse la actividad y la fase evolutiva de la infección (HBeAg, ADN VHB cuantitativo, transaminasas, coagulación). En casos con infección activa o sospecha de afectación significativa de la función hepática, debe remitirse para control y seguimiento al hepatólogo de referencia. Si la mujer se encuentra en tratamiento antiviral durante la gestación, se recomienda continuar el tratamiento, pudiendo ser modificado a pautas seguras en el embarazo (lamivudina, tenofovir, telbivudina). El tenofovir disoproxil fumarato es actualmente el fármaco de elección durante la gestación, según la mayoría de guías internacionales, por su eficacia y su baja tasa de resistencias. El tenofovir alafenamida no está recomendado en la gestación por el momento, dado que no existe suficiente evidencia sobre su seguridad en el embarazo^{30,31}.

En las gestantes infectadas por VHB debe realizarse también una serología de VHC y cultivos genitales para descartar enfermedades de transmisión sexual concomitantes que puedan incrementar el riesgo de TV. Se aconsejará la valoración del estado inmunológico y eventual vacunación de la pareja e hijos anteriores.

4. TRANSMISIÓN VERTICAL (Tabla 4)

La transmisión vertical del VHB ocurre principalmente en el parto. Puede existir también transmisión intrauterina, sobre todo en casos con elevada carga viral o HBeAg positivo. El riesgo de transmisión vertical del VHB depende del estado de replicación viral³²:

	HBeAg/ADN	
	NEGATIVO	POSITIVO

TV natural	10-15 %	70-90 %
TV con profilaxis neonatal	≈ 0 %	5-15 %
Riesgo de cronificación si TV	85-95 %	

Tabla 4: Transmisión vertical VHB

En todos los recién nacidos de madres VHB positivas debe comprobarse la ausencia de transmisión vertical y la eficacia de la vacuna con la determinación de HBsAg y HBsAc a los 9-12 meses de vida.

5. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL³³⁻³⁶

5.1. Profilaxis pasiva-activa

La medida más establecida para la prevención de la transmisión vertical de la VHB es la inmunización pasiva-activa neonatal, que consiste en la administración de inmunoglobulina específica contra VHB (HBIG) 100UI(0.5ml) junto con la 1.^a dosis de vacuna VHB antes de las 12 horas de vida. Posteriormente, deben completarse las 3 dosis de la vacuna, adaptado al calendario de vacunas sistemáticas (pauta 0-1/2-6 meses)³⁷.

La eficacia de estas medidas es de un 85-95 %. Los fallos de profilaxis pueden ser debidos a transmisión intraútero (mayor riesgo si HBeAg+ o ADN VHB elevado), al no cumplimiento de las pautas de HBIG + vacuna, o a la no generación de títulos de protectores de la vacuna³⁸. La mayor parte de casos reportados con fracaso en la prevención de transmisión vertical tras profilaxis con HBIG y vacuna presentaban HBeAg+ o carga viral >200.000 UI/mL.

5.2. Tratamiento antiviral materno

La existencia de fallos de profilaxis de entre un 5 y un 15 %, principalmente en aquellas mujeres con HBeAg positivo o carga viral elevada, ha planteado la necesidad de adoptar medidas de prevención adicionales en este subgrupo de pacientes. En los últimos años se ha evaluado la eficacia del tratamiento antiviral materno con el único objetivo de disminuir la transmisión vertical^{30-32,39,40}. Actualmente está indicado el tratamiento antiviral durante la gestación como medida para disminuir la transmisión intrauterina y periparto al recién nacido en aquellos casos de carga viral de VHB > 200 000UI/ml o 10⁶copias/ml, así como en aquellas gestantes con ADN positivo y un hijo previo infectado por VHB^{32-36,41-44}.

El tratamiento antiviral (tenofovir como 1.^a elección) se inicia en el tercer trimestre, entre las 24-28 semanas, tras valoración e indicación por el hepatólogo de referencia, y se recomienda mantenerlo al menos unos meses después del parto por existir un mayor riesgo de reactivación de la hepatitis B si se suspende en el posparto inmediato.

En todos los casos deberán aplicarse además las medidas establecidas de prevención neonatal completas (HBIG neonatal + vacunación completa).

6. ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LA GESTACIÓN

6.1. Procedimientos invasivos durante la gestación

Globalmente, con la escasa información de que se dispone al respecto, el riesgo de transmisión vertical del VHB a través de una amniocentesis es bajo, pero parece estar aumentado en caso de HBeAg o ADN positivo^{45,46}. Por tanto, debe conocerse el estado serológico antes de cualquier procedimiento invasivo, así como el grado de actividad de la infección (HBeAg, ADN VHB cuantitativo).

En caso de estar indicado, el procedimiento invasivo de elección para el diagnóstico prenatal es la amniocentesis NO

transplacentaria. No existe información sobre la TV del VHB por una biopsia de corion, que tendría un mayor riesgo teórico de transmisión.

Existen medidas de profilaxis posexposición de VHB que pueden aplicarse como profilaxis posprocedimiento para disminuir el riesgo potencial de TV en los procedimientos de mayor riesgo. Puede administrarse inmunoglobulina específica VHB (HBIG 600UI dosis única antes de 24 horas) en aquellos casos con HBeAg positivo o ADN VHB detectable, en amniocentesis de tercer trimestre o amniocentesis transplacentarias, así como cuando, informada la paciente del riesgo-beneficio, se realicen procedimientos invasivos de mayor riesgo teórico de transmisión: biopsia corial, cordocentesis, amniodrenaje, cirugía fetal.

6.2. Conducta intraparto

Con la evidencia científica existente en la actualidad, la cesárea no protege de la TV del VHB. La infección por VHB no modifica por tanto la vía del parto^{33,36}. De todos modos, existe cierta controversia al respecto y algunos autores sugieren que la cesárea electiva en pacientes con muy alta carga viral podría ejercer un papel protector de la TV⁴⁷. Deben evitarse procedimientos invasivos intraparto (monitorización de FCF invasiva, microtoma de calota fetal).

7. LACTANCIA

A pesar de la presencia de VHB en leche materna, no se ha demostrado que el riesgo de transmisión vertical sea mayor en casos de lactancia materna respecto a lactancia artificial, siempre que se apliquen correctamente las pautas de inmunización pasiva-activa. Por tanto, la infección por VHB no contraindica la lactancia materna⁴⁸. Asimismo, en caso de estar bajo tratamiento antiviral con tenofovir, este puede continuarse. Aunque existen pocos datos

sobre el uso de tenofovir durante la lactancia materna, se ha visto que las concentraciones del fármaco en leche materna son muy bajas y, dado que su biodisponibilidad oral es muy limitada, la exposición del lactante es mínima^{32,49}.

PUNTOS CLAVE

-El cribado de sífilis a todas las gestantes está justificado a nivel mundial. Se deben tratar todos los casos de sífilis durante la gestación (independientemente de los títulos serológicos) cuando no exista la seguridad de que la paciente haya realizado anteriormente un tratamiento correcto.

-El cribado de la enfermedad de Chagas en la población de riesgo permite un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz del recién nacido.

-A pesar de la profilaxis activa-pasiva del recién nacido implementada ya hace años, la transmisión vertical del virus de la hepatitis B todavía existe y depende principalmente del grado de replicación viral, por lo que debe valorarse en toda gestante con infección crónica por VHB, el HBeAg y el ADN viral. Las pacientes con alta replicación viral pueden requerir un manejo específico e, incluso, tratamiento antiviral para evitar la transmisión al recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

1. HHS, CDC, Oid, NCHHSTP, DSTDP. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018. 2018.
2. Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn*. 2020.
3. Rac MWF, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(4):352–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.1052>.
4. Kimberly A. Workowski, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines [Internet]. Vol. 64, Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2015. 1–137 p. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>.
5. Tsimis ME, Sheffield JS. Update on syphilis and pregnancy. *Birth Defects Res* [Internet]. 2017 Mar 15 [cited 2020 Dec 15];109(5):347–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdra.23562>.
6. Rac MWF, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):352–63.
7. Binnicker MJ. Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:79–85.
8. Owusu-Edusei K, Peterman TA, Ballard RC. Serologic Testing for Syphilis in the United States: A Cost-Effectiveness Analysis of Two Screening Algorithms. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2011;38(1):1–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007435-201101000-00001>.
9. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;51(6):700–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/655832>.
10. Rogozińska E, Kara-Newton L, Zamora J, Khan K. On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017;124(5):734–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029229> % 5Cn<http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.14455>.
11. Gómez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. La sífilis materna no tratada y los resultados adversos en el embarazo: Revisión sistemática y metanálisis. *Bull World Health Organ*. 2013;91(3):217–26.
12. Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7).
13. Tsimis ME, Sheffield JS. Update on syphilis and pregnancy. *Birth Defects Res* [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 15];109(5):347–52. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398683/>.

14. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey PS, Sánchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002;35(Suppl 2):S200-9. Available from: [papers2://publication/doi/10.1086/342108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12111111/).

15. Rac MWF, Bryant SN, McIntire DD, Cantey JB, Twickler DM, Wendel GD, et al. Progression of ultrasound findings of fetal syphilis after maternal treatment. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;211(4):426.e1-426.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.049>.

16. Mabey D. Azithromycin Resistance in *Treponema pallidum*. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2009;36(12):777–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007435-200912000-00009>.

17. Adhikari EH. Syphilis in Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Dec 15];135(5):1121–35. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000003788>.

18. WHO. World Health Organization Chagas' disease (American trypanosomiasis) fact sheet (revised in August 2012). Vol. 87, *Weekly Epidemiological Record*. 2012.

19. Basile L, Ciruela P, Requena-Méndez A, José Vidal MA, Dopico E, Martín-Nalda A, et al. Epidemiology of congenital chagas disease 6 years after implementation of a public health surveillance system, Catalonia, 2010 to 2015. *Eurosurveillance* [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 15];24(26). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266591/>.

20. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010;115(1–2):22–7.

21. Howard E, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014;121(1):22–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23924273>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3914719>
<http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.12396>.

22. Francisco-González L, Gastañaga-Holguera T, Jiménez Montero B, Daoud Perez Z, Illn Ramos M, Merino Amador P, et al. Seroprevalence and vertical transmission of Chagas disease in a cohort of Latin-american pregnant women in a tertiary hospital in Madrid. *An Pediatr*. 2017.

23. Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):1–9.

24. González-Tomé MI, Rivera M, Camaño I, Norman F, Flores-Chávez M, Rodríguez-Gómez L, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la embarazada y del niño con enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013;31(8):535–42. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X12003217>.

25. Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and Congenital Chagas Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 75, *Advances in Parasitology*. Elsevier Ltd.; 2011. 19–47 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385863-4.00002-2>.
26. Rassi A, Rassi A, Marcondes de Rezende J. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):275–91.
27. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codeb?? MO, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide Treatment of Women Infected with *Trypanosoma cruzi* and Its Effect on Preventing Congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3312.
28. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital trypanosoma cruzi infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. *J Infect Dis*. 2017;215(9):1452–8.
29. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(suppl 5):S45-55.
30. Tavakolpour S1, Darvishi M2, Mirsafaei HS1 GM. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B infection during pregnancy: a systematic review. *Infect Dis*. 2017;1–12.
31. Brown RS, McMahon BJ, Lok ASF, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):319–33.
32. Li J, Chang MS, Tran TT, Nguyen MH. Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2017;51(9):789–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816860>0Ahttp://Insights.ovid.com/crossref?an=00004836-900000000-98014.
33. Cheung KW, Lao TTH. Hepatitis B – Vertical transmission and the prevention of mother-to-child transmission. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;68(xxxx):78–88.
34. WHO. PREVENTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HEPATITIS B VIRUS: GUIDELINES ON ANTIVIRAL PROPHYLAXIS IN PREGNANCY. 2020.
35. Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and Pregnancy: Virologic and Immunologic Characteristics. *Hepatol Commun*. 2020;4(2):157–71.
36. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67:370–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
37. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006;(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004790.pub2>.
38. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat*. 2012;19(2):18–25.

39. Pan CQ, Lee HM. Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B in Pregnancy. 2015;1(212):1–11.

40. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(24):2324–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1508660>.

41. Wong GLH, Wen WH, Pan CQ. Hepatitis B—management of acute infection and active inflammation in pregnancy—a hepatologist's perspective. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020;68(xxxx):54–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.014>.

42. Seto MT yan, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020;68(xxxx):44–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009>.

43. Bartholomew ML, Lee MJ. Management of Hepatitis B Infection in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Dec 15];61(1):137–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29252923/>.

44. Dionne-Odom J, Tita ATN, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;214(1):6–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.100>.

45. López M CO. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28:1–8.

46. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol*. 2014;60(3):523–9.

47. Yang M, Qin Q, Fang Q, Jiang L, Nie S. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):303.

48. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol*. 2010;16(40):5042–6.

49. Ehrhardt S, Xie C, Guo N NK and TC. Breastfeeding while taking Lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence. *Clin Infect Dis*. 2014;60:275–8.



INFECCIONES PERINATALES EMERGENTES: COVID 19

6. INFECCIONES EMERGENTES (II): COVID-19

Laura Ribera, Anna Goncé, Marta López

1. DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO Y EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de un virus ARN de la familia *Coronaviridae* relacionado con síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad COVID-19. La infección causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) representa actualmente una de las mayores emergencias sanitarias a nivel mundial. Desde el primer caso de neumonía declarado en Wuhan (China) en diciembre de 2019, la infección se ha ido extendiendo a nivel global, declarándose el estado de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el día 11 de marzo de 2020. Desde entonces, se han confirmado más de 67.5 millones de infecciones en todo el mundo y 1.5 millones de muertes (datos actualizados a fecha de 9 de diciembre)¹.

Tiene un período de incubación de 4 a 6 días (rango 2-14). Se desconoce la duración exacta del periodo de contagiosidad, si bien se considera que este termina con la negativización de la PCR nasofaríngea o la detección de inmunidad humoral (en estudio el papel de la celular)².

2. TRANSMISIÓN

La información disponible sugiere que la infección fue originariamente zoonótica. El mecanismo de transmisión actual es de persona-persona por gotas respiratorias después de un contacto

estrecho con una persona infectada (< 2 metros durante > 15 minutos) o mediante contacto directo con superficies contaminadas por secreciones colonizadas (fómites). Hay datos que sugieren que la transmisión puede también producirse por aerosoles, vía fecal-oral a través de heces colonizadas, pero la propagación por esta vía es mucho menos relevante³.

El riesgo de transmisión vertical parece bajo (alrededor del 1 %) y poco relevante: no se pudo demostrar durante el brote de COVID-19 en China ni tampoco en epidemias previas por otros coronavirus similares (SARS-CoV y MERS-CoV). La detección del virus en líquido amniótico es excepcional⁴. De los 176 casos publicados de infecciones neonatales por SARS-CoV-2, definidas por PCR nasofaríngea positiva o detección de IgM específica, un 70 % se deben a transmisión ambiental posnatal, y del 30 % de los casos en que la transmisión podría ser vertical, esta solo se ha confirmado en el 10 % de ellos. Si bien se ha aislado SARS-CoV-2 en la placenta, la transmisión vertical del virus parece una eventualidad poco frecuente y limitada a los casos de infección materna grave⁵. Los estudios existentes no han evidenciado presencia del virus en secreciones vaginales ni tampoco en la leche materna⁶.

La mayoría de casos descritos de infección en recién nacidos provienen de transmisión horizontal⁷. Por ello, y al no haber sido descrita la transmisión viral a través de leche materna, la lactancia materna no está contraindicada, sino que la mayoría de sociedades científicas^{8,9} recomiendan la lactancia materna con medidas de aislamiento de contacto y gotas: mascarilla quirúrgica, lavado correcto de manos antes y después de la toma, y limpieza de la piel a nivel mamario y de las superficies que puedan estar en contacto.

3. INFECCIÓN MATERNA

La infección por COVID-19 puede ser asintomática hasta en el 75 % de gestantes¹⁰.

La mayoría de casos sintomáticos durante la gestación presentan una infección leve (85 %), pero aproximadamente un 15 % evolucionan a formas graves. El 4 % de gestantes infectadas puede requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos y un 3 % ventilación invasiva.

Parece que la gestación puede asociarse a un mayor riesgo de infección severa respecto a la población no gestante, especialmente cuando se asocian los siguientes factores de riesgo: edad materna avanzada, IMC elevado, hipertensión crónica y diabetes pregestacional. La mortalidad en gestantes se sitúa alrededor del 0.1 %¹⁰.

Los síntomas más frecuentes en la gestación son fiebre (40 %), tos (39 %)¹⁰. Síntomas menos frecuentes son mialgias, disnea, anosmia, expectoración, cefalea y diarrea^{11,12}.

La presencia de neumonía con infiltrados bilaterales o patrones de consolidación en la radiografía de tórax se encuentra en aproximadamente el 50 % de las pacientes sintomáticas¹².

Las alteraciones analíticas más comunes incluyen: leucopenia (sobre todo a expensas de linfopenia, presente en un 35 % de gestantes), elevación de proteína C reactiva (presente en 50 % de gestantes), hipertransaminasemia y proteinuria¹³.

Las formas graves presentan como complicaciones neumonía grave, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA),

sobreinfección respiratoria bacteriana, alteraciones cardíacas, sepsis y *shock* séptico, así como complicaciones trombóticas¹³. En estos casos se consideran marcadores analíticos pronósticos: LDH, ferritina, troponina-I y dímero-D.

Las formas graves de COVID-19 pueden presentarse como un cuadro de «preeclampsia-like», con una presentación clínica y analítica muy similar a una preeclampsia grave. Para el diagnóstico diferencial, la determinación de los factores angiogénicos (ratio sFlt-1/PlGF) puede ser de utilidad¹⁴.

La infección por COVID-19 se puede clasificar según la gravedad de la sintomatología respiratoria en leve, moderada y severa. (Tabla 1)

Debe tenerse en cuenta que las pacientes con infección por COVID-19 pueden presentar un rápido deterioro clínico.

Tabla 1. Clasificación clínica de la COVID-19 según la gravedad

INFECCIÓN LEVE	• Cuadro de vías respiratorias altas (tos, odinofagia, rinorrea), asociados o no a síntomas inespecíficos (fiebre, mialgias)
INFECCIÓN MODERADA	• Neumonía leve confirmada mediante radiografía de tórax y sin signos de gravedad (SpO₂ basal > 90 %, sin necesidad de vasopresores ni de asistencia ventilatoria y con puntuación CURB-65 ≤ 1).
INFECCIÓN GRAVE	• Neumonía grave: presencia de ≥ 1 de estos criterios: fallo ≥ 1 órgano, SatO₂ basal < 90 %, FR ≥ 30, necesidad de vasopresores. • Distrés respiratorio: presencia de hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos (disnea, tiraje intercostal, uso de musculatura respiratoria accesorio, infiltrados bilaterales en radiografía de tórax) junto a la evidencia de déficit de oxigenación arterial (índice de SatO₂/FiO₂ ≤ 315 - si PaO₂ no disponible- o PaO₂/FiO₂ ≤ 300). • Sepsis. • Shock séptico.

4. COMPLICACIONES FETALES Y NEONATALES

Los datos actuales no sugieren un mayor riesgo de pérdida gestacional precoz en pacientes con COVID-19. Los resultados previos en infectadas por SARS-CoV y MERS-CoV no demostraron tampoco una relación causal clara en esos casos³. No se han descrito defectos congénitos. La principal complicación perinatal asociada a la COVID-19 es la prematuridad, con tasas alrededor del 17 %¹⁰, principalmente a expensas de un incremento en la prematuridad yatrogénica.

En relación con los neonatos, si bien el 25 % de ellos es admitido en una unidad neonatal, no se han encontrado diferencias significativas con otros resultados perinatales hasta el momento¹⁰. En cuanto a la COVID-19 neonatal, hay desarrollo de clínica en el

50 % de los casos, presentando una apariencia similar a la de los adultos en términos de sintomatología y hallazgos analíticos y por imagen, y siendo el resultado generalmente favorable⁵.

5. MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA GESTANTE INFECTADA SEGÚN SU GRAVEDAD^{15,16}

5.1 Infección leve

La mayoría de infecciones leves no precisarán de ingreso hospitalario. Será preciso el aislamiento domiciliario, la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular durante 10 días, así como garantizar una hidratación adecuada y la toma de antitérmicos si es preciso.

5.2 Infección con criterios de ingreso

En casos de **infección moderada o grave**, la recomendación es el ingreso hospitalario en régimen de aislamiento con monitorización materna y manejo multidisciplinar con el especialista en infecciones.

En el momento actual no existe evidencia de ningún tratamiento específico para la COVID-19 en población gestante.

En referencia a la estrategia de soporte respiratorio, el primer escalón terapéutico es la oxigenoterapia convencional, indicada en pacientes con hipoxemia ($SpO_2 < 90$ % respirando aire ambiente). Se ajustará la FiO_2 (partiendo de gafas nasales y progresando al uso de Ventimask de 0.4 % hasta 40 %) para asegurar un nivel adecuado de oxigenación ($SpO_2 > 91$ %). Si no se consigue a pesar

del ajuste de la FiO₂ suministrada se proseguirá, secuencialmente, al soporte con sistema CPAP y a la ventilación mecánica invasiva.

La tromboprofilaxis se iniciará en el ingreso y deberá mantener durante 30 días al alta en presencia de < 4 factores de riesgo trombótico (incluida la infección por COVID-19) y hasta completar 6 semanas de posparto si hay ≥ 4 o el debut es en el puerperio.

En cuanto al tratamiento específico de la COVID-19, aunque no existen pautas con evidencia demostrada durante la gestación, en casos moderados-severos —con infiltrado pulmonar y necesidad significativa de oxigenoterapia, alteraciones analíticas con marcadores significativos de severidad o deterioro clínico/analítico rápido y significativo— puede plantearse el tratamiento con:

- Remdesivir: antiviral inhibidor de la ARN polimerasa que ha demostrado acortar el periodo de recuperación en infecciones graves y existen varios casos reportados de su uso en gestantes.

- Corticoides: han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con clínica severa o de más de 7 días.

- Tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL6): puede ser usado durante la gestación tras valoración de riesgo/beneficio.

En caso de sospecha de sobreinfección bacteriana (presencia de infiltrado alveolar o procalcitonina elevada), valorar iniciar ceftriaxona 1-2 g/24h IV + teicoplanina 400 mg/12 h 3 dosis y seguir 400 mg/24 horas.

En caso de deterioro materno grave, el equipo médico pluridisciplinar —anestesiólogo, infectólogo, especialista en medicina materno-fetal y neonatólogo— se puede plantear la necesidad de finalizar el embarazo para facilitar el esfuerzo asistencial materno. La decisión se tomará en función de la gravedad materna, de los riesgos y de la edad gestacional.

La administración de corticoides para maduración pulmonar fetal no está contraindicada, aunque su utilización debe ser consensuada con el especialista en infecciones y neonatología. La indicación de su administración no demorará la necesidad de finalización urgente de la gestación por causa materna.

6. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL PARTO

En una gestante con infección COVID-19 sin criterios de gravedad con inicio espontáneo del parto, o con indicación de finalizar la gestación por causas obstétricas (RPM, gestación prolongada, profilaxis de pérdida de bienestar fetal...), la vía del parto dependerá de las condiciones obstétricas y del estado fetal¹⁶. No está contraindicado el parto vaginal ni la inducción del parto. En caso de situación materna grave o crítica, la vía del parto de elección será la cesárea.

Existen una serie de recomendaciones a considerar:

- a. Todo el proceso del parto se realizará en una única sala de partos de preferencia con presión negativa, con medidas de protección y aislamiento adecuadas, tanto en el caso del parto vaginal como en una cesárea. La paciente deberá utilizar mascarilla quirúrgica durante todo el proceso y se deberá minimizar el personal implicado, utilizando los equipos de protección personal adecuados.
- b. Realizar un control horario de constantes maternas y monitorización cardiotocográfica continua por el eventual aumento de riesgo de pérdida de bienestar fetal.
- c. No realizar microtoma en calota fetal para análisis de pH, a pesar de no haberse evidenciado la presencia de SARS-CoV-2

en secreciones vaginales.

d.La analgesia locorregional no está contraindicada en gestantes con sospecha o infección confirmada por COVID-19, y de preferencia se debería administrar de forma precoz para minimizar el riesgo de una anestesia general en caso de necesidad de finalización urgente y para evitar el estrés cardiopulmonar durante el trabajo de parto¹⁷.

e.Con la escasa información disponible en la actualidad, no se desaconseja el clampaje tardío del cordón.

f.La gestante puede decidir realizar un contacto piel con piel, una vez informada de los beneficios y riesgos potenciales, asegurando en todo momento las medidas preventivas de contagio respiratorio por gotas y contacto, con uso de mascarilla e higiene de manos y piel.

PUNTOS CLAVE

-La COVID-19 en la gestación es asintomática o con clínica leve en la mayor parte de casos, aunque puede haber mayor riesgo de enfermedad grave, especialmente en mujeres con factores de riesgo.

-No parece haber un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, excepto un riesgo aumentado de prematuridad (yatrogénica).

-La COVID-19 permite una opción a parto vaginal en la mayor parte de los casos, con las medidas de protección adecuadas.

-La transmisión vertical puede existir, pero es muy baja y con poca repercusión neonatal. La lactancia materna no está contraindicada.

BIBLIOGRAFÍA

1-Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Citado 09 diciembre 2020. Disponible en: <https://www.who.int>.

2-Qjan GQ, Chen XQ, Lv DF, et al. Duration of SARS-CoV-2 viral shedding during COVID-19 infection. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(7):511-512.

3-Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;222(5):415-426.

4-Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajani MS, et al. Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. *Prenat Diagn*. 2020;10.

5-Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, et al. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020;11(1):5164.

6-Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844.

7-Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 2020;369:m2107.

8-Poon LC, Yang H, Lee JCS, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound in Obstetrics&Gynecology*, 55(5);700-708.

9-Coronavirus Disease (COVID-1) and Breastfeeding. CDC. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html>.

10-Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320.

11-Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020. 395(10223), 497-506.

12-Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(18), 1708-1720.

13-Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 2020. 395(10229), 1054-1062.

14-Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 2016. 374(1), 13-22.

15-López M, Goncé A, Meler E, et al. COVID-19 in pregnancy: a clinical management protocol and considerations for practice. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47:519-528.

16-Martínez-Portilla RJ, Goncé A, Hawkins-Villareal A, et al. A Spanish translated clinical algorithm for management of suspected SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):655.

17-Herman JA, Urits I, Kaye AD, et al. COVID-19: Obstetric anesthesia care considerations. *J Clin Anesth*. 2020;65:109860.



RIESGO DE PREMATURIDAD

7. PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO EN GESTACIÓN ASINTOMÁTICA: CRIBADO Y PREVENCIÓN

Silvia Ferrero, Laia Grau, Teresa Cobo

1. INTRODUCCIÓN

El parto prematuro (PP) se define como aquel que se produce antes de la semana 37. Es la causa principal de muerte neonatal y la segunda causa de muerte por debajo de los 5 años de edad¹.

El parto prematuro complica entre el 5-10 % de las gestaciones². A pesar de la administración de tocolíticos, la prevalencia se ha mantenido invariable o, incluso, ha ido en aumento en los últimos años, y representa aproximadamente un 7-9 % de los partos.

La introducción de mejoras prenatales —como el uso de corticoides y de antibióticos en las roturas prematuras de membranas— y mejoras posnatales como la introducción de surfactante, de terapias ventilatorias más efectivas y de nutrición neonatal, han mejorado la supervivencia y han disminuido la morbilidad de los neonatos. No obstante, el mayor impacto en la mortalidad y morbilidad solo se logrará con el desarrollo de métodos sensibles para identificar a las mujeres de alto riesgo de parto prematuro y una estrategia efectiva para la prevención de esta complicación.

La creación de la Unidad de Prematuridad permite una atención antenatal más especializada, con una valoración individualizada del riesgo y la posibilidad de aplicar medidas preventivas generales y específicas para prevenir el parto pretérmino en este grupo de mujeres.

En función de la edad gestacional en la que tiene lugar el parto pretérmino definimos³:

- 1. Prematuridad extrema:** parto antes de las 28.0 semanas de gestación. Representa un 5 % de los partos pretérmino.
- 2. Prematuridad severa:** entre 28.1 y 31.6 semanas (15 % de los partos pretérmino).
- 3. Prematuridad moderada:** entre 32.0 y 33.6 semanas (20 % de los partos pretérmino).
- 4. Prematuridad leve:** entre las 34.0-36.6 semanas. Representa el 60 % de los partos pretérmino.

2. CRIBADO DEL PARTO PREMATURO MEDIANTE LA HISTORIA CLÍNICA

El primer paso para la prevención del parto prematuro es la correcta identificación de los factores de riesgo de parto prematuro en los antecedentes de la gestante.

Figura 1. Antecedentes de riesgo para recurrencia de parto pretérmino.

Historia de parto pretérmino	• Riesgo de recurrencia entre 1.5 y 2.5 veces • 30 % recurrencia PP (23 % PP espontáneo, 7 % RPM) • Determinante número PP anteriores y edad gestacional de los mismos
Aborto >16s	• RR 8.6
Dilataciones cervicales y	• RR 1,66 (2 legrados x2)
Conización cervical	• Pérdida de tejido conectivo. También LLETZ • No asociación a neoplasia
Anomalía uterina	• Útero bicornue es más frecuente, útero didelfo es el de mayor riesgo • También asociada a RPM
Factores de riesgo	• Tabaco • IMC bajo • Raza afroamericana v afrocaribeña
Otros	• Antecedente cesárea en dilatación completa

2. 1. Antecedentes de parto prematuro anterior

Es el factor de riesgo más potente relacionado con la prematuridad. El riesgo de recurrencia en gestantes con historia de parto pretérmino anterior es del 15 al 50 %, dependiendo del número y la edad gestacional de los partos pretérminos anteriores. El riesgo relativo (RR) de parto antes de las 37 semanas en el embarazo actual se incrementa, primero, con el número de partos prematuros previos (RR de 2.5 por un parto prematuro previo; 3.7 por dos y 5 por tres o más) y con la menor edad gestacional de los partos prematuros (RR de 3.0 si parto <28 semanas y 2.5 si parto entre 35-36 semanas)⁴. Los abortos antes de las 16 semanas prácticamente no modifican el riesgo de parto pretérmino recurrente, pero los abortos tardíos entre la semana 16 y la 22.6 incrementan el riesgo de parto prematuro de manera similar al antecedente de parto prematuro de <28 semanas (RR 8.65; 95 % IC 4.41-16.97)⁵.

Figura 2. Riesgo de parto prematuro < 34 semanas según historia obstétrica. Adaptado de Beta. Prenat Diag, 2011.

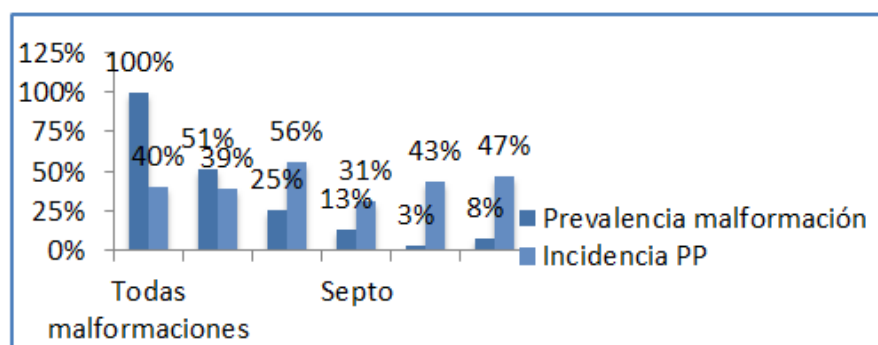
Variable independiente	RR
Nuliparidad	1.000
Nuliparidad con pérdida ≤16s	1.340
Nuliparidad con pérdida entre 16-23s	8.655
PP previo entre 24-27s	7.087
PP previo entre 28-30s	5.622
PP previo entre 31-33s	3.937
PP previo entre 34-36s	2.980
Parto previo ≥37s	0.752
PP previo entre 16-30s (1 evento)	6.611
PP previo entre 16-30s (2 eventos)	23.678
PP previo entre 16-30s (1 evento)+PP entre 31-36s	10.586
PP previo entre 16-30s (1 evento)+Parto ≥37s	1.999

2. 2. Factores uterinos

a. Cirugía o traumatismo cervical: la conización cervical se asocia a mayor riesgo de parto prematuro (RR 2.04; 95 % IC 1.41-2.96)³⁴. Este riesgo se debe al procedimiento quirúrgico en sí, pero también parece estar relacionado con la neoplasia⁶. El antecedente de procedimiento quirúrgico para tratar un aborto (RR 1.19; 95 % IC 1.03–1.37) o una finalización indicada de la gestación (RR 1.52; 95 % IC 1.08–2.16) es un factor de riesgo independiente para parto prematuro⁷. El riesgo se dobla si existe el antecedente de dos legrados⁸. Parece que la lesión cervical sería la explicación más probable, por lo que se recomendaría un abordaje no invasivo para las finalizaciones gestacionales.

b. Malformaciones uterinas (cérvix hipoplásico secundario a tratamiento médico con dietilestilbestrol, miomas uterinos que deformen la cavidad endometrial): las anomalías uterinas suponen un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo <37 semanas en comparación con las mujeres con anatomía normal (RR 5.9; 95 % IC 4.3–8.1), siendo el útero didelfo el de mayor riesgo⁹.

Figura 3. Prevalencia de malformaciones uterinas e incidencia de parto prematuro <37 semanas. Modificado de *Hua. Am J Obstet*,2012.



2.3. Índice de masa corporal (IMC)

Un IMC <19,8 kg/m² dobla el riesgo de parto prematuro. Asimismo, también se dobla el riesgo si existe un incremento

ponderal bajo en el tercer trimestre (<0.3kg/semana). Una posible explicación sería que una infranutrición crónica causaría una deficiencia tanto de macro como micronutrientes¹⁰.

También la obesidad incrementa el riesgo de parto prematuro, especialmente de prematuro extremo (RR 1.58; 1.39-1.79 para IMC 30-35, OR 2.01; 1.66-2.45 para IMC entre 35-40 y 2.99; 2.28-3.92 para IMC >40)¹¹. Hay varias causas que explican la prematuridad en el contexto de obesidad: por un lado, debido a comorbilidades en estas pacientes —hipertensión, diabetes, preeclampsia...— hay un aumento de partos prematuros por indicación médica; por otro, existe un elevado número de agentes inflamatorios circulantes en mujeres obesas que contribuiría a un mayor riesgo de ruptura prematura de membranas (RPM). Es importante que esta información se utilice en el consejo preconcepcional para modificar estos factores de riesgo.

2. 4. Tabaco y drogas

El consumo de tabaco se asocia fuertemente al parto prematuro (RR 3.21; 95 % IC 1.42-7.23) y el riesgo es directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos consumidos al día. La vía por la que esto sucede está también en relación con el aumento de respuesta inflamatoria¹².

2. 5. Gestación múltiple

La tasa de parto prematuro espontáneo de <37 semanas en gestaciones gemelares se estima en un 30-40 % (parto prematuro <32 semanas en el 5 % de gemelos bicoriales y en el 10 % de gemelos monocoriales)¹³ versus el 8-10 % en gestaciones únicas (parto prematuro <32 semanas en el 1-2 %). Es el factor que más influye sobre la morbilidad perinatal.

2. 6. Otros factores

1. Vaginosis bacteriana: la vaginosis bacteriana es cambio en el ecosistema microbiano vaginal caracterizado por la proliferación anómala de bacterias anaerobias como la *Gardnerella vaginalis*,

Mobiluncus, *Bacteroides spp.* y *Mycoplasma hominis*, que reemplazan la flora vaginal normal de Lactobacilli. Durante el embarazo, la vaginosis bacteriana incrementa el riesgo de parto pretérmino más de dos veces, llegando hasta multiplicarse por cuatro si la vaginosis se detecta antes de la semana 20, tanto en población de alto como de bajo riesgo¹⁴.

2. Bacteriuria asintomática: se define como la presencia de bacteriuria significativa sin síntomas del tracto urinario y ocurre en 5-10 % de las gestaciones. Se ha asociado a complicaciones obstétricas tales como el parto prematuro y el bajo peso al nacer¹⁵.

3. Raza negra: en las sociedades occidentales la incidencia de parto prematuro es mayor en las minorías étnicas, especialmente en las afrocaribeñas. Este riesgo persiste tras ajustar por factores sociales. En la raza negra el riesgo de parto prematuro es tres veces mayor que el de la raza blanca¹⁶.

4. Estrés laboral: existe controversia. Cierta relación con el número de horas trabajadas con un grado de actividad física importante sobre condiciones psicológicas de estrés¹⁷. Mujeres expuestas a condiciones de estrés tienen niveles aumentados de marcadores inflamatorios como la PCR, hecho que sugiere que la vía inflamatoria sea la causa del riesgo de parto pretérmino en estos casos¹⁸.

5. Período intergenésico < 18 meses: se asocia a malos resultados obstétricos, incluyendo la prematuridad¹⁹.

6. Edad materna: la incidencia de parto prematuro es mayor en mujeres <20 años y >35 años (RR 1.2 y 1.5 respectivamente), comparado con mujeres de 21-34 años^{20,21}.

7. Antecedente de cesárea anterior en dilatación completa prolongada: se ha observado que el riesgo de aborto tardío o parto pretérmino es mayor en el siguiente embarazo²².

3. CRIBADO DEL PARTO PREMATURO MEDIANTE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El uso de algunas pruebas nos será de utilidad para determinar si la gestante, con o sin antecedentes en su historia clínica, tiene riesgo de parto prematuro. Para ello usaremos la ecografía, algunos marcadores bioquímicos y el despistaje de infecciones.

3. 1. Valoración ecográfica

Hay evidencia de que en ausencia de contracciones uterinas, la medición ecográfica de la longitud cervical (LC) es un método eficaz para detectar la población de riesgo de parto pretérmino^{23,24}.

En pacientes *asintomáticas*, la presencia de un cérvix ≤ 25 mm incrementa el riesgo de parto pretérmino < 34 semanas un 35 %. La mayoría de estudios establecen como punto de corte de ≤ 25 mm para definir el cérvix corto en gestaciones únicas o gemelares sin sintomatología²⁵.

La sistemática a seguir para la medición de la longitud cervical se basa en las recomendaciones de la Fetal Medicine Foundation²⁶.

Figura 4. Medición de la longitud cervical mediante la ecografía transvaginal.

Medición de la longitud cervical mediante la ecografía transvaginal
Posición recomendada para la gestante en litomía dorsal.
Vejiga urinaria de la gestante vacía.
Hay que medir el cérvix en su eje longitudinal
- El eje debe ocupar el 50-75 % de la imagen - Se debe evitar la presión excesiva en el cérvix con la sonda ecográfica, puesto que ello alarga artificialmente el cuello del útero - Se debe visualizar el canal cervical y la mucosa cervical circundante
El examen debe durar entre 3 y 5 minutos , siendo recomendable realizar varias (al menos tres) medidas de la longitud cervical , y emplear la de menor tamaño para aconsejar a la embarazada y decidir el manejo de la gestación.

La determinación de la LC se debería realizar en el segundo trimestre, idealmente entre la semana 18 y la 24 de la gestación. En las mujeres con antecedentes de riesgo se puede adelantar a la semana 16, pero nunca antes de la 14²⁷. Se recomienda realizar una única determinación, ya que los cambios a lo largo del tiempo no son de mayor utilidad en la predicción²⁸.

Existen otras dos imágenes que merece la pena buscar en la exploración ecográfica vaginal:

- **Embudización cervical o *funneling***: esta imagen se define como la protrusión de las membranas amnióticas en el canal cervical. Es un factor de riesgo de parto prematuro si se asocia a cérvix corto, pero no es un factor de riesgo independiente²⁹.
- **Barro cervical o *sludge***: esta imagen se define como la presencia de partículas ecogénicas densas próximas al orificio cervical, como material flotante en el líquido amniótico cerca del cérvix³⁰. Se debe diferenciar de otros materiales como coágulos sanguíneos, meconio o vérnix. Se considera un factor de riesgo independiente de parto prematuro, ruptura prematura de membranas y corioamnionitis histológica³¹.

El **cribado universal de la LC** sigue siendo controvertido. La duda está en si, con los datos de los que disponemos hoy en día, la puesta en marcha del cribado universal en la práctica clínica es útil para disminuir la prematuridad o bien si la estrategia de identificación de las pacientes de riesgo y su correspondiente seguimiento en una unidad específica sería capaz de obtener similar coste/beneficio sin tener que adoptar medidas poblacionales³². Limitar el cribado de la LC a gestantes con antecedente de parto prematuro mejoraría la predicción de parto prematuro espontáneo, reduciendo el número de ecografías realizadas para cribar. No obstante, con esta estrategia no se identificarían el 40 % de las embarazadas con cérvix corto³³.

Las diferentes sociedades científicas se posicionan de diferentes modos ante el cribado: desde las que están completamente a favor, como la FIGO³⁴, o lo recomiendan, como la ACOG³⁵, hasta las que

se posicionan completamente en contra, como la Sociedad Canadiense³⁶. Por toda la evidencia hasta el momento respecto al cribado universal, la recomendación respecto a su implementación en la práctica clínica es débil³⁷.

3. 2. Marcadores bioquímicos

-Fibronectina fetal (FFN): es una proteína de la matriz extracelular que se localiza en el corion y es marcador de disrupción coriodecidual. En condiciones normales está ausente de las secreciones cervicovaginales por encima de las 22 semanas de gestación³⁸. Al igual que la LC, destaca su alto valor predictivo negativo, especialmente asociada a cérvix corto: solo el 1 % de las mujeres con un test negativo parirán en los 7 días siguientes³⁹. La FFN puede ayudar al manejo de las pacientes con LC corta (<10mm)⁴⁰ y puede ser de gran utilidad cuando no se pueda realizar la medición de la LC, ya que tiene una eficacia similar.

-phIGFBP-1: los factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas de unión contribuyen al crecimiento y desarrollo tanto fetal como placentario. La isoforma fosforilada de la proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (phIGFBP-1) es una proteína sintetizada por las células del endometrio decidualizado durante la gestación. Las contracciones uterinas pueden originar la liberación de phIGFBP-1 en las secreciones vaginales⁴¹. La phIGFBP-1 tiene un alto valor predictivo negativo para descartar el parto en las siguientes 48 horas, aunque su capacidad predictiva global en global es baja⁴².

3. 3. Despistaje de infecciones

- Vaginosis bacteriana: las gestantes con riesgo de parto prematuro se benefician de la identificación y tratamiento de la vaginosis. Sin embargo, esta estrategia resulta controvertida en la población general⁴³. El tratamiento oral con clindamicina ha demostrado ser más eficaz que el tratamiento oral/vaginal con

metronidazol⁴⁴. No se cribará la vaginosis en el tercer trimestre, ya que el tratamiento antibiótico en este período ha demostrado tratar la infección, pero no disminuir el riesgo de parto prematuro.

- **Bacteriuria asintomática:** clásicamente, se ha descrito que el tratamiento con antibióticos en las mujeres embarazadas con bacteriuria asintomática es efectivo en la reducción del riesgo de pielonefritis, bajo peso al nacer y parto pretérmino. (OR 0.60 95 % CI 0.45-0.80)¹⁵. No obstante, estudios más recientes no confirman esta asociación entre bacteriuria asintomática y parto prematuro en gestaciones únicas no complicadas (RR 1.5; 95 % IC 0.6-3.5)⁴⁵, aunque sí disminuye el riesgo de pielonefritis aguda. No existe evidencia sobre la duración del tratamiento (monodosis o terapia larga).

No hay suficiente evidencia científica para integrar el cribado y tratamiento de clamidia, ureaplasma o estreptococo grupo B (SGB) en un intento de reducir el riesgo de prematuridad. Sí tiene sentido el *screening* de SGB en el tercer trimestre para reducir el riesgo de sepsis neonatal intraparto⁴⁶.

4. PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO

Las estrategias de prevención pueden ir dirigidas a la población general o de bajo riesgo (prevención primaria), o a la población de riesgo (prevención secundaria)

4. 1. Estrategias de prevención primaria

Entre las estrategias de prevención primaria, nos centraremos en los factores modificables que son en los que realmente podemos incidir.

- **Tabaco y otras drogas:** ya se ha hablado anteriormente de la asociación entre el consumo de tabaco u otras drogas (heroína, cocaína) y los malos resultados perinatales. No obstante, dejar de fumar en el segundo trimestre disminuye la posibilidad de parto prematuro al 9 % y si se produce en el primer trimestre es de 7.8 %, con un 20 % de descenso relativo⁴⁷. Según un

metaanálisis de la Cochrane⁴⁸, la introducción de programas de desintoxicación en el abuso del tabaco así como las intervenciones farmacológicas para el cese del consumo de tabaco se asocian a una reducción del riesgo de parto pretérmino. Por ello, se debe recomendar dejar de fumar lo antes posible durante la gestación. Respecto a otros tóxicos, no se recomienda su empleo durante la gestación, especialmente la cocaína.

- **Anemia:** la anemia, principalmente cuando aparece en el primer trimestre, incrementa el riesgo de parto prematuro (RR 1.65 (IC 95 % 1.31-2.08)⁴⁹. Aunque la suplementación con hierro podría reducir el riesgo de parto prematuro, principalmente en países desarrollados, no se ha observado que la suplementación tenga este impacto en el parto prematuro⁵⁰.

- **Ácidos grasos omega-3:** se trata de un grupo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y muy larga que se encuentran en ciertos alimentos, especialmente pescados, mariscos y vegetales⁵¹. Inhiben la producción de ácidos araquidónicos y, por tanto, disminuyen las concentraciones de citoquinas, actuando sobre el factor inflamatorio de la prematuridad.

Dos metaanálisis que incluían estudios randomizados para valorar la efectividad de la suplementación con omega-3 durante el embarazo reportaron un efecto protector para el parto prematuro (RR 0.58; IC 95 % 0.44-0.77 para <34 semanas)⁵². No obstante, estos resultados no se confirman en un estudio randomizado reciente en el que se suplementa el grupo tratado con 900 mg de omega-3/24h, con niveles basales de omega-3 de las gestantes tratadas mayores a los de las pacientes de otros estudios⁵³. Por tanto, la suplementación elevada con DHA (600-900mg/día) no ha demostrado disminuir el riesgo de parto prematuro y, por tanto, no se recomendará, aunque sí se insistirá en el consumo de pescado, verduras y frutas.

- **Probióticos:** los probióticos son suplementos nutricionales con microorganismos vivos destinados a mejorar la microbiota de

nuestro organismo. La revisión Cochrane —que incluía principalmente mujeres de bajo riesgo de parto prematuro— concluyó que la administración oral de probióticos no disminuía el riesgo de parto prematuro ni la mortalidad infantil. No se observaron casos de sepsis neonatal en el grupo tratado con probióticos. Por ello, en este momento no tenemos evidencia de que los probióticos mejoren el riesgo de parto prematuro⁵⁴.

- **Ácido acetilsalicílico (AAS):** se ha reportado el efecto protector del AAS sobre el parto prematuro en estudios diseñados para prevención de preeclampsia⁵⁵. Un estudio randomizado reciente concluye que en mujeres nulíparas de países en vías de desarrollo la suplementación con AAS a bajas dosis iniciada entre las semanas 6.0 y 13.6 reduce la incidencia de parto prematuro así como la mortalidad perinatal⁵⁶. A pesar de los resultados prometedores, el uso del AAS no se puede recomendar como prevención del parto prematuro en el momento actual.

4. 2. Estrategias de prevención secundaria

Para las gestantes con riesgo de parto prematuro, ya sea por historia clínica o por acortamiento cervical, se pueden plantear tres tratamientos: la progesterona, el pesario cervical y el cerclaje.

Progesterona

Los mecanismos de acción que se atribuyen a la progesterona son varios, destacando el antiinflamatorio y la relajación miometrial⁵⁷. En nuestro entorno se usa la progesterona natural micronizada por vía vaginal, aunque en otros países la progesterona empleada es la c17-OHP (caproato de la 17-OH progesterona) por vía intramuscular.

En embarazadas con antecedentes de parto prematuro y con LC normal no se ha observado efecto beneficio de la progesterona. Dos estudios randomizados recientes, el OPPTIMUM⁵⁸ y el PROGRESS⁵⁹ no observan reducción del parto prematuro ni mejoras en los resultados neonatales.

En las gestantes con LC corta, independientemente de su historia clínica, sí se ha observado la efectividad de la progesterona en la reducción del parto prematuro. A pesar de la controversia que aportaron los resultados del estudio OPPTIMUM, que no observó ningún beneficio del tratamiento con 200 mg diarios de progesterona por vía vaginal en mujeres con $LC \leq 25\text{mm}$, un metaanálisis posterior —que también incluyó las embarazadas del OPPTIMUM— concluyó que la progesterona disminuía el riesgo de parto prematuro y mejoraba los resultados neonatales⁶⁰. En todos los estudios se reportó la seguridad del tratamiento tanto para la madre como para el recién nacido. Ante la evidencia actual, se aconseja el tratamiento con 200 mg de progesterona vía vaginal en las gestantes asintomáticas con $LC \leq 25\text{mm}$.

Pesario cervical

El pesario cervical es un anillo cervical de silicona carente de medicación cuyo modelo más usado en la prevención del parto prematuro es el pesario de Arabin. Su mecanismo de acción se basa en un cambio de la presión sobre el orificio cervical interno al cambiar la dirección del canal endocervical⁶¹.

El primer estudio que volvió a plantear el pesario como terapéutica en las gestantes con LC corta fue el PECEP, que observó una reducción del riesgo de PP < 34 semanas (12 (6 %) versus 51 (27 %), odds ratio (OR) 0.18, IC 95 % 0.08–0.37; $p < 0.0001$)⁶². Otros estudios posteriores no han llegado a reproducir los mismos resultados, aunque el manejo del pesario no siempre ha sido equiparable^{63,64}. En 2017, Sacconne publicó un estudio aleatorizado en el que observaba una reducción significativa del parto < 34 semanas (RR 0.48, IC 95 % 0.24-0.95)⁶⁵ y en 2019 otro estudio demostraba el efecto protector en mujeres con LC corta para el parto < 34 semanas⁶⁶. No obstante, los metaanálisis posteriores no apoyan el uso del pesario en la prevención del parto prematuro en mujeres con $LC \leq 25\text{mm}$ ⁶⁷, manteniendo la controversia respecto a este tratamiento.

Cerclaje cervical

El cerclaje uterino tiene su indicación en la prevención y tratamiento de la incompetencia cervical. La incompetencia o insuficiencia cervical representa un 10 % de las causas de parto pretérmino espontáneo y está asociada a una morbilidad neonatal significativa. La incompetencia cervical no presenta unos criterios diagnósticos claros. Se sospecha clínicamente por el hallazgo de una dilatación cervical en ausencia de dinámica uterina⁶⁸.

Distinguiremos tres tipos de cerclaje según su indicación^{68,69}:

- **Cerclaje por historia obstétrica:** es el que se realiza de forma electiva antes de evidenciar modificaciones cervicales en gestantes con antecedentes de incompetencia cervical (antecedentes de dos o más pérdidas fetales en el segundo o inicios del tercer trimestre sugestivas de incompetencia cervical; historia de una pérdida fetal en el segundo o inicio del tercer trimestre después de una conización cervical; gestante a la que se le realizó un cerclaje indicado por ecografía —terapéutico o secundario— en la gestación anterior y que, a pesar de ello, presentó un nuevo parto pretérmino). Se realiza entre las 13 y 16 semanas de gestación tras el cribado de aneuploidías⁶⁸.
- **Cerclaje por indicación ecográfica:** es el que se realiza en gestantes con antecedentes de parto pretérmino ante la evidencia de acortamiento cervical ecográfico (longitud cervical < 25 mm) antes de la semana 26⁷⁰. La progesterona vaginal es una alternativa igualmente efectiva y menos agresiva en estos casos, por lo que se preferiría como primera opción. No obstante, ante acortamiento progresivo a pesar de la progesterona se puede indicar el cerclaje⁷¹.
- **Cerclaje por exploración física:** es el que se indica ante la evidencia, durante la exploración física, de una dilatación cervical asintomática ≥ 2 cm con membranas visibles a través de orificio cervical externo antes de las 26 semanas de gestación. El cerclaje ha demostrado ser más efectivo que la conducta expectante con reposo y tocolítico⁷². Ante esta situación clínica,

se debe valorar la realización de una amniocentesis previa al cerclaje por el riesgo de infección/inflamación intraamniótica subclínica⁷³.

Existen dos técnicas principales de cerclaje (McDonald y Shirodkar) y muchas variaciones de las mismas, las cuales están igualmente aceptadas al no haberse observado hasta el momento diferencias en resultados perinatales y complicaciones quirúrgicas con ninguna de ellas⁷⁴. Se usa material de sutura no absorbible, siendo la cinta de Mersilene muy usada.

Reposo y relaciones sexuales

No hay diferencias entre el reposo domiciliario versus hospitalario y el riesgo de parto pretérmino⁷⁵. No se ha estudiado el efecto del reposo o de las relaciones sexuales en gestantes con cérvix corto. Parece prudente recomendar la baja laboral a gestantes con cérvix < 25 mm antes de las 28 semanas.

5. INTEGRACIÓN DEL MANEJO DE LA GESTANTE DE RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO EN LA UNIDAD DE PREMATURIDAD

Los objetivos principales de la Unidad de Prematuridad se resumen en los siguientes:

1- Manejo de las gestantes de riesgo de parto prematuro espontáneo, integrando la ecografía para la valoración del cérvix, el estudio microbiológico y la evaluación del bienestar fetal.

2- Ofrecer alternativas terapéuticas en el caso de presentarse una situación de riesgo.

Las pacientes con indicación de seguimiento en la Unidad de Prematuridad serán las que presenten:

3- Antecedentes previos de parto prematuro espontáneo o antecedentes de rotura prematura de membranas <34 semanas. Se excluye la prematuridad por causa médica

(trastornos hipertensivos, retraso de crecimiento intrauterino, diabetes mal controlada, gestaciones gemelares, patología fetal, etc.).

4- Historia obstétrica sugestiva de **incompetencia cervical en el segundo trimestre o aborto espontáneo ≥ 16 semanas** de gestación.

5- Episodio de **amenaza de parto prematuro (APP) o de rotura prematura de membranas (RPM)** en la gestación actual.

6- En gestantes asintomáticas sin antecedentes de parto prematuro, hallazgo ecográfico de **cérvix corto para edad gestacional** (longitud cervical < 25 mm antes de las 26 semanas de gestación).

7-Factores uterinos:

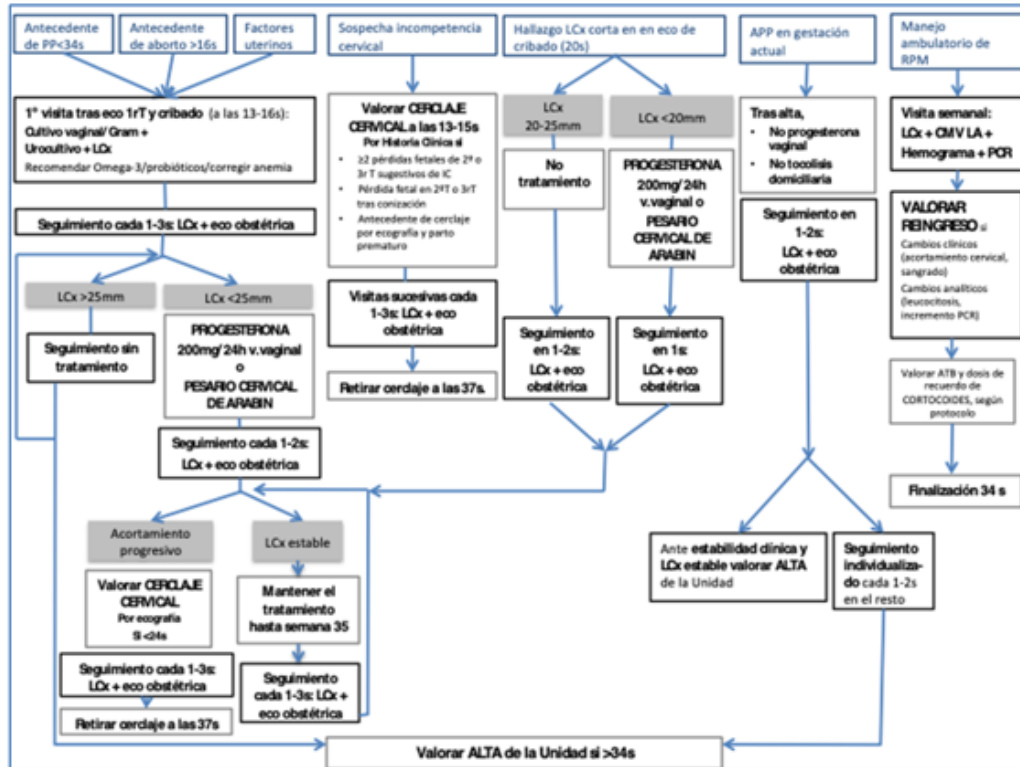
a. **Cirugía cervical previa:** conización, traquelectomía.

b. **Malformaciones uterinas:** útero bicorporal (bidelfo o bicorne), septo uterino, cérvix hipoplásico secundario a tratamiento médico con dietilestilbestrol.

Cuarentena de pacientes con parto prematuro único espontáneo < 34.0 semanas.

El manejo de las gestantes de riesgo se puede resumir en el siguiente esquema: Figura 5

Figura 5. Manejo de la gestante de riesgo de parto prematuro.



6. GESTACIONES GEMELARES

En el manejo de la gestación gemelar deberemos tener en cuenta las estrategias de cribado y prevención citadas anteriormente, con algunas particularidades que se detallan a continuación:

6. 1. Estrategias de cribado en gemelares

- **Longitud cervical:** el punto de corte para definir el cérvix corto es igual que en las gestaciones únicas ($\leq 25\text{mm}$)⁷⁶. La evidencia sobre el cribado universal en gestaciones gemelares no es concluyente, por lo que la recomendación de aplicación clínica es también limitada³⁷.
- **Fibronectina (FFN):** en gestantes asintomáticas con embarazos múltiples existe escasa evidencia sobre la utilidad de la FFN cualitativa. Diferentes metaanálisis concluyen que la prueba de FFN tiene una capacidad predictiva baja para parto pretérmino espontáneo⁷⁷, por lo que su utilización en este grupo de gestantes no está recomendada. No obstante, en las

gestaciones gemelares asintomáticas con cérvix corto la determinación de FFN podría ayudar a individualizar el manejo respecto a ingreso hospitalario y administración de corticoides antenatales por su elevado valor predictivo negativo⁴⁰.

6. 2. Estrategias de prevención primaria en gemelares

- Transferencia de un embrión en los ciclos de reproducción asistida: en los últimos años, las recomendaciones sobre el límite del número de embriones a transferir en los ciclos de fecundación in vitro (FIV) se han ido dirigiendo hacia la promoción de gestaciones únicas y hacia la reducción del número de gestaciones múltiples⁷⁸. Dado que un elevado porcentaje de los gemelares son fruto de tratamientos de fertilidad, las sociedades científicas recomiendan la transferencia de un único embrión⁷⁹.

6. 3. Prevención secundaria en gemelares

- **Progesterona:** en embarazos gemelares, la progesterona como tratamiento profiláctico no ha demostrado que reduzca el parto pretérmino con progesterona vaginal en gel 90 mg⁸⁰. En cambio, en gestaciones gemelares con cérvix corto (<25mm) sí se ha demostrado que la progesterona vaginal reduce el parto prematuro así como la morbilidad neonatal⁸¹. Por tanto, se puede recomendar el uso de la progesterona micronizada vaginal en gestaciones gemelares y cérvix corto.

- **Pesario cervical:** no está indicado el uso del pesario en gestaciones gemelares con LC normal^{82,83}. En cambio, en las gestaciones gemelares con cérvix corto algunos estudios como el ProTWIN⁸³ y el PECEP-twins⁸⁴ sí observaron una reducción del PP<34 semanas, mientras que el análisis de subgrupos del estudio de Nicolaides⁸² ni el estudio STOPPIT-2⁸⁵ con LC<35mm no llegaron a la misma conclusión. Finalmente, un metaanálisis reciente no recomienda el uso del pesario en gestaciones gemelares, ni preventivo ni en cérvix corto⁶⁷.

- **Cerclaje:** no se recomienda la realización de cerclaje como profilaxis del parto pretérmino en embarazos gemelares. Únicamente se ha observado una reducción del parto pretérmino

y de la morbilidad perinatal en los casos de cerclaje indicado por ecografía (principalmente con longitud cervical <15mm)⁸⁶ y en cerclaje indicado por exploración física⁸⁷.

7. PUNTOS CLAVE

Cribado

- La identificación de las **gestantes de alto riesgo de parto prematuro** es imprescindible para poder aplicar estrategias efectivas que permitan mejorar el impacto de la prematuridad en la mortalidad y morbilidad neonatal.
- El antecedente de **prematuro anterior** es el factor de riesgo más importante relacionado con la prematuridad. Los abortos antes de las 16 semanas no confieren más riesgo de parto prematuro recurrente. El riesgo de parto prematuro es directamente proporcional al número de partos prematuros anteriores e inversamente proporcional a la edad gestacional del parto previo.
- La **longitud cervical** es un factor predictor independiente de parto pretérmino. Se define como cérvix corto aquel que mide $\leq 25\text{mm}$, tanto en gestaciones únicas como gemelares.
- El hallazgo de **funneling** asociado a cérvix corto y la presencia de **sludge** se asocian a mayor riesgo de parto prematuro.
- La **fibronectina fetal** tiene un elevado valor predictivo negativo. Asociada a cérvix corto es útil en el manejo de gestantes de riesgo.
- Ni el tratamiento de la **vaginosis** bacteriana antes de la semana 20 en las gestantes de riesgo ni el tratamiento de la **bacteriuria asintomática** han demostrado reducir el riesgo de parto prematuro, aunque sí tratan las infecciones.

Prevención

- El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de parto prematuro.
- No hay evidencia concluyente de que la suplementación con omega-3, probióticos o AAS reduzca el riesgo de parto prematuro.
- Las políticas de transferencia de un solo embrión en los ciclos de reproducción asistida reducen el riesgo de gestaciones gemelares, así como el riesgo de complicaciones derivadas de la prematuridad.
- La progesterona vaginal micronizada es efectiva en la reducción del parto prematuro en mujeres asintomáticas con $LC < 25\text{mm}$, tanto en gestaciones únicas como gemelares.
- Existe controversia sobre la eficacia del pesario cervical en gestaciones únicas y gemelares con $LC < 25\text{mm}$ por los resultados contradictorios de los estudios.
- El uso del cerclaje cervical es efectivo en la reducción del parto prematuro en gestantes con incompetencia cervical. La evidencia en gestaciones gemelares es más débil.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2014 Sep 13.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A, Narwal R, et al. National , regional , and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9832):2162–72.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth [Internet]. Vol. 371, *The Lancet*. Elsevier; 2008. p. 75–84.
4. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth [Internet]. Vol. 203, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Am J Obstet Gynecol; 2010 p. 89–100.
5. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors , obstetric history and placental perfusion and function at 11 – 13 weeks. 2011;(August 2010):75–83.
6. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes a ft er local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth : systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Jul 28;354:i3633.
7. Saccone G, Perriera L, Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: A systematic review and metaanalysis [Internet]. Vol. 214, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2016 p. 572–91.
8. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Rahma MB, Walker JJ, Baker PN, et al. Pregnancy loss managed by cervical dilatation and curettage increases the risk of spontaneous preterm birth. *Hum Reprod* [Internet]. 2013;28(12):3197–206.
9. Hua M, Odibo AO, Longman RE, MacOnes GA, Roehl KA, Cahill AG. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. Mosby Inc.; 2011. p. 558.e1-558.e5.
10. Salihu HM, Mbah AK, Alio AP, Clayton HB, Lynch O. Low pre-pregnancy body mass index and risk of medically indicated versus spontaneous preterm singleton birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2009;144(2):119–23.
11. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2013;309(22):2362–70.
12. McCowan LME, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop

smoking early in pregnancy: Prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2009 Jun 27;338(7710):1552.

13. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJK, Mathews TJ. Births: Final data for 2013. *Natl Vital Stat Reports*. 2015;64(1).

14. Pawlak R, Vos P, Shahab-ferdows S, Hampel D, Allen LH. Vitamin B-12 content in breast milk of vegan , vegetarian , and nonvegetarian lactating women in the United States. 2018;525–31.

15. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1989;73(4):576–82.

16. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth [Internet]. Vol. 41, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2017. p. 387–91.

17. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review [Internet]. Vol. 28, *Women and Birth*. Elsevier; 2015 p. 179–93.

18. Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth [Internet]. Vol. 52, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 13–22.

19. Schummers L, Hutcheon JA, Hernandez-Diaz S, Williams PL, Hacker MR, Vanderweele TJ, et al. Association of Short Interpregnancy Interval with Pregnancy Outcomes According to Maternal Age. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2018 Dec 1;178(12):1661–70.

20. Waldenström U, Cnattingius S, Vixner L, Norman M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(8):1235–44.

21. Kirbas A, Gulerman HC, Daglar K. Original Study Pregnancy in Adolescence : Is It an Obstetrical Risk ? *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2016;29(4):367–71.

22. Watson HA, Carter J, David AL, Seed PT, Shennan AH. Full dilation cesarean section: a risk factor for recurrent second-trimester loss and preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2017 Sep 1;96(9):1100–5.

23. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Feb 29;334(9):567–72.

24. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. Mosby Inc.; 1997. p. 723–30.

25. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women

with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Sep;48(3):308–17.

26. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length [Internet]. Vol. 45, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2015. p. 358–62.

27. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* [Internet]. 2001 Sep 19;286(11):1340–8.

28. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: A systematic review and metaanalysis [Internet]. Vol. 213, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2015. p. 789–801.

29. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, Roberts WE, Hess LW. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. Mosby Inc.; 2005 [cited 2020 Dec 6]. p. 1060–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846180/>.

30. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Gonçalves LF, Nien JK, Soto E, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid “sludge” in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Oct;30(5):706–14.

31. Romero R, Kusanovic JP, Espinoza J, Gotsch F, Nhan-Chang CL, Erez O, et al. Picture of the Month: What is amniotic fluid “sludge”? *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Oct;30(5):793–8.

32. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, et al. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: A cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jul;38(1):32–7.

33. Miller ES, Tita AT, Grobman WA. Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women. In: *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 61–6.

34. Di Renzo GC. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2015 Jan 1 ;128(1):80–2.

35. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics TAC of O and G. P R A C T I C E Prediction and Prevention of. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;120(4):964–73.

36. Lim K, Butt K, Crane JM. No. 257-Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2018 Feb 1 ;40(2):e151–64.

37. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery [Internet]. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.

38. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal Fibronectin in Cervical and Vaginal Secretions as a Predictor of Preterm Delivery. *N Engl J*

Med [Internet]. 1991 Sep 5;325(10):669–74.

39. Lu GC, Goldenberg RL, Cliver SP, Kreaden US, Andrews WW. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2001;97(2):225–8.

40. Zork N, Gulersen M, Mardy A, Pessel C, Brubaker S, Vink J, et al. The utility of fetal fibronectin in asymptomatic singleton and twin pregnancies with a cervical length ≤ 10 mm. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2020 Sep 1;33(17):2865–71.

41. Rutanen EM. Insulin-like growth factors in obstetrics [Internet]. Vol. 12, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. Curr Opin Obstet Gynecol; 2000. p. 163–8.

42. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: A systematic review and metaanalysis [Internet]. Vol. 214, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2016. p. 57–73.

43. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan 31; (1):CD000262.

44. Lamont RF, Nhan-Chang C-L, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Sep 205(3):177–90.

45. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, Miranda E De, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. 2015;15(November).

46. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, et al. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Semin Perinatol* [Internet]. 2003;27(3):185–93.

47. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw open* [Internet]. 2019 Apr 5;2(4):e192514.

48. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(11).

49. Rahmati S, Azami M, Badfar G, Parizad N, Sayehmiri K. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 33, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 2679–89.

50. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy [Internet]. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.

51. JA. N. Omega-3 fatty acids: comparison of plant and seafood sources in human nutrition. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 1991;3:331–7.
52. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Nov 15.
53. Makrides M, Best K, Yelland L, McPhee A, Zhou S, Quinlivan J, et al. A Randomized Trial of Prenatal n–3 Fatty Acid Supplementation and Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1035–45.
54. Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants [Internet]. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
55. Van Vliet EOG, Askie LA, Mol BWJ, Oudijk MA. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: A systematic review and meta-analysis. In: *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 327–36.
56. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Jan 25;395(10220):285–93.
57. Berghella V. Progesterone and preterm birth prevention: Translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012; 206(5):376–86.
58. Norman JE, Marlow N, Messow C-M, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Articles Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* [Internet]. 2016;387:2106–16.
59. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med* [Internet]. 2017 Sep 1;14(9).
60. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(2):161–80.
61. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: Past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Oct 42(4):390–9.
62. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 May 12 [;379(9828):1800–6.
63. Hui SA, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: A randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2013;30(4):283–8.
64. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med*

[Internet]. 2016 Mar 17;374(11):1044–52.

65. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, et al. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2017 Aug;36(8):1535–43.

66. Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD, He YTN, Vu KN, Phan MTN, et al. Pessary compared with vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with twin pregnancies and cervical length less than 38 mm: A randomized controlled trial. In: *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 459–67.

67. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 223, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2020. p. 42-65.e2.

68. Practice Bulletin No. 142. Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Feb;123(2, PART 1):372–9. A.

69. Cervical Cerclage (Green-top Guideline No. 60) Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg60/>.

70. Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Apr ;35(4):468–73.

71. Enakpene CA, DiGiovanni L, Jones TN, Marshalla M, Mastrogiannis D, Della Torre M. Cervical cerclage for singleton pregnant patients on vaginal progesterone with progressive cervical shortening. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Oct 1;219(4):397.e1-397.e10.

72. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, et al. Physical Examination-Indicated Cerclage [Internet]. Vol. 126, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 125–35.

73. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;198(6):633.e1-633.e8.

74. Odibo AO, Berghella V, To MS, Rust OA, Althuisius SM, Nicolaides KH. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol* [Internet]. 2007 Jan;24(1):55–60.

75. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Mar 30.

76. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;203(2):128.e1-128.e12.

77. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: A systematic review and meta-analysis

[Internet]. Vol. 23, Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. J Matern Fetal Neonatal Med; 2010 p. 1365–76.

78. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Fossum G, Falcone T, et al. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. Fertil Steril [Internet]. 2017 Apr 1;107(4):901–3.

79. Harbottle S, Hughes C, Cutting R, Roberts S, Brison D. Elective Single Embryo Transfer: An update to UK Best Practice Guidelines. Hum Fertil [Internet]. 2015 Jul 3;18(3):165–83.

80. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. Lancet [Internet]. 2009 373(9680):2034–40.

81. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data [Internet]. Vol. 49, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. John Wiley and Sons Ltd; 2017. p. 303–14.

82. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, De Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: A randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2016 Jan 1;214(1):3.e1-3.e9.

83. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, De Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): A multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2013;382(9901):1341–9.

84. Goya M, De La Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: A multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). Am J Obstet Gynecol. 2016 Feb 1;214(2):145–52.

85. Norman JE, Norrie J, Maclennan G, Cooper D, Whyte S, Burley SC, et al. Open randomised trial of the (Arabin) pessary to prevent preterm birth in twin pregnancy with health economics and acceptability: STOPPIT-2-a study protocol. BMJ Open [Internet]. 2018 Dec 1;8(12).

86. Roman A, Rochelson B, Fox NS, Hoffman M, Berghella V, Patel V, et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. Mosby Inc.; 2015. p. 788.e1-788.e6.

87. Abbasi N, Barrett J, Melamed N. Outcomes following rescue cerclage in twin pregnancies *. J Matern Neonatal Med [Internet]. 2018 Aug 18;31(16):2195–201.



AMENAZA DE PARTO PREMATURO

8. AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

Montse Palacio, Júlia Ponce, Teresa Cobo

INTRODUCCIÓN

La amenaza de parto pretérmino (APP) se define clásicamente como la presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas, en gestantes con membranas amnióticas íntegras, desde las 22.0 hasta las 36.6 semanas de gestación. No obstante, estos signos clínicos presentan un escaso valor predictivo de parto pretérmino. En la mayoría de casos en los que la paciente ingresa con el diagnóstico clásico de amenaza de parto pretérmino, el riesgo real de desencadenarse un parto pretérmino es muy bajo (aproximadamente un 10 % de las pacientes tendrán un parto en los siguientes 7 días y un 30 % antes de las 37 semanas)¹.

Con la finalidad de identificar aquellas pacientes con un riesgo alto de presentar un parto pretérmino en los siguientes días, se han propuesto varias herramientas de predicción del parto pretérmino espontáneo: ecográficas y bioquímicas.

Como herramientas ecográficas, la medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal se considera, por el momento, el mejor predictor de parto pretérmino. Como herramienta aislada, únicamente ha demostrado ser predictor de parto antes de las 37 semanas. No predice el riesgo de parto antes de las 28, 32 o 34 semanas ni disminuye la morbilidad neonatal¹.

Como herramientas bioquímicas, disponemos de la fibronectina fetal (FFN), la insulin growth factor binding protein (IGFBP-1) (Partus test[®]) o la placentar alpha microglobulin-1 (PAMG-1) (PartoSure[®]). Su capacidad de predicción es similar a la de la longitud cervical.

Tanto la longitud cervical como los biomarcadores bioquímicos presentan un bajo valor predictivo positivo. No obstante, su alto valor predictivo negativo hace que se consideren herramientas de apoyo a la hora de decidir el ingreso de las gestantes con amenaza de parto pretérmino.

Por su bajo coste y su fácil aplicación clínica, en nuestro medio utilizaremos la medición de la longitud cervical como herramienta de predicción de primera elección. Debemos tener en cuenta que, en caso de determinar la FFN, la obtención de la muestra se debe de tomar antes de realizar el tacto vaginal.

Con la finalidad de mejorar la capacidad de predicción del parto pretérmino espontáneo, recientemente han aparecido en el mercado diferentes modelos multivariantes de predicción, que combinan características clínicas, ecográficas o bioquímicas que facilitan la decisión clínica de ingresar a estas gestantes con amenaza de parto pretérmino o no, principalmente por su capacidad de descartar el riesgo real de parto espontáneo en los siguientes días.

ETIOLOGÍA

La amenaza de parto pretérmino puede tener un origen multifactorial². De entre las posibles causas destacan:

1-Idiopática: en la mayoría de los casos.

2-Sobredistensión uterina: polihidramnios, gestación múltiple, miomas uterinos...

3- Infecciones de foco extrauterino: apendicitis, pielonefritis...

4-Infección/inflamación intraamniótica subclínica^{3,4}: presente, aproximadamente, en un 20 % del total de mujeres que ingresan por amenaza de parto pretérmino. Este porcentaje es más alto en edades gestacionales más tempranas (40 % en gestaciones <28 semanas)¹, siendo infrecuente más allá de las 34 semanas de gestación. El interés clínico de determinar este estado

infeccioso/inflamatorio es identificar a un grupo de mujeres con un debut precoz de los síntomas, una latencia al parto más corta y una edad gestacional al parto más temprana¹. El estado infeccioso/inflamatorio empeora el pronóstico neonatal debido a la prematuridad asociada.

DIAGNÓSTICO

Frente a una paciente que consulta por sintomatología compatible con dinámica uterina y en la que se objetiva dinámica uterina regular, se deben realizar sistemáticamente y de manera ordenada:

-Datar la gestación, si es posible mediante el CRL realizado en primer trimestre.

-Anamnesis dirigida: identificar factores de riesgo de amenaza de parto pretérmino (miomas...), descartar la presencia de otros factores de riesgo, así como la presencia de otras patologías concomitantes que contraindiquen la tocólisis: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), corioamnionitis clínica, etc.

-Exploración física: descartar otro posible foco que dé origen al dolor o a la dinámica uterina (por ejemplo, fiebre, peritonismo, puño percusión positiva...).

-Exploración obstétrica:

- Comprobar frecuencia cardíaca fetal positiva.
- Valoración del abdomen (altura uterina, estática fetal, irritabilidad uterina...).
- Espéculo: visualización del cérvix (descartar amniorrexis, metrorragia...).
- Ecografía transvaginal: medición de la longitud cervical.
- Tacto vaginal: valoración cervical mediante el índice de Bishop si no es posible estimar la longitud cervical por ecografía transvaginal⁵. En general, el tacto vaginal se

reserva a aquellos casos en los que se prevé un parto inminente.

- Registro cardiotocográfico (RCTG): dinámica uterina y descartar signos de pérdida del bienestar fetal.

EVALUACIÓN DEL RIESGO

En presencia de dinámica uterina regular, se considerarán **pacientes de alto riesgo** cuando estén presentes **uno o más** de los siguientes criterios:

Criterios clínicos: Parto pretérmino anterior (espontáneo) antes de la semana 34.0.

Pérdida gestacional tardía (≥ 17.0 semanas).

Gestación múltiple.

Portadora de cerclaje cervical en gestación actual.

Cérvix corto⁶: 1. Bishop ≥ 5

2. Criterios ecográficos en gestaciones únicas:

- Longitud cervical < 25 mm antes de las 28.0 semanas.
- Longitud cervical < 20 mm entre las 28.0 y 31.6 semanas.
- Longitud cervical < 15 mm a las 32 semanas o más.

Se considerarán **pacientes de bajo riesgo** cuando no esté presente **ninguno** de los criterios citados anteriormente.

En aquellas **pacientes de bajo riesgo y aquellas de alto riesgo solamente por criterios clínicos sin modificaciones cervicales**, la probabilidad de parto espontáneo es baja. En estos casos podríamos recomendar reposo y observación 2-3 horas en el área de urgencias para valorar si hay cambios en las condiciones cervicales. Se puede considerar la administración de una dosis

única de nifedipino 20 mg. Si no cede la dinámica uterina pero no hay modificaciones cervicales, no se administrará tratamiento tocolítico ni corticoides de forma sistemática. En caso de objetivar modificaciones cervicales, decidiremos el ingreso hospitalario.

Pacientes con modificaciones cervicales sin dinámica uterina regular: en ausencia de dinámica uterina regular o cuando las modificaciones cervicales han sido un hallazgo en una paciente asintomática, es necesario valorar los parámetros considerados de alto riesgo con precaución, dado que pueden no relacionarse con el parto pretérmino. Estos hallazgos (por ejemplo, cérvix corto), en ausencia de clínica, no son tributarios de tratamiento tocolítico ya que pueden representar el extremo de la normalidad. En estos casos, como medida de precaución, podría recomendarse restringir la actividad laboral, evitando la bipedestación prolongada hasta evaluar la evolución clínica⁷.

Pacientes de alto riesgo por cérvix corto y dinámica uterina regular serán tributarias de ingreso con el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino.

Especialmente, se considerará riesgo de parto inminente (aquel que puede producirse en las siguientes 4-6 horas) en los casos de longitud cervical ≤ 15 mm, condiciones cervicales de parto y dinámica uterina regular a pesar de tratamiento tocolítico, o condiciones cervicales de parto muy avanzadas en las que el parto se puede producir de forma imprevisible.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO DE ALTO RIESGO

En las pacientes de alto riesgo que requieran ingreso hospitalario, además del RCTG y la ecografía realizada en urgencias:

1-Ecografía fetal básica: estática fetal, líquido amniótico, placenta, biometrías fetales.

2-Analítica sanguínea: hemograma, bioquímica básica, PCR y coagulación.

3-Cultivo vaginorrectal: *Streptococcus beta agalactiae* (SGB) (1/3 externo de vagina) si no se había realizado las 5 semanas anteriores.

4-Urinocultivo.

5-Frotis endocervical: no hay suficiente evidencia para cribar la vaginosis bacteriana o diferentes cepas de micoplasmas genitales en pacientes asintomáticas¹. Únicamente haremos cultivos endocervicales en portadoras de cerclaje cervical o pacientes con síntomas sugestivos de vaginosis o vaginitis (por ejemplo, candidiasis).

6-Cribado enfermedades de transmisión sexual (ETS): las ETS son factores de riesgo en la amenaza de parto pretérmino; sin embargo, su cribado no mejora el pronóstico perinatal. Solo se realizará en población de riesgo¹.

7-Amniocentesis diagnóstica: la infección intraamniótica subclínica es la etiología conocida más frecuente de amenaza de parto pretérmino en edades gestacionales tempranas¹. Por este motivo, se propondrá la realización de una amniocentesis diagnóstica en **gestaciones únicas y <32.0 semanas** en casos en los que no exista otra etiología que justifique la dinámica uterina. El diagnóstico de la infección intraamniótica se basa en el aislamiento de microorganismos en el líquido amniótico mediante cultivos para gérmenes aerobios y anaerobios, y cultivo específico para micoplasmas —cultivo específico o técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específicas para micoplasma genital—¹. Otros marcadores indirectos de infección son la glucosa o la tinción de Gram. (Ver Anexo 1: Condiciones para la realización de amniocentesis).

En gestaciones únicas ≥ 32.0 semanas o gestaciones múltiples no se propondrá la amniocentesis de forma sistemática, ya que la

prevalencia de infección intraamniótica en estos casos es baja. Sin embargo, cabe considerar la realización de la amniocentesis si el contexto clínico sugiere un sustrato de infección (PCR en aumento, febrícula...).

INTERVENCIONES ANTENATALES EN PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO DE ALTO RIESGO

Corticoides

La administración de una tanda de corticoides (2 dosis) entre las **24.0 y las 34.6 semanas**⁸ ha demostrado una **reducción de la morbilidad neonatal** a expensas de una reducción de la muerte perinatal y neonatal, el distrés respiratorio, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante, la necesidad de ventilación mecánica y las infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida¹. En casos muy seleccionados, siempre consensuado con los padres y con los neonatólogos, se puede considerar su administración entre las 23.0-23.6 semanas.

La tanda de maduración pulmonar se realizará con **betametasona IM 12mg/24h durante 2 días**, en aquellas pacientes con riesgo de parto inminente los siguientes 7 días. Las dosis de repetición solo serán consideradas si reaparece un riesgo de parto inminente pasada una semana de la dosis inicial, dado que la repetición de dosis, aunque puede mejorar los resultados a corto plazo, puede presentar efectos adversos a largo plazo⁹, siendo recomendable no sobrepasar las 6 dosis (3 tandas) de corticoides. Si han pasado más de 14 días de la dosis inicial y existe riesgo de parto espontáneo se repetirán ambas dosis. Si han pasado entre 7 y 14 días, solo se administrará una dosis de 12 mg.

Tocolíticos

No reducen el riesgo de parto pretérmino ni mejoran los resultados neonatales *per se*. Su **objetivo es inhibir la dinámica uterina 48 horas para completar la maduración pulmonar fetal o la neuroprofilaxis**, además de permitir el traslado a un centro de referencia con disponibilidad de UCI neonatal¹. La tocólisis no debe emplearse si hay sospecha de infección intraamniótica u otra contraindicación de proseguir la gestación: DPPNI, descompensación de enfermedad materna, pérdida de bienestar fetal...

Actualmente, los tocolíticos más utilizados son los **bloqueantes del canal de calcio (nifedipino)**, los **antagonistas de los receptores de oxitocina (atosiban)** y los **fármacos inhibidores de las prostaglandinas (indometacina)**. Los fármacos betabloqueantes como la ritodrina están en desuso, dado su menor perfil de seguridad y el requerimiento de monitorización estrecha. La indometacina es el fármaco de elección en los casos de amenaza de parto pretérmino en edades gestacionales precoces. Sin embargo, administrada más allá de las 32 semanas de gestación se asocia a un cierre prematuro del ductus arterioso¹.

El perfil de seguridad del atosiban es mejor que el del nifedipino, ya que se asocia a menor morbilidad materna; sin embargo, requiere de administración endovenosa, a diferencia del nifedipino, que se administra de forma oral^{1,10}. (*Ver anexo 2 para posología, indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos de todos los fármacos anteriores*).

Además, en la utilización de tocolíticos debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Terapia combinada: si a pesar del tratamiento con monoterapia, la paciente presenta dinámica uterina persistente, se valorará la posibilidad de terapia combinada considerando la edad gestacional, las modificaciones cervicales y si la pauta de maduración pulmonar

ha sido completada. Puesto que las terapias combinadas tienen mayor número de efectos adversos¹¹, su uso (de manera pautada) debe estar justificado y bajo monitorización materna. Si fuera necesaria, se usará la terapia combinada, preferentemente nifedipino + atosiban.

Tratamiento de mantenimiento: no está demostrado el beneficio del tratamiento de mantenimiento. En caso de reinicio persistente de dinámica uterina, con riesgo muy elevado de parto pretérmino ≤ 32.0 semanas, o de dinámica persistentemente sintomática, y habiendo descartado infección intraamniótica u otras contraindicaciones para prolongar el parto, se considerará un nuevo ciclo de tocólisis.

Neuroprofilaxis

Ha demostrado una **reducción del riesgo de presentar parálisis cerebral** a los 2 años de vida si se administra antes de las 32-34 semanas. Se administrará **sulfato de magnesio** a aquellas gestantes en las que se **sospeche un parto inminente** (en las siguientes 24 horas), **antes de las 32.0 semanas** —en caso de feto con crecimiento intrauterino restringido (CIR) o gestación monocorial se prolongará hasta las 34.0 semanas—. Hay una falta de consenso internacional respecto a la duración de la dosis de mantenimiento (12-24 horas) o la posibilidad de retratamiento¹. (*Ver anexo 3 para la posología, monitorización y contraindicaciones de la neuroprofilaxis*).

Anestesia locorregional

En pacientes con parto establecido y que requieran anestesia locorregional, valorar iniciar o mantener tocólisis concomitantemente con el objetivo de completar maduración pulmonar fetal. En estos casos, pasar a dieta absoluta o limitar ingesta si se prolonga la situación clínica.

Antibióticos

La administración de antibióticos profilácticos en las pacientes con amenaza de parto pretérmino no está recomendada, dado que a largo plazo se ha observado un aumento del riesgo de parálisis cerebral en los niños¹. La exposición de membranas *per se* no es una indicación de antibioterapia, ya que no existe suficiente evidencia en la literatura ni recomendación específica en guías clínicas internacionales sobre su utilización profiláctica.

Serán tributarias de tratamiento antibiótico:

a- Pacientes con **diagnóstico confirmado de infección intraamniótica** (tinción de Gram con gérmenes o cultivo positivo) **o sospecha diagnóstica** (glucosa $\leq$ 5 mg/dl) hasta obtener resultados del cultivo.

Inicialmente se utilizarán antibióticos con una cobertura amplia: **ampicilina 2g/6 horas endovenosa + ceftriaxona 1g/12 horas endovenosa + claritromicina 500 mg/12 horas vía oral**, hasta disponer del resultado del cultivo de la amniocentesis. En caso de alergias a betalactámicos se administrará teicoplanina 500mg/24 horas endovenosa + aztreonam 1g/8 horas endovenosa + claritromicina 500 mg/12 horas vía oral. Si la paciente se mantiene clínicamente estable, el tratamiento será corregido, suspendido o mantenido según el antibiograma del cultivo de líquido amniótico. En caso de **cultivos de líquido amniótico positivos para micoplasmas genitales (incluido el *Ureaplasma spp.*)** el tratamiento de elección será la **claritromicina 500 mg/12 horas vía oral** durante 7-10 días. En estos casos, se realizará un ECG en los días iniciales del diagnóstico ya que, en pacientes pluripatológicas, se han descrito casos de aumento del QT tras su uso prolongado.

En el caso de **diagnóstico de infección intraamniótica subclínica**, la edad gestacional y el germen son variables de tremenda importancia para considerar la necesidad o no de finalización. Se individualizará la conducta a seguir en función del

germen aislado, la edad gestacional y el estado materno y fetal, siendo una opción la conducta expectante hasta la semana 32.0 en gérmenes poco virulentos a nivel fetal o materno como el *Ureaplasma* spp. En caso de optar por conducta expectante, se individualizará el tratamiento en función del antibiograma y se prolongará el tratamiento 7-10 días. Si la gestación se prolongara, se consensuará con el resto de equipo médico la necesidad de repetir una nueva amniocentesis (en función de la edad gestacional) para valorar su negativización tras tratamiento dirigido antibiótico y el manejo posterior.

b- Pacientes con parto inminente y SGB positivo o desconocido: profilaxis intraparto **penicilina 5×10^6 UI endovenosa + penicilina 2.5×10^6 UI/4 horas endovenosa** o ampicilina 2 g + 1g/4 horas endovenosa. En caso de alergias, el fármaco de elección es clindamicina 900mg/8 horas endovenosa. Si es resistente a clindamicina o se desconoce antibiograma, teicoplanina 600mg/24 horas endovenosa.

c- Pacientes con urinocultivo o cultivos endocervicales positivos (en caso de que se hayan realizado en portadoras de cerclaje o por síntomas sugestivos de vaginosis o vaginitis).

CUIDADOS GENERALES DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

- Si no hay cambios clínicos, se comprobará bienestar fetal diario (RCTG/ control FCF) y control ecográfico semanal.
- Se recomendará a la paciente reposo relativo durante 24-48 horas, permitiendo la movilización para higiene y comidas. Siempre que no presente dinámica uterina, a partir de las 48 horas se permitirá movilización relativa (por ejemplo, dos paseos al día). El reposo absoluto en cama en gestantes con amenaza de parto pretérmino no ha demostrado una reducción real del parto pretérmino.

- Se administrará dieta rica en residuos +/- fibra v.o. o, si es necesario, laxantes emolientes u osmóticos: 2 sobres juntos con abundante líquido o máximo hasta 3 sobres. Una vez reestablecido el ritmo intestinal, disminuir la dosis.

- Las pacientes que requieran reposo relativo durante un tiempo prolongado serán tributarias de tratamiento con HBPM profiláctica (40mg/24 horas salvo complicaciones si peso materno pregestacional 50-90kg y 60mg/24 horas si >90 kg) para prevenir complicaciones tromboembólicas. Se considerará en:

1- Gestantes que cumplan **4 o más** de los siguientes factores trombóticos **de bajo riesgo**:

- Edad >35 años.
- Gestación múltiple.
- Multiparidad (≥ 3 gestaciones).
- Síndrome varicoso grave (grandes venas varicosas sintomáticas o asociadas con flebitis/edema o cambios en la piel).
- Inmovilización prolongada (3 o más días de reposo en cama).
- Deshidratación.
- Obesidad pregestacional: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ al inicio de la gestación.
- Tabaquismo (≥ 15 cig/día).
- Infección sistémica que requiere antibioterapia o ingreso.
- Preeclampsia en gestación actual
- Técnicas de reproducción asistida.
- Historia familiar de enfermedad tromboembólica (ETE) no provocada o relacionada con estrógenos (familiar de primer grado).
- Trombofilia de bajo riesgo.

2- En gestantes con al menos **uno** de los siguientes factores **de riesgo intermedio-alto**:

- Ingreso hospitalario.
- Episodio único de ETE en relación con cirugía mayor.
- Comorbilidad médica (cáncer, enfermedad cardíaca o pulmonar, lupus eritematoso sistémico, SAF, enfermedades inflamatorias, síndrome nefrótico, DM tipo I con nefropatía, drepanocitosis, uso de drogas por vía parenteral actual).
- Procedimiento quirúrgico intercurrente.
- Trombofilia congénita o adquirida.

CUIDADOS GENERALES AL ALTA HOSPITALARIA

Previamente al alta, se permitirá a la paciente deambular por la sala y movilizarse para su higiene personal durante 24-48 horas según el riesgo, la edad gestacional y las condiciones cervicales. No se considerará tratamiento oral de mantenimiento salvo excepciones justificadas.

Se remitirá a la paciente a un control en 1-2 semanas en la Unidad de Prematuridad para reevaluación del riesgo y con indicaciones de volver a urgencias si reaparición de la sintomatología.

Respecto al **uso de progesterona**, su beneficio se ha demostrado en pacientes asintomáticas con hallazgo de cérvix corto y en pacientes con antecedentes de parto prematuro. Pero no ha demostrado eficacia en pacientes que se estabilizan después de un cuadro agudo de amenaza de parto pretérmino¹²⁻¹⁴. Respecto al **uso de pesario**, en el momento actual no existe suficiente evidencia para recomendar su colocación en gestantes tras un episodio de amenaza de parto pretérmino tratado¹⁵.

FINALIZACIÓN ACTIVA DE LA GESTACIÓN

Infección intraamniótica: en los casos de confirmación microbiológica de infección intraamniótica subclínica, la finalización de la gestación estará condicionada por el tipo de germen aislado, la edad gestacional y el estado materno y fetal¹. Ante una edad gestacional de ≥ 32.0 semanas y cultivo positivo en el líquido amniótico, se consensuará finalización activa de la gestación por la vía del parto más oportuna. En cambio, si edad gestacional < 32 semanas y cultivo positivo, se individualizará el caso en función de la edad gestacional y el germen. Por ejemplo, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y SGB son gérmenes agresivos a los que se asocia riesgo de sepsis materna, ingreso en UCI y mayor morbimortalidad neonatal y materna. Por otro lado, *Ureaplasma* spp., el germen más frecuente, es poco virulento a nivel materno y neonatal¹. En caso de pacientes asintomáticas con cultivo positivo, valorar repetir el cultivo de líquido amniótico.

Además, será criterio de finalización activa la corioamnionitis clínica u otras contraindicaciones de proseguir gestación (sospecha de DPPNI, descompensación de enfermedad materna, pérdida de bienestar fetal...). En el caso de corioamnionitis clínica, el tratamiento de elección es la finalización de la gestación bajo cobertura antibiótica de amplio espectro, con piperacilina-tazobactam 4 g/6 horas endovenosa + claritromicina 500 mg/12 horas vía oral.

PUNTOS CLAVE

- La utilización de pruebas complementarias a la exploración por tacto vaginal nos permite descartar a las pacientes de bajo riesgo, disminuir los ingresos y evitar la sobreintervención innecesaria.
- La medición de la longitud cervical es la exploración complementaria de primera elección para la predicción del riesgo

de parto prematuro espontáneo.

- La fibronectina fetal y otras pruebas bioquímicas (la insulin growth factor binding protein (Partus test[®]) o la placentar alpha microglobulin-1 (PartoSure[®])) tienen un alto valor predictivo negativo para parto prematuro.
- La paciente con un cuadro de amenaza de parto pretérmino y criterios de riesgo tiene 3 veces más riesgo de parto prematuro que la gestante normal, aun cuando se estabilice el cuadro y pueda ser dada de alta.
- El tratamiento del cuadro agudo consiste en tocolíticos y corticoides. Además, cabe incorporar la neuroprofilaxis si el cuadro se presenta < 32 semanas.
- Las dosis repetidas de corticoides deben ser contempladas de manera muy restrictiva y solo en casos seleccionados.
- Los antibióticos no están indicados excepto si existe sospecha de infección intraamniótica, hay algún cultivo urogenital positivo o se trata de una cobertura intraparto de un SGB positivo o desconocido.
- Los tocolíticos de mantenimiento no han demostrado ser útiles.

ANEXOS

ANEXO 1: CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DE AMNIOCENTESIS

Previamente al procedimiento, debe conocerse el RhD y las serologías VIH, VHB (HbsAg), que se solicitarán de forma urgente en caso de ser desconocidas. El estudio serológico del VHC se solicitará solo en gestante de riesgo:

- a. Antecedentes de uso de drogas.
- b. Antecedentes de transfusión o trasplante.

- c. Infección por VIH o VHB.
- d. Pareja infectada por VHC.
- e. Hipertransaminasemia crónica.
- f. Portadora de tatuajes.
- g. *Piercings* realizados con material no estéril o de un solo uso.

En general, es preferible evitar una punción transplacentaria siempre que sea posible. En caso de infección materna por VIH, VHB o VHC, deberá valorarse el riesgo-beneficio de la amniocentesis diagnóstica para valoración de infección intraamniótica. Puede limitarse a casos con sospecha clínica de infección.

Si se considera indicado realizarla, se deben tener en cuenta algunas de las principales peculiaridades:

- Debe evitarse el paso transplacentario en caso de infección por VIH, VHB o VHC.
- VIH positivo: realizar el procedimiento bajo **HAART** e, idealmente, con una **CV indetectable**. En caso de infección por VIH no tratada o carga viral detectable, intentar demorar el procedimiento. En caso de no poder demorarlo, iniciar protocolo de zidovudina endovenosa y valorar inicio urgente de tratamiento antirretroviral combinado.
- VHB positivo: en caso de HBeAg, carga viral positiva (ADN VHB), en punción transplacentaria inevitable o amniocentesis de tercer trimestre, se administrará inmunoglobulina específica VHB posprocedimiento (600UI i.m. dosis única antes de 24 horas).
- VHC positivo: el riesgo de transmisión vertical del VHC a través de una amniocentesis ha sido muy escasamente evaluado. Si es posible, disponer de RNA-VHC antes del procedimiento.

ANEXO 2: TOCOLÍTICOS

NIFEDIPINO (inhibidor del canal del calcio)

Como tocolítico de administración oral ha mostrado ser tan efectivo como el atosiban¹⁶, pero con mayor número de efectos secundarios, y superior a los β 2-adrenérgicos por presentar mayor efectividad con menos efectos secundarios.

Existe amplia literatura con la utilización de nifedipino en cápsulas orales. No existe literatura disponible, por su reciente salida a mercado, sobre la efectividad de nifedipino en solución oral (1 ml contiene 5 mg nifedipino). Sin embargo, estudios de farmacocinética demuestran una mayor biodisponibilidad y una menor variabilidad interindividual. La pauta habitual contiene 15 mg/6-8 horas (versus 20 mg/6-8 horas el nifedipino cápsulas) Además, el fármaco dispone de la autorización para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino por la AEMPS (con lo cual, no requiere documentación de uso fuera de indicación).

Contraindicado en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca, uso concurrente de medicación antihipertensiva o nitroglicerina transdérmica (GTN), betamiméticos, alergia al fármaco o hipotensión clínica en circunstancias basales.

Pauta solución oral: 2 ml (10 mg) vía oral inicial, seguido de pauta de 3 ml/6 horas (15 mg) durante 48 horas (autorizado hasta 72 horas). Si no existe respuesta al tratamiento inicial, añadir dosis de rescate de 1.5 ml (7.5 mg) cada 15 minutos la primera hora (hasta un máximo de 4 dosis de rescate).

La pauta convencional es pues 3 ml (15mg/6 horas), pero puede ser 3 ml/6-8 horas. No superar 32 ml (160 mg) al día.

Pauta cápsulas orales: 20 mg vía oral inicial, seguido de pauta de 20mg/6 horas durante 48 horas.

Si no existe respuesta al tratamiento inicial, añadir 10 mg vía oral de dosis de rescate a los 20 minutos de la primera dosis y 10 mg vía oral más a los 20 minutos (máximo 40 mg durante la primera hora). Si después de esta segunda dosis de rescate no hay respuesta, está indicado cambiar a un tocolítico endovenoso.

La pauta convencional será de 20mg/6 horas, pero existe un margen de 20mg/4-8 horas, sin sobrepasar una dosis máxima de 120mg/día.

Efectos secundarios: cefalea e hipotensión (principalmente si >60mg/d)¹⁰.

Monitorización: control de pulso y TA cada 30 minutos la primera hora o mientras se utilice terapia intensiva. Después, control horario. Si se estabiliza el cuadro, control de constantes cada 8 horas.

ATOSIBAN ENDOVENOSA (antagonista de la oxitocina)

Fármaco de elección en gestaciones múltiples, cardiópatas y aquellas con tratamiento antihipertensivo de base. Se administra en ciclos de 48 horas, siendo posible repetir hasta un total de 3 ciclos. Si existe una muy buena respuesta al tratamiento, y el riesgo de parto pretérmino no es muy elevado, considerar hacer ciclos cortos de 24 horas en vez de 48 horas.

Pauta:

-Bolus en 1 minuto de 0.9 ml de solución de 7.5mg/ml (dosis total 6.75mg atosiban)

-Infusión de 2 viales de 5 ml (de 7.5 mg/ml) diluidos en 100 ml. Velocidad de infusión de 24 ml/hora = 300 mcg/min (o 18 mg/hora) durante 3 horas = 54 mg atosiban.

-Infusión de 2 viales de 5 ml (de 7.5 mg/ml) diluidos en 100 ml. Velocidad de infusión de 8 ml/hora = 100 mcg/min (o 6 mg/hora) durante 45 horas = 270 mg.

Efectos secundarios: escasos. Se ha descrito disnea, dolor torácico.

Contraindicaciones: alergia al fármaco.

Monitorización: control de TA y FC cada 8 horas.

INDOMETACINA (inhibidor de la síntesis de prostaglandinas)

Útil sobre todo en amenaza de parto pretérmino precoces <26 semanas.

Pauta: dosis inicial de 100 mg vía rectal + 50 mg vía oral; posteriormente 50 mg/6 horas vía oral.

No está indicada la realización de ecocardiografía fetal si se administra en gestaciones por debajo de las 27 semanas.

Observaciones respecto al tratamiento con indometacina en otras edades gestacionales:

- Si edad gestacional entre 27.0-31.6 semanas: ILA+Doppler/48h para control de una posible restricción del ductus arterioso y proseguir según los resultados.
- Si ≥ 32.0 semanas: evitar como tratamiento tocolítico¹⁷. Si se usa como tratamiento del polihidramnios, requiere control estricto del ILA y Doppler del ductus arterioso/24-48h (posible cierre irreversible del ductus a partir de la semana 32.0).

ANEXO 3: NEUROPROFILAXIS

La prematuridad es el principal factor de riesgo de parálisis cerebral; aproximadamente un tercio de los casos de parálisis cerebral se asocian con recién nacidos prematuros, aumentando proporcionalmente el riesgo al disminuir la edad gestacional (10 % a las 28; 6 % a las 29; y 1.4 % a las 34 semanas). En recién nacidos prematuros, la exposición intraútero a sulfato de magnesio ha demostrado disminuir la incidencia y gravedad de la parálisis cerebral¹⁸⁻²⁰.

Está contraindicado en los casos de malformación fetal letal o decisión consensuada de limitación del esfuerzo terapéutico, o en aquellas pacientes con contraindicación para el tratamiento con sulfato de magnesio (miastenia gravis, cardiopatía grave, insuficiencia respiratoria, alteraciones hidroelectrolíticas como hipocalcemia o hipocalcemia, e insuficiencia renal).

La pauta de administración será de un bolus inicial de 4g de sulfato de magnesio (tiempo de administración: 20-30 minutos) seguido de una perfusión de 1g/h, que se mantendrá un máximo de 12 horas, tras lo cual se revalorará la situación clínica y la necesidad de su utilización.

Si tras finalizar la administración reaparecen signos de parto inminente, se valorará el tiempo transcurrido desde su finalización.

Si son menos de 6 horas, reiniciar únicamente la perfusión; si son más de 6 horas, se deberá repetir tanto el bolus como la perfusión de nuevo.

Es deseable que la perfusión se mantenga al menos durante 4 horas antes del parto, por lo que se tendrá en cuenta en los casos de finalización electiva. No se justifica el uso de tocolíticos únicamente para completar las 4 horas de tratamiento.

La monitorización del tratamiento se realizará:

- Antes de la administración: control de TA, FC, FR y reflejo patelar.
- Inmediatamente tras la administración del bolus: control de TA, FC, FR, reflejo patelar y saturación de oxígeno (pulsioximetría).
- Durante la perfusión de mantenimiento: control cada 4 horas de TA, FC, FR, reflejo patelar, saturación de oxígeno (pulsioximetría) y diuresis. En caso de tratamiento conjunto con nifedipino, se realizará control cada 2 horas por el efecto sinérgico de bloqueo neuromuscular.

Se debe suspender el tratamiento si hipotensión (disminución de >15 mmHg respecto TAD de base), $FR < 12x'$, reflejo patelar ausente o diuresis < 100 ml/4h.

Aunque existe un potencial efecto sinérgico de bloqueo neuromuscular en pacientes con sulfato de magnesio y nifedipino, en series extensas no han demostrado este aumento de efectos adversos. Sin embargo, para extremar la precaución, se realizará monitorización cada 2 horas.

REFERENCIAS

1. SEGO. Guía de asistencia práctica: Parto pretérmino. 2020;1-62.
2. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet. 2002; 360:1489-97.
3. Palacio M, Cobo T, Bosch J, Filella X, Navarro-Sastre A, Ribes A, Gratacós E. Cervical length and gestational age at admission as predictors of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 34(4):441-7.
4. Gómez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM, Yoon BH, Carstens M, Espinoza J, Iams JD, González R. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(3):678-89.
5. Gómez, R., et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171(4):956-64.
6. Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, Crispi F, Gómez O, Carreras E, Coll O, Cararach V, Gratacós E. [The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks.](#) Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;29(4):421-6.
7. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2000;95(4):623-35.
8. Roberts D, Dalziel. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 19 (3): CD004454.
9. Wapner, R.J., et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. N Engl J Med. 2007;357(12): 1190-8.
10. Conde-Agudelo, A., R. Romero, and J.P. Kusanovic, Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204(2): 134 e1-20.
11. De Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, Härmak L, van Holsbeke CD, Duvekot JJ, Schobben FF, Wolf H, Visser GH. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. BMJ. 2009 5;338:b.
12. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. Obstet Gynecol. 2008; 112(4): 963-5.
13. Martínez de Tejada B et al. [Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour \(4P\): randomised double-blind placebo-controlled trial.](#) BJOG. 2015;122(1):80-91.

14. Palacio M, Cobo T, Antolín E et al. Vaginal PROgesterone as Maintenance treatment after an episode of preterm labor (PROMISE Study): a randomized, double blinded, placebo-controlled trial (abstract). Am J Obstet Gynecol 2013;208 (1) Supplement. 33rd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine The Pregnancy Meeting, 33rd Annual Scientific Meeting.

15. Pratcorona L, Goya M, Merced C, Rodó C, Llurba E, Higuera T, et al. Cervical pessary to reduce to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: A randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2018;219:99e1-16.

16. RCOG Green-top Guideline No1b. Tocolysis for women in preterm labour. 2011.

17. Loe SM, Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. Obstet Gynecol 2005;106:173–9.

18. Doyle, L.W., et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): CD004661.

19. Conde-Agudelo, A. and R. Romero. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(6): 595-609.

20. Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. [Magnesium for fetal neuroprotection](#). Am J Obstet Gynecol. 2011 ;204(3):202.e1-4.



ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

9. ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO

Teresa Cobo, Claudia Rueda, Montse Palacio

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas (RPM) antes de las 37 semanas de gestación se conoce como RPM pretérmino (el término anglosajón es *preterm prelabour rupture of membranes* o PPRM). Complica un 2-4 % de todas las gestaciones únicas y un 7-20 % de las gestaciones gemelares, y representa un 30 % de los partos pretérmino^{1,2}. Debido a que el límite de la viabilidad se ha reducido en los últimos años, actualmente definimos RPM previable (*early PPRM* o EPPROM) cuando esta se produce antes de la semana 23 de gestación.

Ante un cuadro de corioamnionitis clínica o pérdida de bienestar fetal, se finalizará la gestación independientemente de la edad gestacional. En ausencia de dichas complicaciones, se individualizará el manejo clínico de estas mujeres en función de la edad gestacional, estimando el riesgo para la madre, para el feto y las complicaciones neonatales derivadas de un parto pretérmino.

Como morbilidad materna, se ha descrito mayor riesgo de corioamnionitis clínica (15-35 %), infección posparto (15-25 %) y desprendimiento de placenta (2-5 %), siendo la sepsis materna una complicación rara^{1,2}. (Figura 1)

La morbilidad neonatal se debe a la prematuridad asociada y es principalmente de tipo respiratorio e infeccioso. Así, se ha

observado un mayor riesgo de distrés respiratorio (complicación más frecuente), sepsis precoz, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, mayor compromiso neurológico y mayor riesgo de compresión de cordón en casos de anhidramnios si, además, existe dinámica uterina^{1,2}.

FISIOPATOLOGÍA DE LA RPM PRETÉRMINO

La causa más frecuente de RPM pretérmino es la idiopática. Factores de riesgo conocidos son el antecedente de RPM pretérmino, la historia de metrorragia en el segundo y tercer trimestre de gestación, el cérvix corto, un bajo índice de masa corporal, el consumo de tabaco y otros tóxicos, un ambiente socioeconómico desfavorable, así como la disbiosis vaginal^{2,3}.

De entre las causas conocidas, la más frecuente es la infección intraamniótica subclínica, más frecuente cuanto menor es la edad gestacional al debut de la RPM^{4,5}.

También se ha sugerido el envejecimiento prematuro (o *senescence*) de la placenta y membranas fetales, que activa mecanismos de estrés oxidativo, como responsable de la rotura espontánea de membranas⁶⁻⁸.

INFECCIÓN INTRAAMNIÓTICA SUBCLÍNICA

La infección intraamniótica subclínica está presente en 35-47 % de las RPM pretérmino^{4,5,9,10} y es una de las principales responsables del parto pretérmino en estas mujeres.

Basándonos en la información del líquido amniótico, podemos diferenciar mujeres con inflamación asociada a infección — *microbial-associated intra-amniotic inflammation* (IAI)—, presente en el 25 % de mujeres con RPM por debajo de las 32 semanas; mujeres con inflamación sin infección (*sterile* IAI), un 33 %; mujeres con infección pero sin respuesta inflamatoria asociada (*microbial invasion of the amniotic cavity*), un 4 %; y, finalmente, el grupo sin infección ni inflamación, que representa el 38 % de las mujeres. (Figura 1)

La presencia de microorganismos en el líquido amniótico o en las membranas fetales activa una respuesta inflamatoria conocida como inflamación intraamniótica (*microbial-associated* IAI). Así, antígenos específicos de la superficie de los microorganismos se unen a receptores del sistema inmune (*pattern recognition receptor* o PRR) induciendo la activación de una cascada inflamatoria de citoquinas —como la interleucina (IL)-6, IL-18— o quimioquinas —como la IL-8—¹¹. Esta cascada provoca la migración de neutrófilos y macrófagos hacia la placenta y las membranas fetales, desarrollando el cuadro conocido como corioamnionitis histológica.

Este grupo con *microbial-associated* IAI es el de peor pronóstico, ya que presenta una edad gestacional más precoz en el momento de la rotura de membranas, con menor latencia desde la rotura al parto y, por tanto, una edad gestacional más temprana al nacimiento. Es la propia prematuridad la principal determinante del pronóstico de estos neonatos¹².

Hasta el momento, el diagnóstico de la infección intraamniótica requiere de la realización de una amniocentesis, ya que en esta etapa subclínica no existen signos clínicos de sospecha como la fiebre. El microorganismo más frecuentemente aislado es un micoplasma genital, *Ureaplasma* spp., que puede ser identificado mediante técnicas de cultivo o técnicas genómicas como la reacción

en cadena de la polimerasa (PCR) o la detección de la región bacteriana 16SrRNA.

Existen marcadores de infección como la tinción de Gram y el recuento de glucosa en líquido amniótico, muy útiles en la práctica clínica ya que su resultado puede estar disponible en pocas horas. La tinción de Gram es muy específica —especificidades (E) cercanas al 94 %—, pero es una técnica limitada por su baja sensibilidad (S) —alrededor del 50-55 %—¹³. Así, por ejemplo, el *Ureaplasma* spp. no se visualiza en una tinción de Gram al ser un microorganismo muy pequeño. Por otro lado, la glucosa en líquido amniótico es un marcador muy específico (E cercana al 95 %)¹⁴ con pocos falsos positivos. A concentraciones bajas es buen predictor de infección intraamniótica.

Los marcadores de inflamación en líquido amniótico son citoquinas, quimioquinas y otras proteínas y péptidos¹⁵. La mayoría se reservan por el momento al terreno de la investigación. En el caso de la IL-6, esta puede medirse de forma rápida (minutos) en muestras en fresco de líquido amniótico^{16,17}, por lo que actualmente puede utilizarse en el manejo clínico de estas gestantes. Recientemente se ha sugerido que la infección y la inflamación intraamnióticas pueden erradicarse en algunas pacientes con la administración de antibioterapia¹⁸. Falta no obstante evidencia científica que demuestre la eficacia de individualizar el manejo de la gestante en función de la información sobre inflamación e infección intraamniótica.

CORIOAMNIONITIS CLÍNICA

Desde el punto de vista del pronóstico y el manejo es importante diferenciar la infección intraamniótica subclínica de la corioamnionitis clínica, estadio más severo y tardío en el que existe

repercusión sistémica materna¹⁹⁻²¹. Se trata habitualmente de una infección polimicrobiana de bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Clásicamente el diagnóstico de corioamnionitis se ha basado en los criterios clínicos reportados por Gibbs y cols. en 1982²². Algunos de estos criterios son muy inespecíficos, pudiendo ser signos reactivos a otros procesos, infecciosos o no, por lo que en la actualidad se propone reemplazar el término corioamnionitis clínica por el de «Inflamación o infección intrauterina», más conocido como Triple I²³. La sospecha de corioamnionitis clínica o triple I vendrá dada por la presencia de fiebre materna ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), sumada a la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: taquicardia fetal $\rightarrow > 160$ latidos por minuto (lpm) durante > 10 minutos—, leucocitosis ($> 15000/\text{mm}^3$) o flujo cervical purulento. Se eliminan de esta clasificación la taquicardia materna y la irritabilidad uterina, incluidos en los criterios clásicos de Gibbs y cols.²².

La corioamnionitis clínica se asocia a mayor riesgo de morbimortalidad materna y fetal¹⁹⁻²¹. Así, se ha descrito un mayor riesgo de sepsis precoz y de hemorragia intraventricular grado III-IV, incluso cuando se tienen en cuenta variables que puedan condicionar el pronóstico, como la administración de corticoides o la edad gestacional al nacimiento. A largo plazo, la corioamnionitis clínica aumenta el riesgo de alteración en el neurodesarrollo. A nivel materno se relaciona con mayor frecuencia de atonía uterina, necesidad de transfusión sanguínea, presencia de infecciones posparto y tromboflebitis pelviana séptica, así como abscesos pelvianos y tromboembolismo.

Al reflejar un estado de infección avanzado, las pacientes no se benefician de una conducta expectante. La actitud más adecuada es la finalización activa de la gestación bajo cobertura antibiótica de amplio espectro tras completar la maduración pulmonar (esta última

solo si el estado materno y fetal lo permiten)²⁴. Si la presentación fetal lo permite y no existe sospecha de pérdida de bienestar fetal, podemos finalizar la gestación optando por un parto vaginal bajo cobertura antibiótica y monitorización fetal continua. La antibioterapia intraparto impregna al feto y reduce el riesgo de sepsis neonatal y los días de ingreso en UCI para la gestante y el recién nacido²¹. Es partir de las 12 horas desde el diagnóstico de corioamnionitis cuando aumentan de forma significativa la morbilidad neonatal (en concreto, la puntuación del test de Apgar a los 5 minutos < 7, o la necesidad de ventilación) y la morbilidad materna en forma de atonía uterina²⁵.

INFLAMACIÓN ESTÉRIL Y ENVEJECIMIENTO PREMATURO DE LA PLACENTA

Existe un grupo de pacientes en las que se detecta en líquido amniótico la presencia de inflamación en ausencia de microorganismos, dando lugar al concepto de inflamación estéril (*sterile inflammation*). Este fenómeno se produce por la liberación al líquido amniótico de mediadores endógenos celulares producto de fenómenos de estrés oxidativo, apoptosis o necrosis celular — *alarmins* o *Damage-Associated Molecular Pattern* (DAMP)—, que activan una respuesta inflamatoria similar a la observada cuando el origen es infeccioso¹¹.

En los últimos años se ha sugerido el envejecimiento prematuro (o *senescence*) de la placenta y membranas fetales como uno de los principales responsables de la respuesta inflamatoria no infecciosa observada en mujeres con RPM pretérmino^{7,8}. Un ambiente hostil promovido por el consumo de tabaco, la desnutrición y la obesidad pueden generar un desequilibrio en el estado oxidativo normal de las membranas fetales, produciendo cambios a nivel estructural y de función celular. Dichos cambios se traducen en una disminución de la longitud de los telómeros y activación de mediadores del

envejecimiento como p53 o p38MAPK, que interfieren en la progresión del ciclo celular y en la apoptosis. Todo ello genera un aumento del estrés oxidativo que conlleva una activación del proceso inflamatorio, reduciendo la resistencia a la tracción de las membranas y provocando finalmente su rotura de forma prematura. Curiosamente, los cambios observados en las membranas con RPM pretérmino son muy similares a los observados en la rotura a término antes del inicio del parto.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la rotura prematura de membranas es sencillo cuando se visualiza la hidrorrea durante la exploración física. En caso de no objetivarse hidrorrea franca, se recurrirá a la comprobación de alcalinización del pH vaginal o test de Nitrazina (pH > 6.5) o evidencia de oligoamnios en la exploración ecográfica. Si ambas ofrecen dudas (10-20 % de las RPM pretérmino), puede recurrirse a la determinación de ciertas proteínas en vagina:

1- Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), proteína sintetizada en el hígado fetal y la decidua. Está presente en líquido amniótico a grandes concentraciones. Aunque los niveles de IGFBP-1 en sangre materna aumentan con la edad gestacional, las concentraciones son mínimas cuando se compara con el líquido amniótico. Su sensibilidad varía del 74-100 % y su especificidad del 77-98 %²⁶.

2- Placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1), proteína que se sintetiza en la decidua. La concentración en el líquido amniótico es de 100-1000 veces superior a la que se presenta en sangre materna. Está ausente en muestras biológicas como el semen u orina. La contaminación con sangre materna puede resultar un falso positivo. Presenta una sensibilidad cercana al 99 % y una especificidad que varía del 88-100 %^{26,27}.

Ambas son pruebas no invasivas con suficiente sensibilidad y especificidad para ser incluidas en la práctica clínica en aquellas mujeres con dudas de RPM pretérmino²⁷.

1- En casos muy seleccionados, el diagnóstico definitivo puede realizarse mediante una prueba invasiva, instilando fluoresceína (1mL en 9mL de suero fisiológico) en la cavidad amniótica mediante amniocentesis. La detección de fluoresceína en vagina a los 30-60 minutos confirma el diagnóstico de RPM, aunque pasado este tiempo pierde especificidad. No obstante, con la incorporación de los test bioquímicos no invasivos su utilización como prueba diagnóstica ha quedado relegada a casos muy limitados²⁸.

MANEJO CLÍNICO

Ante el diagnóstico inicial de RPM debemos:

1- Comprobar la edad gestacional (a ser posible, con la ecografía de primer trimestre).

2- Realizar cultivos vaginorrectales para la profilaxis intraparto del *Streptococcus agalactiae*.

3- Existe controversia respecto al resto de cultivos urogenitales ya que, aunque se ha observado un mayor riesgo de infección cervicovaginal en mujeres con RPM pretérmino, no existe evidencia que demuestre que su identificación y eventual tratamiento mejore el pronóstico perinatal o materno²⁹. Sin embargo, y a pesar de que el riesgo de infección ascendente por candidas es bajo (< 1 %), las series publicadas reportan un mayor riesgo de corioamnionitis por candidas en el subgrupo de mujeres portadoras de cerclaje³⁰, por lo que en este grupo podría

estar indicado el cribado de infecciones urogenitales si presentan una RPM pretérmino. También estaría indicado su cribado en aquellas mujeres con clínica de vaginitis o vaginosis bacteriana.

4- Evaluar las condiciones obstétricas limitando el número de tactos vaginales, ya que la repetición de las exploraciones disminuye el intervalo al parto e incrementa la morbilidad de origen infeccioso. Los tactos vaginales deberían evitarse salvo en la fase activa del parto o ante un parto inminente³¹.

5- Descartar la corioamnionitis clínica o la pérdida del bienestar fetal. Esta última se valorará mediante el registro cardiotocográfico fetal (test no estresante o NST). El NST permitirá identificar alteraciones en forma de desaceleraciones, así como valorar la contractibilidad uterina. Se deberá tener en consideración que en RPM < 32 semanas un NST no reactivo no traduce necesariamente un cuadro de pérdida del bienestar fetal, sino que puede ser reflejo de inmadurez.

6- La valoración del **volumen de líquido amniótico** tiene escaso valor predictivo positivo para el diagnóstico de resultado adverso. Un índice de líquido amniótico < 5 cm o una columna máxima de líquido amniótico < 2 cm se ha asociado a un intervalo al parto más corto pero no a un mayor riesgo de corioamnionitis clínica ni de sepsis neonatal^{32,33}.

7- Respecto a la **valoración ecográfica del cérvix**, la evidencia de un cérvix corto, a pesar de ser factor de riesgo de parto en 7 días, es un hallazgo raro en la RPM pretérmino (E)³⁴.

8- Debe valorarse el riesgo de prolapso de cordón en caso de presentación fetal no cefálica en gestaciones con dilatación avanzada. Esta circunstancia podría justificar una monitorización más estricta de la gestación por el riesgo de pérdida del bienestar fetal.

9- En pacientes con cerclaje existe literatura contradictoria respecto a su manejo en caso de RPM pretérmino. Algunos autores reportan un mayor riesgo infeccioso materno y neonatal cuando el cerclaje se mantiene tras la rotura de membranas³⁵,

mientras otros no observan este riesgo incrementado³⁶⁻⁴⁰. En función de la edad gestacional en la que se haya producido la rotura, parece prudente mantener el cerclaje durante la maduración pulmonar con corticoides y valorar su retirada posteriormente.

10- Una vez estabilizada la paciente y según la edad gestacional, deberá optarse por un **traslado in-útero** si el centro no dispusiera de una unidad de cuidados intensivos neonatales adecuada.

TRATAMIENTO DE LA RPM PRETÉRMINO

1. Antibioterapia

La última revisión sistemática⁴¹ que actualiza la evidencia actual sobre la efectividad de la antibioterapia en la RPM pretérmino concluye que la antibioterapia profiláctica indiscriminada retrasa el parto entre 48 horas y 7 días, reduce la corioamnionitis clínica, la necesidad de soporte respiratorio con oxígeno y la infección neonatal. Sin embargo, no ha mostrado ningún efecto a corto plazo en reducir la mortalidad perinatal, la sepsis neonatal confirmada por cultivo, el distrés respiratorio, la necesidad de intubación así como en el riesgo de enterocolitis necrotizante o hemorragia intraventricular grado III/IV. Esta revisión sistemática tampoco observa diferencias en los resultados perinatales o maternos en función del tipo de antibiótico o duración del mismo⁴¹. De igual forma, en el seguimiento a largo plazo de estos niños los antibióticos no han mostrado un beneficio en la reducción de la morbimortalidad⁴².

Es por ello que algunos autores alertan^{43,44} sobre la administración indiscriminada de antibióticos en la RPM pretérmino ya que, además del riesgo anafiláctico en gestantes potencialmente alérgicas, los antibióticos pueden favorecer la aparición de resistencias, seleccionando aquellas bacterias más patógenas, y alteran la microbiota intestinal y su potencial beneficio inmunológico.

Una mejor identificación de las mujeres con infección intraamniótica subclínica mediante amniocentesis permitiría seleccionar aquellas que sí se benefician de un tratamiento antibiótico. Suspender el tratamiento antibiótico si no existe riesgo infeccioso reduciría el riesgo de resistencias a los gérmenes más patógenos. El tipo de antibiótico a administrar va a depender de la sensibilidad de los microorganismos aislados. A raíz de los resultados del estudio ORACLE, se recomienda evitar amoxicilina-clavulánico como profilaxis de las RPM pretérmino < 36.6 semanas, ya que la combinación de ambos antibióticos aumenta el riesgo de enterocolitis necrotizante al favorecer la colonización microbiana del tracto intestinal por gérmenes de la familia de *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Pseudomonas*⁴⁵. La estrategia de iniciar de forma empírica tratamiento antibiótico de amplio espectro como, por ejemplo, ampicilina 2g/ 6 horas endovenoso + ceftriaxona 1g/12 horas endovenoso + claritromicina 500mg/12 vía oral hasta el resultado de la amniocentesis parece razonable.

En el modelo animal sí se ha observado una mayor latencia al parto y una menor concentración de los marcadores de inflamación en el líquido amniótico en monos Rhesus con infección intraamniótica que habían recibido tratamiento con antibióticos, corticoides e indometacina versus los no tratados⁴⁶. En humanos se ha reportado una reducción de los niveles de inflamación, en concreto de IL-6 en líquido amniótico, con la administración endovenosa de antibióticos en mujeres con RPM⁴⁷. Sin embargo, aún está por demostrar si el diagnóstico precoz y el tratamiento dirigido mejoran el pronóstico de estas gestaciones.

Finalmente, la recomendación intraparto es realizar profilaxis antibiótica para el *Streptococcus agalactiae* con cualquiera de las pautas antibióticas sensibles en función de cada entorno si no disponemos de un resultado en las últimas 5 semanas o la paciente es portadora¹.

2. Corticoterapia

Aunque existen controversias respecto el manejo óptimo de las RPM pretérmino, en general existe consenso sobre la administración de una tanda de maduración pulmonar con corticoides en mujeres con RPM entre las 24.0 y las 31.6 semanas de gestación por su conocido beneficio en reducir el riesgo de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y mortalidad neonatal sin aumentar los riesgos de sepsis neonatal, corioamnionitis clínica o sepsis materna^{48,49}.

No existe evidencia científica robusta sobre la utilización de corticoides en RPM entre las 32.0-34.6 semanas. Sin embargo, la mayoría de expertos recomiendan la administración de corticoides en estas semanas de gestación si no está documentada la madurez pulmonar fetal. Entre las 23.0 y las 23.6 semanas, dado el elevado riesgo de morbilidad inherente a la prematuridad extrema, se administrarán corticoides siempre que el centro considere la reanimación neonatal en estas semanas extremas, previo consenso entre la gestante y el equipo médico y si se prevé el parto inminente.

En la RPM pretérmino existe, además, controversia sobre la utilización de dosis repetidas de corticoides debido al riesgo incrementado de morbilidad de origen infeccioso^{50,51}, y por su asociación con un menor peso y circunferencia cefálica al nacimiento⁵². Por ello, actualmente se tiende a ser restrictivo en la

utilización de dosis repetidas de corticoides. La administración de **corticoides** conlleva un aumento de la leucocitosis materna en los 5-7 días siguientes a su administración y una disminución de la variabilidad en el NST, sin que estos factores traduzcan necesariamente un cuadro séptico o de pérdida del bienestar fetal^{53,54}.

3. Sulfato de magnesio

Ante riesgo de parto inminente por debajo de las 32 semanas de gestación se administrará sulfato de magnesio como neuroprotector, ya que ha demostrado reducir el riesgo de parálisis cerebral⁵⁵.

1- Tocólisis

No hay suficientes datos que apoyen o rechacen el uso de tocólisis en un episodio de RPM pretérmino. La última revisión sistemática⁵⁶ asocia la administración de tocólisis con un aumento en la latencia al parto, pero también a un aumento significativo en el riesgo de corioamnionitis en RPM de menos de 34 semanas. La decisión de administrar tocolíticos será un balance riesgo/beneficio entre la edad gestacional y el riesgo infeccioso.

Las guías clínicas plantean como razonable la utilización de tocólisis durante el tiempo de completar la maduración pulmonar con corticoides o el traslado intrauterino a un centro de nivel III, especialmente en casos de edades gestacionales precoces, y siempre que se descarte la infección intraamniótica o la corioamnionitis clínica⁵⁷.

5. Manejo hospitalario versus domiciliario

En general se recomienda la hospitalización de la gestante con RPM pretérmino una vez alcanzada la viabilidad fetal para un mejor manejo neonatal ante una situación de urgencia como el parto instaurado o la compresión de cordón umbilical⁵⁸. Sin embargo, teniendo en cuenta la infraestructura de cada centro, aquellas pacientes estables clínica y analíticamente podrían beneficiarse de un manejo ambulatorio con un control analítico y ecográfico seriado hasta el parto.

FINALIZACIÓN GESTACIÓN SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL

La finalización de la gestación se basará principalmente en la edad gestacional y en el bienestar fetal. En caso de parto instaurado imparable, corioamnionitis clínica, desprendimiento prematuro de placenta o pérdida del bienestar fetal se dejará evolucionar el parto independientemente de la edad gestacional.

1- RPM 34.0-36.6 semanas: aunque tradicionalmente las guías clínicas recomendaban la finalización de la gestación a partir de las 34.0 semanas¹, en los últimos años han surgido varios ensayos clínicos randomizados estudiando poblaciones grandes⁵⁹⁻⁶¹ y un metaanálisis que los incluye⁶² que cuestionan este concepto. Así, estos estudios más recientes comparan la finalización activa a partir de las 34.0 semanas respecto a la actitud conservadora de esperar a inicio espontáneo de parto hasta las 36.6 semanas. Los autores observaron que no existían diferencias en el porcentaje de sepsis precoz entre el grupo de finalización activa a las 34.0 semanas y el grupo de conducta expectante. Sin embargo, en los neonatos cuyas madres adoptaron una conducta expectante se observó un menor ingreso hospitalario, menos días de ingreso en UCI, menor riesgo de distrés respiratorio, de necesidad de soporte respiratorio y mayor

peso al nacer. En contra, la finalización activa se asoció a un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia e hiperglicemia neonatal. A pesar de observar un menor porcentaje de cesárea en el grupo de conducta expectante, en contra, en este grupo sí se observó un mayor riesgo de fiebre intraparto (2 % en la conducta expectante versus 1 % en la finalización activa) y de hemorragia ante/intraparto (5 % versus 3 %, respectivamente). Por tanto, y acorde a estos resultados, en mujeres seleccionadas sin signos de infección parece razonable esperar al inicio espontáneo del parto⁵⁹⁻⁶¹ al menos hasta las 35.0 semanas de gestación. No obstante, hay que tener en cuenta que estas mujeres deben monitorizarse de forma estricta por el riesgo infeccioso de corioamnionitis clínica asociado.

2- RPM 23.0-33.6 semanas: dada la importante morbilidad asociada a la prematuridad, estas gestaciones se benefician de un manejo expectante, incluyendo la maduración pulmonar con corticoides, considerando la finalización a las 34.0-35.0 semanas, tal como hemos detallado en el punto anterior.

3- RPM < 23.0 semanas (RPM previable): es una complicación obstétrica infrecuente (1-7/1000 gestaciones) pero de manejo complejo que se asocia a una importante morbilidad materna y morbimortalidad fetal. El pronóstico es globalmente malo, con una mortalidad perinatal del 40-60 %⁶³⁻⁶⁶, hecho que en algunos países justifica la solicitud por parte de los padres de la interrupción legal del embarazo, sobre todo en casos de oligoamnios severo.

El principal contribuyente del mal resultado perinatal es la mortalidad perinatal asociada a una extrema prematuridad, al hallazgo de óbito fetal por compresión de cordón y anhidramnios o asociada a hipoplasia pulmonar.

En función de la edad gestacional al parto, existe un riesgo mayor de morbilidad neonatal⁶⁷. En el seguimiento de los recién nacidos a los 2 años de vida, el riesgo de secuelas neurológicas varía enormemente según los trabajos publicados (6-44 %). Por ello debemos ser cautos a la hora de informar a los padres sobre el pronóstico de estos recién nacidos. En general, dependerá del grado de prematuridad^{63,64}.

La hipoplasia pulmonar letal raramente ocurre cuando la rotura de membranas se produce más allá de las 24 semanas, probablemente porque la fase crítica del desarrollo pulmonar (fase canalicular) tiene lugar entre las 17 y las 24 semanas de gestación. El riesgo de hipoplasia pulmonar después de RPM pretérmino entre 16-26 semanas varía de 1-27 %^{68,69}.

Una vez está presente, la mortalidad asociada a hipoplasia pulmonar es muy alta, del 70-100 %⁷⁰. Los factores predictores de hipoplasia pulmonar descritos en la literatura son clínicos: edad gestacional en el momento de la amniorrexis (a partir de la semana 26, el riesgo es casi nulo): oligoamnios severo y persistente (definido por una columna máxima de líquido amniótico < 1 cm al menos 7 días); y el intervalo de tiempo desde la amniorrexis hasta el momento del parto^{63,64}.

Además del riesgo de hipoplasia pulmonar, los fetos con oligoamnios severo tienen mayor riesgo de desaceleraciones intraparto, mayor tasa de cesáreas, mayor riesgo de corioamnionitis clínica, test de Apgar más bajos (pero no más acidosis) y más deformidades esqueléticas (que suelen ser reductibles posnatalmente).

La morbilidad materna más frecuente en RPM en edades previables es la corioamnionitis clínica tardía, que aparece en un 37 % de las mujeres.

En general, la mayoría de sociedades internacionales no recomiendan o no se posicionan sobre el uso de antibióticos profilácticos en la RPM previable, ya que en estos casos el origen infeccioso es improbable, y reservan la maduración pulmonar con corticoides a partir de las 23 semanas únicamente en el supuesto de previsión de parto inminente^{1,68}. Dado que los antibióticos profilácticos han mostrado una reducción de la corioamnionitis clínica cuando se ha evaluado en mujeres con RPM entre las 20-0-36.6 semanas de gestación, parece razonable pensar que las mujeres con RPM previable (< 23.0 semanas) también se benefician de dicha profilaxis antibiótica.

No existe consenso sobre el manejo obstétrico óptimo de dichas gestaciones ni referencia en la literatura sobre los riesgos y beneficios de la opción expectante domiciliaria versus el ingreso hospitalario continuado hasta el momento del parto. No obstante, en aquellas RPM estables desde el punto de vista clínico y analítico puede ser razonable un control ambulatorio semanal, planteándose la finalización de la gestación entre las 32.0-35.0 semanas siguiendo el mismo criterio que otras RPM pretérmino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2013;122(4):918-30.
2. American College of O, Gynecologists' Committee on Practice B-O. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e80-e97.
3. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):e39-51.
4. Rodríguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M, Posadas DE, et al. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* 2016.
5. Romero R, Miranda J, Chaemsathong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2014:1-16.
6. Menon R, Boldogh I, Hawkins HK, Woodson M, Poletini J, Syed TA, et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *The American journal of pathology.* 2014;184(6):1740-51.
7. Poletini J, Dutta EH, Behnia F, Saade GR, Torloni MR, Menon R. Aging of intrauterine tissues in spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes: A systematic review of the literature. *Placenta.* 2015;36(9):969-73.
8. Menon R, Behnia F, Poletini J, Richardson LS. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes. *Semin Immunopathol.* 2020;42(4):431-50.
9. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gómez R, González R, Diamond MP, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1993;169(4):839-51.
10. Cobo T, Palacio M, Martínez-Terrón M, Navarro-Sastre A, Bosch J, Filella X, et al. Clinical and inflammatory markers in amniotic fluid as predictors of adverse outcomes in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Aug;205(2):126e1-8 Epub 2011 Apr 8. 2011.
11. Romero R, Chaiworapongsa T, Alpay Savasan Z, Xu Y, Hussein Y, Dong Z, et al. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1. *The journal of maternal-fetal &*

neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2011;24(12):1444-55.

12. Rodríguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M, Posadas DE, et al. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(8):926-33.

13. Romero R, Emamian M, Quintero R, Wan M, Hobbins JC, Mazor M, et al. The value and limitations of the Gram stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(1):114-9.

14. Romero R, Jiménez C, Lohda AK, Nores J, Hanaoka S, Avila C, et al. Amniotic fluid glucose concentration: a rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(3):968-74.

15. Musilova I, Kutova R, Pliskova L, Stepan M, Menon R, Jacobsson B, et al. Intraamniotic Inflammation in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PloS one*. 2015;10(7):e0133929.

16. Musilova I, Andrys C, Holeckova M, Kolarova V, Pliskova L, Drahosova M, et al. Interleukin-6 measured using the automated electrochemiluminescence immunoassay method for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2018:1-131.

17. Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H, Kutova R, Pliskova L, Kostal M, et al. Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;211(4):385 e1-9.

18. Yoon BH, Romero R, Park JY, Oh KJ, Lee J, Conde-Agudelo A, et al. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019.

19. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4 Suppl):S29-52.

20. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(4):1162-6.

21. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(1):211-6.

22. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis*. 1982;145(1):1-8.

23. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatrics and neonatology*. 2018;59(3):231-7.

24. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology*. 2011;99(3):177-87.

25. Locatelli A, Vergani P, Ghidini A, Assi F, Bonardi C, Pezzullo JC, et al. Duration of labor and risk of cerebral white-matter damage in very preterm infants who are delivered with intrauterine infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(3 Pt 2):928-32.

26. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacós E, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(5):659-67.

27. Palacio M, Kuhnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:183.

28. Ireland KE, Rodriguez EI, Acosta OM, Ramsey PS. Intra-amniotic Dye Alternatives for the Diagnosis of Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*. 2017;129(6):1040-5.

29. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaidis KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1996;103(1):54-9.

30. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Current infectious disease reports*. 2015;17(6):462.

31. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):1003-7.

32. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):438-45.

33. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):400 e1-9.

34. Tsoi E, Fuchs I, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaidis KH. Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabour amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(5):550-3.

35. Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(2):313-20.

36. Jenkins TM, Berghella V, Shlossman PA, McIntyre CJ, Maas BD, Pollock MA, et al. Timing of cerclage removal after preterm premature rupture of membranes: maternal and

neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):847-52.

37. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):907-10.

38. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Management of cervical cerclage and preterm premature rupture of the membranes: should the stitch be removed? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):840-6.

39. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2002;187(5):1147-52.

40. Pergialiotis V, Gkioka E, Bakoyiannis I, Mastroleon I, Prodromidou A, Perrea D. Retention of cervical cerclage after preterm premature rupture of the membranes: a critical appraisal. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):745-53.

41. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD001058.

42. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet.* 2008;372(9646):1310-8.

43. Hannah M. Antibiotics for preterm prelabour rupture of membranes and preterm labour? *Lancet.* 2001;357(9261):973-4.

44. Tan S, Holliman R, Russell AR. Hazards of widespread use of erythromycin for preterm prelabour rupture of membranes. *Lancet.* 2003;361(9355):437.

45. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet.* 2001;357(9261):989-94.

46. Grigsby PL, Novy MJ, Sadowsky DW, Morgan TK, Long M, Acosta E, et al. Maternal azithromycin therapy for Ureaplasma intraamniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2012;207(6):475 e1- e14.

47. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M, Stranik J, Maly J, Pliskova L, et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2020;223(1):114 e1- e20.

48. Vidaeff AC, Ramin SM. Antenatal corticosteroids after preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(2):337-43.

49. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2017;3:CD004454.

50. Lee MJ, Davies J, Guinn D, Sullivan L, Atkinson MW, McGregor S, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of

membranes. *Obstet Gynecol.* 2004;103(2):274-81.

51. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD003935.

52. Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):101-8.

53. Bauer ME, Price LK, MacEachern MP, Housey M, Langen ES, Bauer ST. Maternal leukocytosis after antenatal corticosteroid administration: a systematic review and meta-analysis(). *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(2):210-6.

54. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile. *J Clin Ultrasound.* 2000;28(5):224-6.

55. Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, et al. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2017:1-11.

56. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2):CD007062.

57. Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(2):487-96.

58. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(4):CD008053.

59. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10017):444-52.

60. van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen RM, van Beek JH, et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):276 e1-10.

61. van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder AL, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS medicine.* 2012;9(4):e1001208.

62. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004735.

63. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):178-93.
64. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A, et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(5 Pt 1):1359-64.
65. Palacio M, Cobo T, Figueras F, Gómez O, Coll O, Cararach V, et al. Previabale rupture of membranes: Effect of amniotic fluid on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007.
66. Munrós J, Cobo T, Ríos J, Ferreri J, Migliorelli F, Baños N, et al. Contribution of the amniotic fluid along gestation to the prediction of perinatal mortality in women with early preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016.
67. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstetrics and gynecology.* 2007;109(4):1007-19.
68. Palacio M, Cobo T, Figueras F, Gómez O, Coll O, Cararach V, et al. Previabale rupture of membranes: effect of amniotic fluid on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):158-63.
69. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):230-40.



ATENCIÓN AL PARTO DEL PREMATURO

10. ATENCIÓN AL PARTO DEL PREMATURO

Clara Murillo, Teresa Cobo, Ana Herranz, Dolors Salvia, Montse Palacio

cmurillo@clinic.cat

1. INTRODUCCIÓN

En relación con la atención al parto de un prematuro, especialmente si el parto se produce antes de las 35.0 semanas de gestación, se deben tener en cuenta algunas consideraciones distintas a las que se tienen en un parto a término. El objetivo de este protocolo es detallar, de manera esquemática, aquellos aspectos a considerar (antes, durante y después del parto) en la atención del parto de un prematuro.

A lo largo de este capítulo se darán las claves para una atención óptima al nacimiento de un prematuro, puntualizando que varios de los aspectos que aquí se tratan pueden diferir de las gestaciones gemelares, especialmente en lo que se refiere a la vía del parto y a las gestaciones monocoriales, donde la consideración del sulfato de magnesio y el momento pinzamiento de cordón serán también distintos y tratados en su capítulo correspondiente.

2. CONSIDERACIONES ANTES DEL PARTO

Recordar iniciar la siguiente medicación en la paciente en trabajo de parto en la que se prevé progresión del parto:

- Sulfato de magnesio si edad gestacional menor a 32.0 semanas, o 34.0 semanas en caso de feto CIR. Introducir o

reintroducir el sulfato de magnesio (MgSO_4) ante riesgo de parto inminente o progresión imparable de condiciones cervicales (o bien porque progresa a pesar de tocólisis, o bien porque no está indicada la tocólisis) en una paciente previamente estable.

- Antibiótico: si la paciente no recibía antibioterapia previa, valorar inicio de antibiótico si:

- Cultivo vaginorrectal para SGB positivo o desconocido.
- Sospecha clínica de corioamnionitis.
- Rotura prematura de membranas (RPM).

Contactar con neonatología: contactar con neonatología con la máxima antelación posible, dado que el escenario óptimo implica que el neonatólogo pueda estar presente en la sala de partos durante la asistencia al parto y para realizar una valoración inmediata del neonato. La información mínima que debe transmitirse siempre es:

- Verificar la disponibilidad de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal para asumir el paciente prematuro.

- Información relacionada con la gestación:

- Identificación de la paciente.
- Edad gestacional, peso fetal estimado y sexo.
- Antecedentes relevantes y resumen breve del episodio actual (incluir serologías y estado del cultivo del SGB).
- Si existe sospecha de infección, resultados de amniocentesis o cultivos.
- Tratamiento recibido: administración de corticoides (dosis), antibióticos o sulfato de magnesio.
- En el caso de RPM: tiempo desde RPM y tiempo de anhidramnios.

- Pronóstico de parto:

- Tiempo esperado hasta el parto (inminente, intento de tocólisis...).
- Vía del parto (recordar que, ante una cesárea con anestesia general, se debe informar a neonatología y realizar la cesárea de manera urgente tan pronto como anestesia permita iniciar la cirugía; y pinzar el cordón inmediatamente tras la salida del neonato con el objetivo de reducir al mínimo los efectos sobre el neonato secundarios a la anestesia general materna).

Contactar con equipo de matronas:

- Asegurar la comunicación de neonatología con equipo de matronas para confirmar disponibilidad de todo el material necesario en la sala de reanimación de partos para el momento del nacimiento. En general, el material necesario es¹:
 - Cuna de reanimación precalentada.
 - Material de estabilización cardiorrespiratoria (sistema de aspiración, pulsioxímetro, sistema de ventilación).
 - Medicación para reanimación inmediata (adrenalina) y surfactante.
 - Sistema de humidificación y calentamiento a 37 °C de gases medicinales para neonatos.
 - Gorro precalentado, tallas calientes y bolsa de polietileno precalentada para neonatos por debajo de las 32 semanas o menos de 1500 g de peso fetal estimado¹⁻².
 - Incubadora de transporte enchufada y encendida a 36.5-37 °C.
- Asegurar la disponibilidad de una matrona y soporte auxiliar para atención del recién nacido.
- Adecuar la temperatura ambiente¹⁻³: sala de partos, quirófano y sala de reanimación neonatal (si es una estancia diferente) a 25-27 °C (recordar que tras la salida del neonato de sala de partos

puede reducirse la temperatura según indicación del equipo médico). Evitar corrientes de aire.

Contactar con anestesiología:

- Informar de la vía del parto prevista.
- Prever las potenciales dificultades en la extracción si es por cesárea: edades gestacionales muy precoces, oligohidramnios de larga evolución.
- Informar de las posibles complicaciones (anillo uterino, hemorragia masiva...) para tener en cuenta potenciales soluciones como el uso de uterorrelajantes (nitroglicerina) o la administración precoz de uterotónicos.

Informar a los padres: debe hacerse conjuntamente con neonatología. Se debe informar a los padres de las posibles complicaciones neonatales intraparto y posparto según la edad gestacional y la vía del parto, y de posibles complicaciones maternas (especialmente ante partos o cesáreas a edades gestacionales muy precoces). Todas las actuaciones previstas en cada caso deben explicarse a los padres y es de vital importancia el consenso de nuestra actuación con ellos, especialmente en edades gestacionales muy extremas. Para asesorar a los padres será de importancia conocer el pronóstico respecto a supervivencia y secuelas del prematuro según la edad gestacional, el peso, etc., cifras que pueden variar según el centro y que deben darse por parte de neonatología.

3. MANEJO DEL PARTO DEL PREMATURO

Aspectos a tener en cuenta durante el trabajo de parto:

- Recomendamos la posición de litotomía para el parto para las actuaciones que deberemos realizar durante y tras el nacimiento

del neonato.

- Recomendamos la monitorización cardiotocográfica continua, a pesar de la escasa evidencia sobre el efecto de la monitorización continua versus intermitente en los resultados perinatales en prematuros, y teniendo en cuenta que un registro cardiotocográfico correcto tiene un alto valor predictivo negativo (VPN), pero un registro poco satisfactorio no traduce necesariamente hipoxia ni acidosis fetal (especialmente en partos prematuros)⁴.
- Se contraindica la realización de pH calota fetal en gestaciones <34.0 semanas. Dada la escasa literatura disponible, es controvertida la indicación de su realización entre 34.0 y 36.6. Por tanto, se puede valorar puntualmente en pacientes con un pronóstico de parto vaginal favorable (buena progresión del parto y condiciones cervicales avanzadas)⁴.
- Si el parto requiere de una instrumentación, el fórceps o las espátulas de Thierry son los instrumentos de elección en partos prematuros. El vacuum es una contraindicación absoluta si edad gestacional <34.0 semanas, y relativa entre 34.0 y 36.0 semanas (existe poca evidencia)⁵.
- Informar a neonatología de que va a tener lugar el parto. En los partos de menos de 30 semanas, consideramos de especial importancia que el neonatólogo no solo esté en la sala de reanimación, sino que esté presente dentro de la sala de partos durante el parto para poder recoger al neonato y realizar la evaluación inicial, que se describirá posteriormente. En caso de que el parto se produzca mediante cesárea, también es recomendable la entrada de un neonatólogo en quirófano (si menos de 30 semanas), formando parte del equipo quirúrgico para recoger al neonato.

Elección de la vía del parto:

- Parto de 26.0 semanas o más:

- Si presentación CEFÁLICA⁴: recomendaremos el parto vaginal como vía de elección (en ausencia de contraindicaciones materno-fetales a la vía vaginal).
- Si presentación NO CEFÁLICA^{4,6}: recomendaremos la cesárea como vía del parto de elección.

- Parto entre la viabilidad (según centros: 23.0 o 24.0 semanas) y < 26.0 semanas:

- Si presentación CEFÁLICA⁴: parto vaginal como vía de elección (en ausencia de contraindicaciones materno-fetales a la vía vaginal).
- Si presentación PODÁLICA⁷⁻⁹: existe controversia en relación con la vía del parto de elección. Después del metaanálisis de 2013 (Alfirevic Z), las guías sugerían un potencial beneficio de la asistencia manual al parto de nalgas (no diferencias en resultados neonatales, pero aumento de morbilidad materna en casos de cesárea). Varios estudios retrospectivos se han publicado desde entonces, los cuales se sumaron a los previos en el último metaanálisis publicado en 2018 (Grabovac *et al.*), en el cual se sugiere la cesárea como la vía del parto de elección. En este metaanálisis se observó una menor incidencia de mortalidad intraparto, mortalidad neonatal, hemorragia intraventricular y trauma obstétrico. Por el contrario, aumentaron las complicaciones respiratorias neonatales (distrés respiratorio, necesidad de surfactante y de soporte respiratorio con presión positiva), así como la morbilidad materna (aumento de hemorragia posparto y de infección puerperal).

Teniendo en cuenta:

1. La limitación de la evidencia disponible: controversia entre la vía del parto entre la revisión sistemática del 2013 y del 2018 (sin

existir estudios prospectivos ni randomizados) y apenas información sobre las 23 semanas.

2. La dificultad técnica y el riesgo de morbilidad derivado de la realización de una cesárea en esta franja de edad gestacional.

3. Los resultados de morbilidad y mortalidad en edad gestacional extrema, que pueden diferir según el centro.

Consideramos que los potenciales riesgos/beneficios no son suficientes para realizar una recomendación firme, puesto que dependen enormemente de la edad gestacional, la progresión del parto, la experiencia del profesional que atiende dicho parto y las características de la paciente. La vía del parto en estas situaciones deberá individualizarse según cada caso por los especialistas que asistan el parto.

En estos casos es muy importante consensuar la vía del parto con los padres y los neonatólogos.

Es por ello que en nuestro centro —y dado que la viabilidad, de acuerdo con los padres, se sitúa a partir de las 23.0 semanas (aunque cabe individualizar cada caso)— la propuesta es:

- Si dinámica uterina instaurada, condiciones de parto (mínimo 3-4 cm de dilatación), primer plano de Hodge, registro cardiotocográfico correcto y progresión adecuada: considerar posibilidad de parto vaginal.
- Ante un caso de menos de 24.0 semanas en el cual se haya consensuado por parte de pediatría y los padres la NO reanimación al recién nacido, optar por la vía vaginal.

4. ATENCIÓN POSNATAL INMEDIATA AL NEONATO PREMATURO

1.º) Necesidad de bolsa de polietileno si neonato de menos de 32.0 semanas o <1500 gramos^{1-3,10} para evitar la pérdida de calor. Colocar al neonato en bolsa de polietileno previamente atemperada a 26 °C, cubrir cabeza y cuerpo tan pronto sea posible (no es necesario esperar al pinzamiento del cordón umbilical). Independientemente de la edad gestacional, si no es necesaria la bolsa de polietileno, es necesario evitar el enfriamiento del neonato cubriéndolo con mantas o sábanas secas precalentadas y cambiarlas si se humedecen y evitar corrientes de aire. El neonato debe mantenerse siempre a una temperatura entre 36.5 y 37.5 °C¹.

2.º) Colocación del gorro precalentado^{1-3,10} (si el neonato precisa de bolsa de polietileno, se colocará sobre la bolsa). De igual manera, la identificación del neonato se colocará sobre el gorro del neonato si se precisa bolsa de polietileno, para evitar la pérdida de calor que supondría abrir la bolsa para colocarla en el tobillo.

3.º) Colocar el recién nacido entre las piernas de la madre (crear espacio previamente) para que quede a la altura o por debajo de la placenta hasta el pinzamiento de cordón¹.

4.º) Momento del pinzamiento de cordón^{1,3,10}:

Lo primero a tener en cuenta tras el nacimiento es si el neonato cuenta con la estabilidad necesaria para realizar un pinzamiento tardío de cordón. La estabilidad o no del neonato vendrá determinada por el neonatólogo (o por la matrona/ginecólogo ante ausencia del neonatólogo). En términos generales, podemos decir que un neonato que presente signos de vitalidad (movimientos espontáneos o sonidos respiratorios) es susceptible de poder realizar un pinzamiento tardío de cordón.

- Si neonato estable: realizar pinzamiento tardío tras un mínimo de 30 segundos y óptimo a los 60 segundos. El clampaje de cordón más allá de los 3 minutos no está recomendado. El pinzamiento tardío es importante independientemente del grado de prematuridad¹.

Si neonato inestable e imposibilidad de al menos 30 segundos de espera: la actuación en esta situación es controvertida, siendo dos opciones a tener en cuenta el pinzamiento precoz de cordón versus la realización del *milking* y posterior pinzamiento de cordón. La última actualización de la International Liaison Committee on Resuscitation¹ desaconseja el *milking* en menores de 28 semanas y no presenta evidencia para realizarlo en neonatos de más de 28 semanas. Posteriormente, en 2019 se publicó una revisión sistemática de la Cochrane¹², donde no dispone de suficiente evidencia sobre los posibles beneficios/perjuicios del *milking* comparado con el pinzamiento precoz (antes de 30 segundos). Un estudio prospectivo de cohortes en 2019¹³ evidencia un descenso de la hemorragia intraventricular en neonatos de menos de 32 semanas al realizar *milking* versus pinzamiento precoz. Otro estudio randomizado en 2019¹⁴ evidencia que el *milking* no aumenta las complicaciones neonatales con respecto al pinzamiento tardío por debajo de las 35 semanas. Por el contrario, otros estudios (algunos en modelo animal) han relacionado el *milking* con un aumento del sangrado intracraneal en edades prematuras extremas¹⁵.

Es por todo ello que, en espera de más evidencia y dado que no es posible realizar una recomendación firme sobre si se debe realizar o no *milking* previamente al pinzamiento precoz de cordón, nos guiaremos por las recomendaciones

del equipo de neonatología que evalúe al neonato en el momento del nacimiento.

Cómo realizar el milking: colapsar el cordón con la mano a más de 20 cm del neonato, y deslizar la mano suavemente en dirección al neonato durante unos 2-3 segundos para facilitar el paso de la sangre de cordón al neonato. Liberar el cordón umbilical durante 2 segundos para permitir su llenado y repetir la maniobra 3-5 veces. Pinzamiento del cordón posteriormente.

Si es posible, pinzar siempre el cordón a unos 4-5 cm del ombligo del recién nacido para facilitar un eventual acceso vascular si es requerido por parte de neonatología.

Registrar en el informe de partos el tiempo transcurrido desde el nacimiento al pinzamiento de cordón y si se ha realizado o no milking.

º) **Avisar a neonatología en el momento en el que se pinza el cordón**, con lo que se activará el reloj para evaluación del Apgar y distintos tiempos en el proceso de estabilización en la sala de reanimación.

º) **Recogida de sangre de cordón**: valorar el beneficio de la recogida de sangre de cordón para que neonatología¹⁶ pueda realizar una primera analítica y pruebas cruzadas del neonato (ahorrando una extracción de sangre al recién nacido). Consensuar con neonatología de cada centro las indicaciones y los tubos a recoger. En nuestro centro, se recoge sangre de cordón en edad gestacional por debajo de 32 semanas o <1500 gramos de peso fetal estimado o sospecha de patología grave.

º) **Favorecer el vínculo** entre madre y neonato: contacto piel con piel siempre que sea posible, optimizando las medidas que evitan el enfriamiento del neonato (temperatura de paritorio 25-27 °C, sin corrientes de aire, colocar gorro tras el nacimiento, cubrir con sábanas/toallas secas precalentadas y cambiarlas si se humedecen)^{1,3,11}. Siempre consensuar con neonatología las situaciones en las que se permite favorecer el vínculo. Recomendamos la siguiente actitud:

- Si edad gestacional 35.0 semanas o superior y neonato vigoroso/estable: favorecer piel con piel directamente.
- Si edad gestacional entre 32.0 y 34.6 y neonato vigoroso: actuar según indicaciones del neonatólogo. El neonato deberá estar supervisado por parte de un profesional sanitario o monitorizado con un pulsioxímetro, y se darán pautas de posición y observación a la familia. Es de especial importancia evitar el enfriamiento y controlar la temperatura del neonato cada 15-30 minutos, hasta comprobar que se mantiene correcta (36.5-37.5 °C). Se puede hacer el traslado a la Unidad Neonatal en canguro con el padre si así lo desea.
- En el resto de situaciones (neonato no vigoroso o edad gestacional por debajo de 32.0 semanas), se procederá al traslado a la sala de reanimación neonatal de sala de partos para la valoración por parte de neonatología.

6. PUNTOS CLAVE

- Cuando se prevé un parto prematuro, se debe repasar toda la medicación necesaria y coordinar de forma precoz las actuaciones con neonatólogos, anestesistas y comadronas.
- Importancia de informar y actuar en consenso con los padres.
- Planificación de la vía del parto. Contraindicado vacuum y pH de calota fetal (absoluta por debajo de las 34 semanas).
- Beneficio de la entrada de neonatólogos en la sala de parto/quirófano para recibir y realizar una primera evaluación del

recién nacido, especialmente por debajo de las 30 semanas.

- Vía del parto en presentación de nalgas < 26 semanas: controvertido. Actuar según las posibilidades del centro, los neonatólogos y la familia.
- Importancia de evitar la pérdida de calor (bolsa isotérmica en <32 semanas o <1500 g, gorro, mantas atemperadas, temperatura ambiente...).
- Importancia del pinzamiento tardío de cordón (*milking* controvertido).
- Beneficio de recogida de sangre de cordón para la primera analítica del neonato si <32 semanas o < 1500 gramos de peso.
- Siempre que sea posible, favorecer vínculo entre madre e hijo (piel con piel si >32 semanas y neonato estable siempre bajo supervisión).

7. REFERENCIAS

1. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:249-63. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.029. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26477415.
2. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 12;2(2):CD004210. doi: 10.1002/14651858.CD004210.pub5. PMID: 29431872; PMCID: PMC6491068.
3. American Heart Association. Guidelines. Update for CPR and ECC 2015.
4. NICE 2015. Managing preterm labour and birth.
5. RCOG 2011. Operative vaginal delivery.
6. RCOG 2017. Management of breech presentation.
7. Schmidt S, Norman M, Misselwitz B, Piedvache A, Huusom LD, Varendi H, Barros H, Cammu H, Blondel B, Dudenhausen J, Zeitlin J, Weber T; EPICE Research Group. Mode of delivery and mortality and morbidity for very preterm singleton infants in a breech position: A European cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Mar;234:96-102. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.003. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30682601.

8. Grabovac M, Karim JN, Isayama T, Liyanage SK, McDonald SD. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses. *BJOG*. 2018 May;125(6):652-663. doi: 10.1111/1471-0528.14938. Epub 2017 Nov 2. PMID: 28921813.
9. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 12;2013(9):CD000078.
10. Lawn JE, Davidge R, Paul VK, von XYlander S, de Graft Johnson J, Costello A, Kinney MV, Segre J, Molyneux L. Born too soon: care for the preterm baby. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S5. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S5. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24625233; PMCID: PMC3828583.
11. Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. *Manual de Reanimación Neonatal*. 2017.
12. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 17;9(9):CD003248.
13. Toledo JD, Rodilla S, Pérez-Iranzo A, Delgado A, Maazouzi Y, Vento M. Umbilical cord milking reduces the risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants born before 32 weeks of gestation. *J Perinatol*. 2019 Apr;39(4):547-553. doi: 10.1038/s41372-019-0329-6. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30723276.
14. Shirk SK, Manolis SA, Lambers DS, Smith KL. Delayed clamping vs milking of umbilical cord in preterm infants: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 May;220(5):482.e1-482.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.234. Epub 2019 Feb 17. PMID: 30786254.
15. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, Hummler H, Subramaniam A, Carlo W, Tita A, Truong G, Davis-Nelson S, Schmölzer G, Chari R, Kaempf J, Tomlinson M, Yanowitz T, Beck S, Simhan H, Dempsey E, O'Donoghue K, Bhat S, Hoffman M, Faksh A, Arnell K, Rich W, Finer N, Vaucher Y, Khanna P, Meyers M, Varner M, Allman P, Szychowski J, Cutter G. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA*. 2019 Nov 19;322(19):1877-1886.
16. Counsilman CE, Heeger LE, Tan R, Bekker V, Zwaginga JJ, Te Pas AB, Lopriore E. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Oct 6:1-6. doi: 10.1080/14767058.2019.1670800. Epub ahead of print. PMID: 31588840.

11

PATOLOGÍA DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO

11. PATOLOGÍA DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO

Eva Meler, Edurne Mazarico, Marta Tortajada, Ángel Toro, Miriam Pérez, Olga Gómez

ASPECTOS GENERALES

El líquido amniótico (LA) desempeña un papel fundamental en el desarrollo y crecimiento del feto. Permite el desarrollo normal de los tractos respiratorio y gastrointestinal y del sistema musculoesquelético, a la vez que amortigua traumas físicos y proporciona una barrera contra la infección en un ambiente termorregulado. La cantidad total del LA es el resultado del balance entre su producción y su eliminación.

Durante el primer trimestre existe un transporte de agua y de pequeñas moléculas a través del amnios y de la piel fetal, por lo que la composición del LA es muy semejante a la del líquido extracelular.

A partir del segundo trimestre (>17 semanas) el volumen del LA está regulado por diferentes vías de entrada y salida a través del feto y de la placenta. El principal mecanismo que participa en la formación es el tracto urinario, seguido de las secreciones traqueales y de las membranas fetales.

Los elementos que participan en la eliminación del LA son: tracto gastrointestinal (a través de la deglución fetal), respiratorio (mediante movimientos respiratorios fetales) y, el más importante, la resorción intramembranosa¹⁻⁴. El volumen de líquido amniótico aumenta progresivamente a partir de las 15 semanas, con un máximo alrededor de las 30-34 semanas.

MEDIDA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

Para valorar la cantidad de líquido amniótico existen técnicas cuantitativas (dilución de colorante, intracesárea) que son invasivas y no aplicables clínicamente. Es por ello que la técnica más utilizada es la valoración ecográfica semicuantitativa mediante la máxima columna vertical (MCV) y el índice de líquido amniótico (ILA)^{4,5}.

MCV: se realiza midiendo la máxima columna vertical de líquido libre de partes fetales y de cordón de manera vertical, en un bolsillo de líquido de al menos 1 cm de amplitud. Se considera normal de 2 a 8 cm antes de la semana 20, y de 2 a 10 cm a partir de la semana 21^{6,7}. Es el único método aplicable en gestaciones múltiples⁸.

ILA: es el valor obtenido a partir de la suma de las máximas columnas verticales de líquido, libre de partes fetales o cordón umbilical, en cada uno de los cuatro cuadrantes que se delimitan por la intersección de dos líneas perpendiculares en el abdomen materno: la línea media longitudinal con la línea transversal media entre la sínfisis púbica y el fondo uterino (método de Phelan). Es aplicable a partir de las 24 semanas, cuando el útero se encuentra por encima del ombligo. El transductor se coloca en posición sagital y lo más perpendicular posible al suelo. Se considera normal entre 5 y 23 cm^{7,9}.

La medición del ILA tiene una mayor detección de casos de oligohidramnios, pero con un mayor número de falsos positivos, incrementando consecuentemente el intervencionismo (inducción del parto, cesárea), sin una mejoría en los resultados perinatales respecto a la medición de la MCV^{10,11}. Por tanto, la medición de la MCV se considera actualmente la técnica de elección para el diagnóstico de oligohidramnios (< 2 cm)¹²⁻¹⁵.

En el polihidramnios, aunque el diagnóstico se realice por MCV, la medición del ILA permite establecer la severidad.

POLIHIDRAMNIOS

Diagnóstico

Se define polihidramnios como la acumulación excesiva de líquido amniótico. Su diagnóstico se basa en la cuantificación ecográfica de líquido amniótico mediante la MCV o ILA. Aunque existen distintas definiciones, en general se considera un polihidramnios cuando la MCV es ≥ 10 cm (≥ 8 cm hasta las 20 semanas) o la medición de ILA es ≥ 24 cm¹⁴.

Se definen tres niveles de severidad. Para ello, la valoración del ILA es la práctica más extendida y validada:

	MCV	ILA
Polihidramnios leve	8-11.9	24 – 29.9
Polihidramnios moderado	12-15.9	30 – 34.9
Polihidramnios severo	>16	≥ 35

Tabla 1. Grados de severidad del polihidramnios

De forma global, se estima que afecta entre el 0.2 y el 2 % de las gestaciones¹⁶⁻¹⁸. En una serie de más de 93 000 embarazos únicos, con seguimiento en un solo hospital, se diagnosticó polihidramnios en un 0.7 % y se describió como leve, moderado o grave en el 66, 22 y 12 % de los casos, respectivamente¹⁹. Así pues, el polihidramnios leve es el más frecuente.

Etiología

El polihidramnios se produce por un desequilibrio entre las entradas (la más importante, por producción renal fetal) y las salidas (principalmente por deglución fetal) de LA a favor de las entradas. Aunque un 40-60 % de los polihidramnios son idiopáticos (diagnóstico de exclusión), hasta en el 25 % de los casos se puede encontrar una anomalía después del nacimiento, principalmente en

los casos severos o con diagnóstico muy precoz^{20,21}. En el resto de casos se podrá identificar una causa (materna, fetal o placentaria)^{17,20,22-24}.

La gravedad del polihidramnios, así como la edad gestacional de aparición, permiten establecer el riesgo de anomalías fetales, que se identificarán hasta en un 60-80 % en los casos de polihidramnios severo^{19,25}.

Se estima que la producción fetal de LA es de entre 500-1200mL/día y su consumo por deglución varía entre 210-760mL/día. Así, cualquier desequilibrio entre producción y consumo de LA puede resultar en un polihidramnios²⁶.

El desequilibrio puede ser consecuencia de una hiperproducción (diabetes materna, poliuria fetal...) o una disminución de deglución (alteración neuromuscular, obstrucción de la vía digestiva a diferentes niveles o de la vía aérea superior...).

1.Causas fetales:

1.1. Anomalías o malformaciones congénitas: hay descritas múltiples patologías fetales en relación con el polihidramnios (Tabla 2), que representan alrededor del 30 % de las causas de polihidramnios. Cuando se asocia a una anomalía congénita, el polihidramnios suele ser de inicio precoz, severo y de evolución rápida. Las causas malformativas más frecuentes son la obstrucción alta del tubo digestivo y las anomalías de SNC.

1.2. Anomalías genéticas: el riesgo de aneuploidía aumenta si existen anomalías asociadas al polihidramnios (alrededor del 10 %). En aquellos casos con sospecha de patología digestiva alta, hasta un tercio tendrán aneuploidía (T13 y T18 en la atresia esofágica, y T21 en la estenosis/atresia duodenal)²⁷. En polihidramnios aparentemente idiopáticos, el riesgo de aneuploidía es de un 0.2-1 %, siendo mayor en los casos más severos sin macrosomía. Sin embargo, el uso de técnicas de microarray puede aumentar el

diagnóstico de anomalías genéticas en polihidramnios aparentemente idiopáticos²⁸.

1.3. Infecciones TORCH (parvovirus, toxoplasma, sífilis) pueden justificar alrededor de un 1 % de los casos de polihidramnios.

1.4. Macrosomía: los fetos macrosómicos, aun en ausencia de diabetes materna, presentan frecuentemente un LA en el límite alto de la normalidad.

2. Causas maternas:

2.1. Diabetes materna: la diabetes (principalmente tipo 1 y con mal control metabólico) es responsable de hasta el 25 % de polihidramnios con causa conocida.

2.2. Isoinmunización Rh (responsable de entre el 1 y el 11 % de los casos).

3. Causas placentarias:

3.1 Gestación monocorial biamniótica: el síndrome de transfusión feto-fetal viene definido por una secuencia polihidramnios/oligohidramnios.

3.2 Corioangioma.

CAUSAS FETALES DE POLIHIDRAMNIOS					
Defectos de deglución			Exceso de producción urinaria		
Obstrucción GI	Neuromuscular	Craneofacial	Renal/Urinaria	Cardíaca	Diuresis osmótica/otros
Atresia esofágica	Distrofia miotónica	Fisura labiopalatina Labio leporino	Tubulopatías renales	Anomalía estructural cardíaca	Diabetes
Estenosis/atresia duodenal	Artrogriposis	Microrretrognatia	Nefroma mesoblástico	Taquiarritmia	Hidrops
Masa torácica	Anomalía intracraneal	Masa cervical u orofacial		Teratoma sacroccígeo	Infecciones
Hernia diafragmática				Corioangioma	

Tabla 2. Society for Maternal-Fetal Medicine. Polyhydramnios. Am J Obstet Gynecol, 2018.

Protocolo de estudio

El protocolo de estudio incluye:

- Estudio analítico: test de tolerancia oral a la glucosa (descartar diabetes), Ac irregulares (descartar isoimmunización), serologías IgG e IgM de parvovirus B19. Se recomienda solicitar IgG de toxoplasma solo si la paciente no es inmune. Se recomienda solicitar serología de lúes (ELISA IgG treponémica) cuando no se disponga de la determinación durante la gestación o en gestantes que se consideren de riesgo.
- Estudio ecográfico:

- Descartar patología malformativa con ecografía anatómica detallada. Debe realizarse especial énfasis en la visualización de la cámara gástrica: la ausencia de estómago o estómago pequeño, así como el signo del bolsón esofágico, son sugestivas de atresia de esófago; la imagen de doble burbuja es sugestiva de atresia o estenosis duodenal y la dilatación intestinal de obstrucción intestinal.
- Valoración del peso fetal estimado. Será importante descartar macrosomía como causa de polihidramnios. El retraso de crecimiento intrauterino asociado a polihidramnios puede estar altamente relacionado con otras malformaciones fetales o alteraciones genéticas.
- Valoración de la actitud fetal y la presencia de movimientos.
- Pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media. En aquellos casos en los que ACM-PSV sea ≥ 1.5 MoMs deben descartarse una anemia o estado de hiperdinamia fetal, buscando causas inmunes y no inmunes.

ASPECTOS DESTACABLES DURANTE LA VALORACIÓN ECOGRÁFICA

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento fetal. • Anatomía cardíaca fetal. • Placenta: descartar presencia corioangiomas. • Movimientos fetales: valorar función neurológica. • Posición de manos y pies: descartar artrogriposis. • Presencia y tamaño de estómago: descartar atresia esofágica • Anatomía de la cara fetal, incluyendo tamaño de la mandíbula y estudio de labios y paladar. • Posición y apariencia del cuello: descartar masa obstructiva. • Riñones: evaluar tamaño vesical (vejiga aumentada como signo de poliuria) + valorar la morfología renal. • Columna lumbar y pelvis: descartar teratoma sacrococcígeo. |
|--|

- Estudio de líquido amniótico:

- Estudio genético: está indicado en caso de malformación asociada, de polihidramnios severo o en todos los casos en los que se realice un amniodrenaje. Se solicitará un Array

siempre y cuando esté disponible. En aquellos casos en los que no, debería ofrecerse un cariotipo. En caso de alteración a nivel de la actitud o de los movimientos fetales puede estar indicado el estudio de la distrofia miotónica de Steinert. Otros estudios genéticos pueden ser necesarios en caso de polihidramnios severos que requieran amniodrenaje. El uso de técnicas de microarray puede aumentar el diagnóstico de anomalías genéticas en polihidramnios aparentemente idiopáticos²⁸. La realización del procedimiento invasivo en los casos de polihidramnios aparentemente idiopáticos debe valorarse con los padres. Deberemos hacer un asesoramiento individualizado de cada caso, especialmente en los casos severos de debut precoz.

- Estudio de infecciones en líquido amniótico si serologías maternas sugestivas (PCR toxoplasma, PVB19).
- Estudio de iones para descartar tubulopatías como síndrome de Bartter (Cl, Na, K) en casos severos que requieran amniodrenaje y se sospeche una poliuria fetal.



Pronóstico

El pronóstico del polihidramnios depende de la causa del mismo. Muchos casos idiopáticos se resuelven espontáneamente, especialmente si son leves. Sin embargo, el polihidramnios se ha asociado con un mayor riesgo de resultados adversos (mayor morbilidad perinatal), además de los malos resultados relacionados con las anomalías morfológicas fetales asociadas.

Entre ellas se encuentran: compromiso respiratorio materno en casos severos, rotura prematura de membranas, mayor riesgo de parto prematuro, malposición fetal, prolapso de cordón, desprendimiento de placenta, atonía uterina posparto y Apgar <5 a los 5 minutos del nacimiento. Estas complicaciones se asocian a una mayor tasa de cesáreas, así como a un riesgo aumentado de ingreso en la unidad de cuidados intensivos de neonatología. El riesgo de mortalidad perinatal (intraútero o neonatal) se estima entre 2 y 5 veces superior a la gestación de bajo riesgo^{17,18,29,30}. La incidencia de resultado perinatal adverso es superior en los casos severos y persistentes^{17,31,32}.

Seguimiento

El control del polihidramnios se realizará en función de la causa y de la severidad. Debe realizarse el protocolo de estudio para intentar obtener un diagnóstico etiológico y, posteriormente, adaptar el seguimiento ecográfico a la severidad del cuadro. En un polihidramnios moderado o severo, el seguimiento debe incluir valoración de la longitud cervical en cada visita.

En aquellos casos en el límite alto de la normalidad (ILA 18-24) se recomienda un control en 2 semanas y, en caso de mantenerse estable, se aconseja seguir con los controles obstétricos habituales.

Tratamiento

El tratamiento del polihidramnios puede ser etiológico o sintomático:

- a. Etiológico: cuando se identifica la causa potencialmente tratable intraútero.
- b. Sintomático: cuando no exista una causa definida o esta no sea tratable intraútero.

- **Amniodrenaje**

El amniodrenaje es un tratamiento sintomático con 2 objetivos: disminuir la sintomatología materna y la amenaza de parto prematuro. Por ese motivo, en general no deberían realizarse amniodrenajes más allá de la semana 35, aunque si existe una malformación fetal el caso deberá evaluarse de forma individualizada. Se han descrito complicaciones relacionadas con esta técnica hasta en un 10 % de los casos, más frecuentes en casos de polihidramnios severos, incluyendo el desprendimiento de placenta, la rotura prematura de las membranas y la pérdida de bienestar fetal³³. Sin embargo, estas complicaciones se asocian ya *per se* a la presencia de polihidramnios severo, como se reporta en estudios enmarcados en el manejo del polihidramnios con un tratamiento expectante³⁴.

Las recomendaciones sobre cuando realizar amniodrenaje son:

- Polihidramnios severo y longitud cervical inferior a 15 mm o dinámica uterina materna clínica.
- Discomfort materno importante (sensación de disnea o dinámica uterina clínica), independientemente de la severidad del polihidramnios.

Un punto importante en la reducción de las tasas de complicaciones posamniodrenaje pasa por protocolizar la técnica para optimizar el procedimiento y reducir el tiempo del mismo.

Técnica del amniodrenaje:

Ingreso y colocación de vía periférica.

- Colocación a la paciente en decúbito semilateral (para evitar hipotensión materna).
- Localización de la máxima columna de LA, evitando la zona fúndica por el riesgo de dislocación de la aguja al descender el útero.
- Aseptización estricta de la zona y colocación de tallas estériles delimitando la zona donde se realizará la punción.
- Aplicación de anestesia local.
- Punción con aguja de calibre 18 G y aspiración (con sistema de vacío) a la máxima velocidad que permita el calibre de la aguja (300-400 ml/min)³³ y siempre bajo visión directa por ecografía durante todo el proceso. Extracción de líquido hasta conseguir un ILA normal ($ILA < 20$). Para ello, en la mayoría de casos el volumen medio de LA amniodrenado se sitúa entre 3000-5000 ml. La media de tiempo del procedimiento suele estar entre 10-15 minutos.
- Evaluación de placenta y membranas ovulares tras el procedimiento y en fetos viables, realización de RCTG durante 1 hora posprocedimiento.
- Profilaxis antibiótica, puede ser recomendada aunque no existe un consenso universal. Cefoxitina 2 g endovenosa (1-2 horas previas a la intervención) o eritromicina 500 mg o vancomicina 1 g en caso de alergia a betalactámicos.
- Maduración pulmonar con corticoides en función de la edad gestacional y el riesgo de parto prematuro. En general, recomendable entre las 24-34.6 semanas.
- Tocólisis: en función de la longitud cervical y la presencia de dinámica uterina.

• Inhibidores de las prostaglandinas

Los fármacos inhibidores de las prostaglandinas disminuyen el filtrado glomerular fetal, disminuyendo secundariamente la cantidad de orina fetal; también favorecen la reabsorción pulmonar y el paso de LA a través de las membranas. Mediante estos tres mecanismos de acción se consigue una disminución de la cantidad de LA. No obstante, estos fármacos tienen importantes efectos secundarios fetales, el más importante de ellos es el cierre prematuro del ductus arterioso, con mayor riesgo a partir de la semana 32, así como una insuficiencia renal en general transitoria. Por este motivo, su uso debe limitarse y, en cualquier caso, siempre debe considerarse como un tratamiento de segunda línea en casos muy seleccionados.

La indometacina es el fármaco del cual se dispone de más experiencia³⁵ a dosis de 50 mg/8-12 horas durante un periodo máximo de 5-7 días. Se recomienda realizar un control ecocardiográfico (a 24-48 horas y a los 4-7 días de iniciar el tratamiento) para detectar precozmente una posible restricción del ductus arterioso, en cuyo caso deberá suspenderse el tratamiento.

Los signos sugestivos de restricción del ductus arterioso severo son:

- i.- Aparición de una insuficiencia tricúspidea significativa (velocidades superiores a 200 cm/s y duración durante toda la sístole).
- ii.- Índice de pulsatilidad de ductus arterioso inferior a 1.

Finalización

El momento de la finalización se decidirá en función de la etiología del polihidramnios. En caso de polihidramnios idiopático puede indicarse la finalización a partir de las 37 semanas en función de la sintomatología materna. En polihidramnios idiopático leve

asintomático se recomienda la finalización máximo a las 41 semanas $\pm$ 2 días. No existe contraindicación para el uso de prostaglandinas. Será de elección el uso de prostaglandina E2 de liberación controlada de inserción vaginal (dinoprostona: Propess®) de 10 mg.

OLIGOHDAMNIOS

Diagnóstico

El oligohidramnios puede afectar al 0.5-10 % de todas las gestaciones. Se define como la presencia de una MCV inferior a 2 cm o un ILA inferior a 5^{14,36}. La máxima columna vertical es el método de elección, ya que la medición del ILA tiene un mayor número de falsos positivos, incrementando el intervencionismo, sin una mejoría en los resultados perinatales respecto a la medición de la MCV (37-39).

Asimismo, la utilización del Doppler color de forma sistemática en la medición del líquido amniótico es controvertida, puesto que puede conllevar un sobrediagnóstico de oligohidramnios sin mejorar los resultados perinatales^{4,40}. Por lo tanto, reservaremos el uso del ILA solo para las gestaciones con patología asociada como la restricción de crecimiento, la gestación cronológicamente prolongada o la disminución de movimientos fetales.

Se define oligohidramnios severo o anhidramnios cuando de forma cualitativa no se aprecie LA o cuando cuantitativamente no se identifique ninguna columna de líquido superior a 1 cm. Cuando la cantidad de LA está muy disminuida, el Doppler color puede ayudar a identificar el cordón umbilical y a confirmar la ausencia de LA.

Etiología

Las causas se pueden agrupar en:

- Causas amniótico-placentarias: rotura prematura de membranas (RPM).
- Causas fetales:
 - i.- i- No malformativas: crecimiento intrauterino restringido (CIR), gestación cronológicamente prolongada, infección fetal por citomegalovirus (CMV).
 - ii.-ii- Malformativas o genéticas: obstrucción tracto urinario (obstrucción ureteral bilateral, valvas uretrales posteriores), patología renal bilateral (agenesia renal, displasias renales o tubulares), defectos del tubo neural, anomalías genéticas incluyendo algunas aneuploidías.
- Causas maternas: medicación materna (inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, hipotensores que actúan inhibiendo en enzima conversora de la angiotensina —IECA—).

De forma contraria al polihidramnios, tan solo un 5 % de los casos de oligoamnios se considerarán idiopáticos después de aplicar un protocolo de estudio. En el segundo trimestre de la gestación la presencia de una RPM explica el 50 % de los casos de oligohidramnios, seguido por el CIR y las malformaciones fetales en el 20 y el 15 %, respectivamente.

Protocolo de estudio

El protocolo de estudio incluye:

- Anamnesis materna y exploración física:
 - Descartar RPM: mediante anamnesis y exploración física (hidrorrea franca, pH vaginal, PROM test, AmniSure®). En casos muy seleccionados de discrepancia entre una anamnesis sugestiva y una exploración negativa, puede valorarse realizar instilación intraamniótica de fluoresceína.

- Descartar toma de fármacos.
- Descartar hipertensión arterial (tensión arterial $\geq 140/90$).

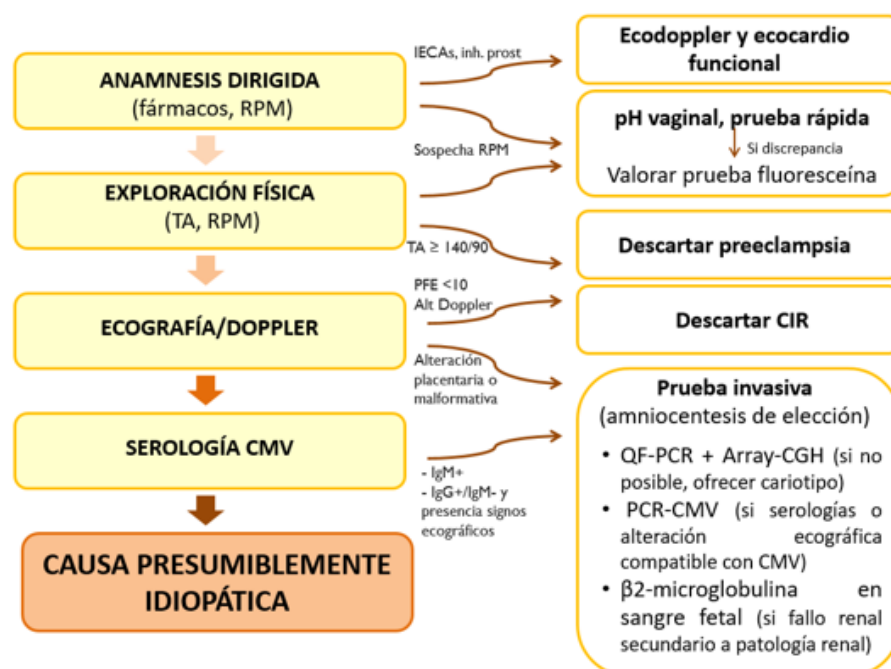
- Estudio ecográfico:

- Descartar CIR: peso fetal estimado y estudio Doppler (fetal y de arterias uterinas)¹.
- Ecografía anatómica fetal detallada: descartar malformaciones, especialmente a nivel de sistema nefrourológico. Es importante evaluar la presencia de los dos riñones, determinando su posición (habitual en fosa lumbar), tamaño, ecogenicidad y arquitectura ecográfica (pelvis renales y diferenciación corticomedular). En cuanto a la vejiga, se debe valorar su posición (entre las arterias umbilicales) y su tamaño. También debe descartarse la presencia de marcadores fetales de infección por CMV (microcefalia, ventriculomegalia, focos parenquimatosos hiperecogénicos, hiperrefringencia intestinal).
- Evaluación ecográfica placentaria: descartar signos de trombosis o infarto (áreas hipoecoicas o de ecogenidad mixta) o hematomas.

- Estudio analítico: serología CMV (IgG, IgM)

- Prueba invasiva: la amniocentesis es la prueba de elección, aunque en casos de anhidramnios puede ser necesario realizar una cordocentesis. Está indicada la realización de QF para descartar las aneuploidías más frecuentes y un array-CGH, así como la determinación de PCR de CMV en líquido amniótico o sangre fetal. En caso de no poder disponer de un Array, deberemos ofrecer un cariotipo. Puede estar indicada en caso de CIR severo y precoz de causa no placentaria, hallazgo de malformaciones o sospecha de infección por CMV (serologías positivas $\pm$ hallazgos ecográficos compatibles). La determinación de b₂-Microglobulina en sangre fetal puede estar indicada en

aquellos casos con sospecha de fallo renal secundario a patología renal como, por ejemplo, la tubulopatía congénita.



Pronóstico

El pronóstico de la gestación depende de la causa subyacente (RPM, CIR, malformación). Una vez descartadas todas las causas, el pronóstico de un oligohidramnios idiopático depende de la severidad del mismo y de la edad gestacional al diagnóstico. No obstante, recientemente se ha descrito mayor presencia de anomalías placentarias tales como anomalías de la inserción de cordón, lesiones de malperfusión vascular materna y placentas de menor tamaño en los casos de oligohidramnios idiopático⁴¹.

En casos de oligohidramnios idiopático severo (columna máxima de LA inferior a 1 cm) que persista más de una semana en gestaciones por debajo de las 24 semanas, se debe informar a los padres de un riesgo de mortalidad perinatal por hipoplasia pulmonar del 15 % y de un riesgo de deformidades o malposiciones esqueléticas alrededor de un 10 %, muchas de ellas reductibles posnatalmente^{42, 43}.

Cuando el diagnóstico se hace por encima de las 30 semanas, y no existe causa subyacente, el resultado perinatal es favorable.

El oligohidramnios aislado que aparece a término puede llegar a afectar hasta el 10-20 % de las gestaciones^{44,45}. En la literatura científica reciente se ha descrito un mayor riesgo de complicaciones perinatales, como cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal, síndrome de aspiración de meconio, Apgar <7 al 1 y 5 min, e ingreso en UCI neonatal en gestaciones de bajo riesgo con oligohidramnios idiopático, a pesar de no existir estudios randomizados que evalúen cuál es el mejor manejo de estas gestaciones ni momento de finalización⁴⁶⁻⁴⁸.

Seguimiento y tratamiento

El manejo clínico del oligohidramnios depende principalmente de la causa del mismo, así como de la edad gestacional en el momento del diagnóstico.

1. Ante el diagnóstico de RPM o de CIR, o cuando se asocie a GCP, se aplicará el protocolo específico de cada patología.
2. En el caso de ingesta de fármacos, se interrumpirá la toma de los mismos de forma inmediata. Si la paciente ha consumido

inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, se realizará una ecocardiografía para descartar la presencia de una restricción del ductus arterioso. Se definirá como IP del ductus arterioso <1 o presencia de insuficiencia tricuspídea significativa (holosistólica > 200 cm/s).

3. En caso de malformación fetal o asociación a infección por CMV, se informará del pronóstico y del riesgo de hipoplasia pulmonar.

4. En los casos de oligohidramnios idiopático, aunque existe controversia, la evidencia reciente indica peores resultados neonatales. Se recomienda:

a. Manejo anteparto: realización semanal de estudio Doppler y NST (a partir de las 28 semanas). Estimación de peso fetal cada dos semanas.

- Si NST patológico: valorar finalizar la gestación.
- Si Doppler patológico: seguimiento y finalización de acuerdo a diagnóstico de CIR aun con peso fetal estimado $>p10$.

b. Finalización de la gestación: conducta expectante hasta las 37 semanas. Se indicará finalización de la gestación a partir de la semana 37⁴⁶⁻⁴⁸. No existe contraindicación para el uso de prostaglandinas para la inducción del parto⁴⁹.

c. Manejo del parto: se debe realizar monitorización continua e informar a los padres del mayor riesgo de cesárea por pérdida de bienestar fetal intraparto. Puede plantearse realizar una amnioinfusión en aquellas pacientes con alteraciones del registro (previa comprobación del estado ácido-base si está indicado) o aguas meconiales^{50,51}.

Se han diseñado y evaluado diferentes estrategias terapéuticas para infundir líquido amniótico o sellar las membranas e intentar mejorar los resultados perinatales⁵²⁻⁵⁴. Sin embargo, su eficacia al respecto no está aún bien establecida, por lo que por el momento no

se puede recomendar su utilización. Recientemente se ha postulado el uso de sildenafil como tratamiento para aumentar el volumen de líquido amniótico en gestantes con oligohidramnios idiopático⁵⁵. Por otro lado, la hidratación materna por vía oral con fluidos hipotónicos parece aumentar el volumen de líquido amniótico. Sin embargo, los potenciales beneficios sobre los resultados perinatales no han sido evaluados⁵⁶.

PUNTOS CLAVE

- La medición de la MCV es mejor método de *screening* para identificar desviaciones de la normalidad de la cantidad de LA.
- El 40-60 % de los polihidramnios son idiopáticos y tan solo un 10-20 % son polihidramnios severos. Por el contrario, solo el 5 % de los oligoamnios son idiopáticos.
- Las causas no malformativas son la causa más frecuente de alteración del LA: la diabetes en el polihidramnios, y la rotura de membranas y el retraso de crecimiento en el oligohidramnios. Sin embargo, cualquier alteración de LA requiere descartar patología fetal malformativa. En el polihidramnios, particularmente digestiva y neurológica. En el caso de oligohidramnios, particularmente nefrourológica y neurológica.
- El manejo del polihidramnios idiopático se basa en la presencia de sintomatología materna o en el riesgo de parto prematuro.

En el oligohidramnios idiopático se indicará finalización de la gestación a partir de la semana 37.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross MG, Brace RA. NIH Workshop Participants. National Institute of Child Health and Development conference summary: amniotic fluid biology-basic and clinical aspects. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(1):2-19.
2. Brace RA. Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40:280-9).
3. Ounpraseuth ST, et al. Normal amniotic fluid volume across gestation: Comparison of statistical approaches in 1190 normal amniotic fluid volumes. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (7): 1122-1131.
4. Hughes DS et al. Antenatal fetal surveillance "Assessment of the AFV". *Best Pract & Res Ob Gyn* 201; 38: 12-23.
5. Gramellini D, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: methods and clinical accuracy. *Acta Biomed* 2004;75(Suppl 1):40-4.
6. Chamberlain PF, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(3):245-9.
7. Magann EF, et al. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6): 1581-8.
8. Ippolito DL, Bergstrom JE, Lutgendorf MA, Flood-Nichols SK, Magann EF. A systematic review of amniotic fluid assessments in twin pregnancies. *J Ultrasound Med.* 2014 Aug;33(8):1353-64
9. Phelan JP, et al. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med* 1987;32(7):540-2.
10. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Gynaecol Obstet* 2009.
11. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD006593.
12. Magann EF, et al. The evidence for abandoning the amniotic fluid index in favor of the single deepest pocket. *Am J Perinatol* 2007;24(9):549-55.
13. Magann EF1, Sandlin AT, Ounpraseuth ST. Amniotic fluid and the clinical relevance of the sonographically estimated amniotic fluid volume: oligohydramnios. *J Ultrasound Med.* 2011 Nov;30(11):1573-85.
14. Reddy UM, Abuhamad A, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: Executive Summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of

Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *AJOG* 2014; 123 (5): 387-397.

15. Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; 124:182–92.

16. Thompson O, Brown R, Gunnarson G, Harrington K. prevalence of polyhydramnios in the third trimester in a population screened by first and second trimester ultrasonography. *J Perinat Med* 1998;26:371-377.

17. Sandlin AT, Chauhan SP, Magann EF. Clinical relevance of sonographically estimated amniotic fluid volume: polyhydramnios. *J Ultrasound Med*. 2013 May;32(5):851-63.

18. Khan S, Donnelly J. Outcome of pregnancy in women diagnosed with idiopathic polyhydramnios. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57 (1): 57-62.

19. Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 Dec;73(12):1241–6.

20. Golan A, et al. Hydramnios in singleton pregnancy: sonographic prevalence and etiology. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35(2):91-3.

21. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol*. 2002 Jul;100(1):134–9.

22. Abele H, et al. Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32 (4): 251-5

23. Boito S, et al. Prenatal ultrasound factors and genetic disorders in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Prenat Diagn*. 2016; 36(8):726-30.

24. Pasquini L, et al. Prevalence of a positive TORCH and parvovirus B19 screening in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Prenat Diagn*. 2016; 36(3):290-3.

25. Dorleijn DMJ, Cohen-Overbeek TE, Groenendaal F, Bruinse HW, Stoutenbeek P. Idiopathic polyhydramnios and postnatal findings. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2009 Apr;22(4):315–20.

26. Gizzo S et al. An Update on Maternal Hydration Strategies for Amniotic Fluid Improvement in Isolated Oligohydramnios and Normohydramnios: Evidence from a Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 11;10(12):e0144334.

27. Sagi-Dain L, Sagi S. Chromosomal aberrations in idiopathic polyhydramnios: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Genet*. 2015; 58(8):409-15.

28. Allaf B, et al. Measurement of fetal urine production to differentiate causes of increased amniotic fluid volume. *Prenat Diagn* 2015; 35: 1331.

29. Suleiman A, Salim R. Mode of delivery among women admitted with polyhydramnios. *J Obstet Gynaecol*. 2017 May; 37(4):454-458.

30. Luo QQ, et al. Idiopathic polyhydramnios at term and pregnancy outcomes: a multicenter observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jul; 30(14):1755-1759.
31. Odibo IN, et al. Idiopathic polyhydramnios: persistence across gestation and impact on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 199:175-8.
32. Aviram A et al. Association of isolated polyhydramnios at or beyond 34 weeks of gestation and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(4): 825-32.
33. Leung WC, Jouannic JM, Hyett J, Rodeck C, Jauniaux E. Procedure related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 2004;23:154-158.
34. Kleine RT, et al. Pregnancy outcomes in severe polyhydramnios: no increase in risk in patients needing amnioreduction for maternal pain or respiratory distress. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(24): 4031-4.
35. Abou-Ghannam G, Usta IM, Nassar AH. Indomethacin in pregnancy: applications and safety. *Am J Perinatol.* 2012; 29(3):175-86.
36. Manning FA, Platt LD. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile score. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:787–795.
37. Rossi AC, Prefumo F. Perinatal outcomes of isolated oligohydramnios at term and post-term pregnancy: a systematic review of literature with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jul;169(2):149-54.
38. Kehl S, et al. Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47(6):674-9.
39. Shrem G et al. Isolated Oligohydramnios at Term as an Indication for Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2016; 40(3):161-173.
40. Odibo IN, et al. Addition of Color Doppler Sonography for Detection of Amniotic Fluid Disturbances and Its Implications on Perinatal Outcomes. *J Ultrasound Med.* 2017; 36(9):1875-1881.
41. Miremberg H. The association between isolated oligohydramnios at term and placental pathology in correlation with pregnancy outcomes *Placenta* 2020 Jan 15; 90: 37-41
42. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(5):482-94.
43. Palacio M, Cobo T, Figueras F, et al. Previa rupture of membranes: effect of amniotic fluid on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jun;138(2):158-63.
44. Sherer DM, Langer O. Oligohydramnios: use and misuse in clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(5):411-9.
45. Locatelli A, Zagarella A, Toso L et al. Serial assessment of amniotic fluid index in uncomplicated term pregnancies: prognostic value of amniotic fluid reduction. *J Matern*

Fetal Neonatal Med 2004; 15:223.

46. Rabie N. et al. Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and metaanalysis UOG 2017; 49: 442-449.

47. Shrem G. Isolated oligohydramnios at term as an indication for labor induction: a systematic review and meta-analysis. Fet Diagn Ther 2016; 40: 161-173.

48. Karahanoglu E. Obstetric outcomes of isolated oligohydramnios during Of optimal timing of delivery. J Obstet Gynecolo Res 2016 Sep; 42 (9): 1119-24.

49. Kawakita T et al. Induction of Labor in Women with Oligohydramnios: Misoprostol Compared with Prostaglandin E2. Am J Perinatol. 2017; 34(2):204-210.

50. Hofmeyr GJ1, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 30;3:CD000942.

51. Hofmeyr GJ, Xu H, Eke AC. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 23;1:CD000014.

52. De Santis M, Scavo M, Noia G et al. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. Fetal Diagn Ther 2003;18:412-417.

53. Roberts D, Vause S, Martin W et al. Amnioinfusion in very early preterm prelabor rupture of membranes (AMIPROM): pregnancy, neonatal and maternal outcomes in a randomized controlled pilot study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 May;43(5):490-9.

54. Crowley AE, Grivell RM, Dodd JM. Sealing procedures for preterm prelabour rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 7;7:CD010218.

55. Maher MA, Sayyed TM, Elkhoully N. Sildenafil Citrate Therapy for Oligohydramnios: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2017; 129(4):615-620.

56. Gizzo S et al. An Update on Maternal Hydration Strategies for Amniotic Fluid Improvement in Isolated Oligohydramnios and Normohydramnios: Evidence from a Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Dec 11;10(12):e0144334.

12

CONTROL DE BIENESTAR FETAL ANTEPARTO

12. CONTROL DEL BIENESTAR FETAL ANTEPARTO

Míriam Illa, Francesc Figueras

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos principales de la atención obstétrica es la prevención de las complicaciones materno-fetales. Actualmente, nuestra capacidad para evaluar el estado fetal, así como el manejo y control gestacional ha mejorado notablemente en los últimos 50 años. Esto ha sucedido básicamente gracias a la evolución de la tecnología, así como a la mayor comprensión de la fisiología materno-fetal. Como resultado, la morbilidad perinatal se ha reducido considerablemente (5.3 por 1000 en 2006, en contraposición a los 25.5 por 1000 nacimientos de hace 50 años)¹.

OBJETIVO

El objetivo principal del control fetal anteparto es el de identificar los fetos que tengan **mayor riesgo de morbilidad** anteparto o neonatal. La detección precoz de estos fetos haría posible la planificación de estrategias dirigidas a limitar estas complicaciones. Resulta de importancia mencionar que no existen estudios randomizados con elevada evidencia científica que hayan evaluado el control fetal anteparto como estrategia para disminuir las muertes fetales. Un estudio de estas características resultaría inaceptable en nuestro medio, ya que implicaría la randomización a un grupo de pacientes sin monitorización. Por este motivo, las indicaciones del control anteparto deben ser consideradas relativas y, en general, se emplearán en gestaciones donde el riesgo de pérdida fetal anteparto esté incrementado.

MONITORIZACIÓN ANTEPARTO

Actualmente se dispone de **varios test** dirigidos a evaluar el estado fetal. De forma global, todos ellos presentan unos **porcentajes de falsos negativos muy bajos**, aunque también presentan unos **porcentajes de falsos positivos altos** (30-60 %). Los bajos porcentajes de falsos negativos implican que, ante un test normal, con elevada probabilidad no sucederá un éxitus fetal generalmente durante la próxima semana². Por el contrario, porcentajes altos de falsos positivos podrían implicar un incremento en el número de finalizaciones innecesarias de fetos sanos y potencialmente prematuros.

Con el objetivo de **limitar los falsos positivos** se han descrito varias estrategias. Una estrategia sería la de seleccionar a la población tributaria de un control antenatal dirigido con el fin de mejorar su rendimiento diagnóstico. Otra estrategia incluiría la combinación de los diferentes test actualmente disponibles y no limitar la decisión clínica al resultado de una sola prueba³⁻⁴.

1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

La mortalidad perinatal es unas 10 veces más frecuente en población de alto riesgo comparado con población de bajo riesgo (70/1000 versus 7/1000)⁵. Será precisamente la población con una prevalencia elevada de malos resultados obstétricos aquella que se beneficiará del control antenatal dirigido, al obtener un rendimiento diagnóstico superior. Por este motivo, se catalogará a cada gestación como de alto o bajo riesgo en base a la presencia o no de determinados factores de riesgo recogidos en la Tabla I⁶⁻⁸. La presencia de al menos uno de ellos hará catalogar a la paciente como una gestación de alto riesgo y, por lo tanto, tributaria de un

control prenatal dirigido con alguna de las estrategias que a continuación se especificarán (ver Pauta de monitorización prenatal).

2. TEST DISPONIBLES

2.1. Registro cardiotocográfico no estresante

Tabla I: Factores de riesgo en la gestación.

Complicaciones obstétricas

- Malos antecedentes obstétricos
- Gestación cronológicamente prolongada
- Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y enfermedad hipertensiva del embarazo
- Disminución de los movimientos fetales
- Rotura prematura de las membranas
- Gestación gemelar
- Isoinmunización Rh
- Colestasis intrahepática
- Alteración el líquido amniótico
- Malformación fetal, anomalía cromosómica, infección fetal
- Anomalías placentarias (vasa previa, hematoma placentario)
- Amenaza de parto prematuro

Patología materna de base

- Diabetes materna
- Otros trastornos endocrinos: alteración tiroidea
- Hipertensión crónica
- Enfermedad cardíaca materna

- Enfermedad renal materna
- Síndrome antifosfolipídico
- Trombofilias
- Otras enfermedades médicas concomitantes
- Infecciones maternas (HIV, etc.)

Factores de riesgo epidemiológicos

- Edad materna (>40 años)
- Obesidad (IMC >30)
- Hábitos tóxicos (tabaquismo, alcoholismo)
- Raza negra
- Nivel cultural o socioeconómico bajo

Con este test se monitoriza de manera continua la frecuencia cardíaca fetal (FCF) en ausencia de contracciones uterinas. El trazado obtenido se interpreta según los parámetros expuestos en la Tabla II (adaptado de National Institute of Child Health and Human Development workshop report, 2008). El RCTG se interpreta mediante la evaluación de 4 parámetros: a.- línea de la base; b.- variabilidad latido-latido; c.- reactividad o aceleraciones; d.- presencia o no de desaceleraciones.

Tabla II: RCTG con los parámetros a evaluar y sus definiciones.

• **Línea de base:** FCF de ≥ 2 min de duración en un segmento mínimo de 10 minutos

Bradycardia: < 110 lpm > 10 minutos

Taquicardia: > 160 lpm durante > 10 minutos

• **Variabilidad:** Incremento brusco de la FCF basal de ≥ 15 lpm ≥ 15 ”

Ausente: Indetectable

Mínima: ≤ 5 lpm

Moderada: 6-25 lpm

Aumentada: >25 lpm

•**Aceleración:** Fluctuaciones de la FCF basal, medido desde el pico a valle

Aceleración: Aumento de 10-15 lpm de 15 segundos

Prolongada: Aumento que dura ≥ 2 min y <10 min (≥ 10 min es un cambio de base)

•**Desaceleración:** Disminución en la FCF

Variable: Rápido descenso inicial del trazado hasta el nadir <30 s; posteriormente disminución ≥ 15 lpm de duración ≥ 5 s <2 min

Precoz: Disminución gradual hasta el nadir ≥ 30 s con una contracción

Tardía: Disminución gradual hasta el nadir ≥ 30 s que ocurre después del pico de la contracción

Prolongada: Disminución ≥ 15 lpm durante ≥ 2 minutos, pero <10 min (≥ 10 min es un cambio de línea de base)

Recurrente: En 20 minutos sucede en >50 % de las contracciones

Intermitente: En 20 minutos sucede en <50 % de las contracciones

El RCTG se basa en la premisa de que la frecuencia cardiaca fetal de un feto no acidótico o no deprimido neurológicamente presentará aceleraciones temporales generalmente asociadas a movimientos fetales. La presencia de reactividad cardiaca fetal se considera un indicador de una correcta función autonómica. La pérdida transitoria de esta reactividad se relaciona, en la gran mayoría de casos, con los ciclos de sueño fetal, aunque la persistencia de un registro no reactivo, así como la presencia de deceleraciones persistentes o de larga duración se relacionan con

factores de depresión del sistema nervioso central, incluida la acidemia fetal².

2.1.1. Clasificación RCTG

En función de los 4 parámetros definiremos tres patrones de RCTG diferentes:

1.- Patrón RCTG normal y reactivo: aquel RCTG con una frecuencia cardíaca fetal entre 110 -160 lpm y que contiene dos aceleraciones entre 10-15 lpm segundos o más por encima de la línea de base y que dura mínimo 15 segundos durante 20 minutos de seguimiento (pudiéndose extender la monitorización hasta 40 minutos)^{9,10}.

2.- Patrón RCTG normal no reactivo: aquel en el que no se detecta ninguna o solo una aceleración durante 40 minutos de registro. En condiciones normales, los fetos prematuros no presentan aceleraciones. A medida que va avanzando la edad gestacional y el sistema autonómico va madurando, estas van apareciendo. Entre 24-28 semanas hasta el 50 % de los fetos no presentan aceleraciones; entre 28-32 semanas solo el 15 % de los registros son no reactivos¹⁰.

3.- Patrón RCTG anormal: aquel que contenga la presencia de taquicardia o bradicardia mantenida, disminución de la variabilidad, deceleraciones variables, prolongadas (al menos de un 1 minuto) o tardías, periódicas (al menos tres en 20 minutos), ritmo sinusoidal o arritmia fetal. La presencia de deceleraciones variables y no repetitivas (de menos de 30 segundos) no se ha relacionado con un compromiso fetal real².

2.1.2. Rendimiento diagnóstico

Aunque no se dispone de estudios bien diseñados que nos informen de la capacidad predictiva real del RCTG, este está totalmente considerado como un test básico en el control del bienestar fetal en la práctica clínica habitual¹¹. El porcentaje de falsos negativos es muy bajo (0.19-1 %), lo que significa que la probabilidad de muerte fetal en la semana siguiente a un RCTG normal es de 1.9 por 1000 nacimientos¹². Además, la concordancia interobservador ante un RCTG normal es muy alta.

Sin embargo, esto contrasta cuando hay sospecha de un RCTG anormal, pues el porcentaje de falsos positivos puede llegar a ser de hasta el 55 % y la concordancia entre profesionales puede llegar a ser muy baja¹³.

En un estudio de revisión actual, proponen como método para disminuir el porcentaje de falsos positivos alargar el tiempo de exploración ante un patrón de RCTG normal pero no reactivo a 120 minutos de exploración, aunque dicha práctica no está totalmente integrada en la práctica clínica habitual¹⁴.

2.1.3. Conducta ante RCTG

- Patrón reactivo: indica bienestar fetal. La prueba se repetirá en 3-7 días en función de la causa que motivó su realización.
- Patrón no reactivo: se debe tener en cuenta la presencia de factores confusores como son la utilización de fármacos sedantes y la edad gestacional. En ausencia de estos factores confusores, se recomienda prolongar el tiempo de estudio hasta los 40 minutos (pudiéndose incluso alargar hasta los 120 minutos)¹⁴. En caso de continuar el patrón no reactivo, se recomendará aplicar

otro test con el objetivo de disminuir el número de falsos positivos¹⁵:

1. Estimulación vibroacústica (disminuye hasta un 40 % de falsos positivos).
2. Valoración del líquido amniótico.
3. RCTG estresante.
4. Perfil biofísico completo^{16,17}.
5. Doppler a nivel de la arteria cerebral media (PSV y IP) o ductus venoso (IP)¹⁴.

• Patrón anormal - RCTG patológico:

-En el caso de encontrarnos con un patrón claramente patológico con riesgo de muerte fetal puede optarse directamente por finalizar la gestación, sobre todo en edades gestacionales ≥ 34 semanas.

-Por debajo de las 34 semanas de gestación, la conducta ante un RCTG patológico constituye una situación de difícil decisión, por lo que se debe valorar la posibilidad de diferir la finalización con la intención de la administración de corticoides para maduración pulmonar fetal versus finalización inmediata por riesgo de muerte fetal no diferible.

-Si existen dudas acerca del trazado del RCTG, se podrá proceder a la realización de otros test, entre ellos el estudio Doppler placentario o fetal y perfil biofísico completo¹⁸.

2.1.4. Indicaciones

Aún hoy en día, está totalmente considerado como un test básico en el control del bienestar fetal en la práctica clínica habitual, por lo que constituye uno de los primeros test a aplicar en el control antenatal, sobre todo en pacientes de alto riesgo.

En pacientes de bajo riesgo, aun no disponiendo de evidencias que avalen su utilidad, estaría indicado realizarse a partir de las 40 semanas de gestación.

2.2. Vibración vibroacústica

Valora las modificaciones cardiotocográficas inducidas mediante la aplicación sobre el abdomen materno de una laringe artificial.

2.2.1. Indicaciones

Es considerado como un método que mejora la eficacia de la monitorización fetal no estresante al disminuir el tiempo de monitorización ante patrones normales, pero no reactivos¹⁴.

2.2.2. Metodología

Se aplica inicialmente el estímulo durante 1-2 segundos. Si no se objetiva ninguna respuesta, se puede repetir hasta tres veces incrementando la duración de la estimulación (hasta 3 segundos).

2.3 Registro cardiotocográfico estresante (test de Pose o CST)

Se basa en la evaluación de la FCF fetal bajo el estrés de contracciones uterinas regulares, detectando de una manera más sensible la insuficiencia placentaria. En la gran mayoría de casos se precisará la administración endovenosa de oxitocina (estimulante uterino o uterotónico) hasta conseguir como mínimo 3 contracciones durante 10 minutos de moderada intensidad durante mínimo 20 minutos.

2.3.1. Indicaciones

Antiguamente era considerado un test estándar en la evaluación del control antenatal. Sin embargo, dado la no despreciable tasa de falsos positivos observada en este test (33 %)¹⁹, hoy en día ha quedado desplazado por otros test.

La única situación clínica en la que cobraría un papel interesante en la obstetricia moderna actual sería en la **evaluación de la vía de parto** en un feto con algún test de control anteparto con resultado sospechoso¹⁸.

2.3.2. Contraindicaciones

Contraindicaciones absolutas: antecedente de cesárea, rotura prematura de membranas pretérmino, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta y cuando exista una hipersensibilidad conocida a la oxitocina.

Contraindicaciones relativas: sobredistensión uterina y antecedente de trabajo de parto pretérmino.

2.3.3. Interpretación y manejo

a.- Se considera una prueba negativa o normal cuando no se objetivan desaceleraciones tardías. No contraindica el parto vaginal.

b.- La prueba es positiva si presenta desaceleraciones en el 50 % de las contracciones. Estaría formalmente contraindicado un parto vaginal, por lo que el parto se realizaría mediante cesárea.

c.- Será sospechoso ante desaceleraciones intermitentes o variables. En este caso, se recomienda la realización de una ecografía para la evaluación de la cantidad de líquido amniótico para descartar un oligoamnios (poco líquido amniótico) como causa principal. En función del resultado, de la urgencia en finalizar la gestación, del Bishop y de la paridad de la gestante se valoraría la vía del parto más óptima (parto vaginal versus cesárea).

2.4. Evaluación del líquido amniótico (LA)

Existe una relación entre la alteración de la cantidad de LA (sobre todo una **disminución de la cantidad**) con un incremento del riesgo de morbilidad fetal, incluso después de un RCTG normal^{9,20-22}.

2.4.1. Estimación de la cantidad de LA

No disponemos de técnicas que nos digan la cantidad (ml) real de líquido amniótico. Sin embargo, la evaluación de la máxima columna vertical (MCV) y el índice de LA (ILA) son actualmente técnicas que, de forma aproximada, nos pueden orientar sobre la cantidad real del líquido (**métodos semicuantitativos**)²³.

Aunque ambas parecen tener sensibilidades muy similares, actualmente se prefiere la MCV al haberse relacionado con un menor número de falsos positivos^{24,25}.

2.4.2. Metodología

-MCV: se realiza midiendo la máxima columna vertical de líquido, libre de partes fetales y de cordón umbilical, de manera vertical. (Figura 1)

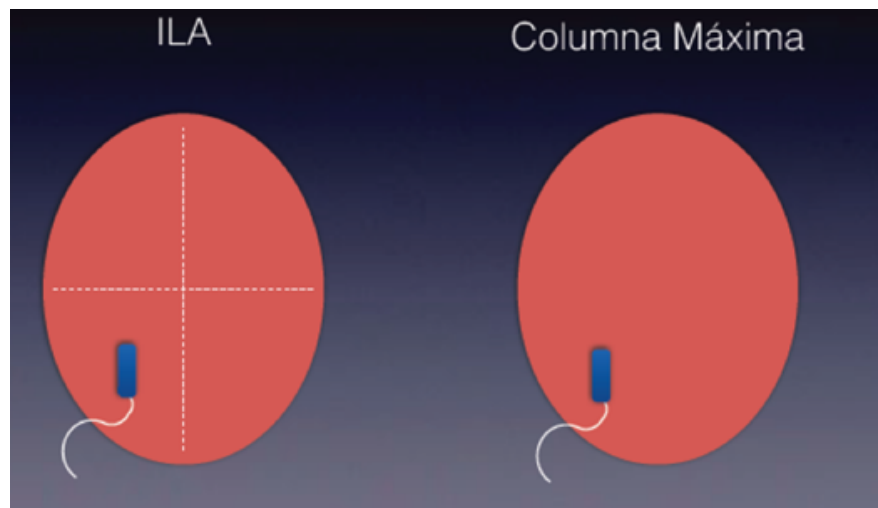
-ILA: es el valor obtenido a partir de la suma de las máximas columnas verticales de líquido, libre de partes fetales o cordón umbilical, en cada uno de los cuatro cuadrantes que se delimitan por la intersección de dos líneas perpendiculares en el abdomen materno: la línea media longitudinal con la línea transversal media entre la sínfisis púbica y el fondo uterino (método de Phelan). Útil a partir de las 24 semanas, cuando el útero se encuentra por encima del ombligo. (Figura 1)

2.4.3. Normalidad – Aumento o descenso de la cantidad LA²⁶

-MCV: se considera normal de 2 a 8 cm antes de la semana 20, y de 2 a 10 cm a partir de la semana 21.

-ILA: se considera normal entre 5 y 25 cm.

Figura 1: Técnicas semicuantitativas de evaluación del LA



En ausencia de **rotura prematura de membranas**, causas **infecciosas** (infección citomegalovirus), **farmacológicas** (ingesta de AINES) o **malformativas** (agenesia de riñones, obstrucción vía urinaria fetal), la disminución de la cantidad del líquido amniótico se relaciona con una **pérdida del bienestar fetal**, al estar reflejando un descenso en la perfusión renal fetal secundaria a hipoxemia fetal

que, a la vez, sería secundaria a una insuficiencia placentaria crónica.

2.4.4. Manejo clínico

La conducta ante la presencia de una disminución de la cantidad de líquido amniótico en el contexto de alteración del bienestar fetal se debe valorar de **forma conjunta con otros test de control antenatal**, generalmente con el RCTG. Para el manejo del oligoamnios aislado, se remite al lector al capítulo específico de este libro (Alteración del líquido amniótico).

2.5. Perfil biofísico (PBF)

La observación de actividad biofísica normal, incluyendo la FCF, tono muscular y la actividad fetal, informa sobre la integridad de la función cerebral fetal, lo que prueba la ausencia de hipoxemia sistémica². De este modo, el compromiso fetal se asocia con cambios en los patrones RCTG, disminución de los movimientos fetales y respiratorios, y presencia de oliguria secundaria a una centralización de la circulación fetal.

Con el PBF se consigue una valoración completa del estado fetal mediante la evaluación conjunta ecográfica (movimientos corporales totales, tono fetal, movimientos respiratorios y volumen de líquido amniótico) y de la FCF mediante el RCTG²⁷.

2.5.1. Indicación

Es una prueba que presenta un valor predictivo positivo bajo (40 %), por lo que generalmente se aplica como *back-up* ante la sospecha de pérdida del bienestar fetal después de aplicar otros test

(generalmente RCTG). Como ventaja del PBF es que presenta una tasa de falsos negativos bajo, alrededor de 0.6-0.8/1000.

2.5.2. Metodología

El test consiste en valorar **5 parámetros biofísicos fetales durante 30 minutos**, considerándose como normal en cada uno de ellos según lo especificado:

-RCTG: patrón reactivo.

-Movimientos respiratorios: ≥ 1 episodio con una duración de $> 30''$.

-Movimientos fetales: ≥ 3 movimientos de las extremidades o del tronco.

-Tono fetal: ≥ 1 episodio de extensión activa y flexión de las manos, extremidades o el tronco.

-Líquido amniótico: MCV 2-8 o ILA $> 5-25$.

La normalidad en cada uno de los parámetros suma 2 puntos, en total hasta 10. Si no se incluye el RCTG, la puntuación total será de 8. Clásicamente se ha propuesto que ante la normalidad en los parámetros ecográficos se podría obviar la realización del RCTG, aunque este podría ser el único método para identificar aquellos fetos con riesgo de accidentes de cordón²⁸.

2.5.3. Interpretación y manejo clínico

-La alteración de todos, a excepción de la cantidad del LA, sucede ante **episodios agudos de hipoxia**, siendo la reactividad en el RCTG el primer parámetro que se altera, seguido de los movimientos respiratorios, movimientos fetales y finalmente del tono fetal²⁹. La desaparición de cada uno de los parámetros se ha relacionado con diferentes niveles de acidemia ($\text{pH} < 7.2$:

desaparición de movimientos respiratorios y de la reactividad en RCTG; pH < 7.10: desaparición del tono).

-La **hipoxia crónica** se detecta generalmente ante una disminución de la cantidad de LA³⁰.

Aparte de la puntuación total obtenida, resulta interesante tener en consideración cuáles de las variables son las que se encuentran alteradas. Por ejemplo, un 6/8 en el que el valor alterado es la cantidad de LA o una alteración en la reactividad en el RCTG es diferente comparado con si el parámetro alterado es una ausencia de movimientos fetales, tono fetal o movimientos respiratorios. La alteración de estos tres últimos parámetros con normalidad en el RCTG y en la cantidad del LA podría corresponder a un período de sueño fetal²⁸.

Aunque no se dispone de estudios de elevada calidad metodológica que evalúen cuál es la mejor conducta a seguir ante los diferentes resultados del PBF, en la Tabla III se presenta una propuesta³¹.

Tabla III: Interpretación puntuación obtenida y propuesta de manejo.

Score	Interpretación	%*	Manejo
10/10 8/8 (RCTG no realizado) 8/10 (LA normal)	Normal	1/1000	No intervención
8/10 (LA disminuido)	Sospechar causas de oligoamnios	89/1000	Según edad gestacional: considerar finalización
6/10 (LA normal)	Sospechar hipoxia	variable	Repetir en 24h
6/10 (LA disminuido)	Posible hipoxia	89/1000	Si ≥ 37 s o madurez pulmonar: finalizar; si no repetir 4-6h
4/10	Alta sospecha de hipoxia	91/1000	Finalización por criterio fetal
2/10	Muy alta sospecha de hipoxia	125/1000	Finalización por criterio fetal
0/10	Asfixia	600/1000	Finalización por criterio fetal

*% complicaciones perinatales durante primera semana después del test, adaptado de Manning FA, 1995

2.6. Perfil biofísico modificado (PBF m)

En un intento de conservar los objetivos básicos del perfil biofísico pero cuya realización fuera **más rápida**, se diseñó el PBF m. En él se incluye el RCTG (evaluación situación aguda) junto a la evaluación de LA (situación crónica).

El resultado es considerado normal si el test no estresante presenta un patrón reactivo y el ILA es >5 .

El porcentaje de falsos negativos es del 0.8/1000, similar al test estresante y al perfil biofísico completo. Sin embargo, presenta una alta tasa de falsos positivos (cercana al 60 %) y necesita por tanto de pruebas de respaldo, como un perfil biofísico completo³².

2.7. Evaluación del crecimiento fetal

Las anomalías en el crecimiento fetal se relacionan con un aumento de la morbilidad perinatal³³, especialmente las deficiencias en el crecimiento fetal (RCIU), por lo que gran parte de la atención prenatal irá dirigida a detectar la RCIU.

2.7.1. Altura uterina

-La medida obtenida debe ser localizada en una tabla de altura uterina/edad gestacional³⁴; de esta forma obtendremos indirectamente una estimación del tamaño fetal y su progresión en cada control prenatal. Se recomienda realizar esta valoración a partir de las 24 semanas de gestación³⁵.

-Presenta un bajo rendimiento diagnóstico (sensibilidad 56 %, especificidad de 91 %, valor predictivo positivo de 80 % y valor predictivo negativo de 77 %)³⁶. Esta sensibilidad puede mejorar si la altura uterina la realiza el mismo observador (sensibilidad del 86 %)³⁷.

2.7.2. Peso fetal estimado mediante ecografía

La estimación ecográfica del peso fetal ha demostrado mejorar los resultados en pacientes de riesgo al diagnosticar de forma precoz estadios iniciales de RCIU, considerada la causa más frecuente de mortalidad perinatal en países desarrollados.

2.7.2.1. Indicaciones

Se recomienda evaluar el crecimiento fetal cada 3-4 semanas, con un mínimo de 15 días para objetivar diferencias significativas. Varios estudios han concluido que la evaluación ecográfica del peso fetal es mejor que la estimación del mismo mediante la medida de la altura uterina, por lo que será la técnica de elección ante la sospecha de RCIU⁵, así como también ante la sospecha de fetos

con crecimiento excesivo (peso fetal estimado > p90) o de macrosomía fetal (>4500 g).

2.7.2.2. Metodología

La estimación ecográfica del peso fetal (PFE) se realizará según el algoritmo que incluye el diámetro biparietal, perímetro cefálico, perímetro abdominal y longitud del fémur. Estas medidas se tomarán en cortes estandarizados (ISUOG Guidelines, 2010) y con ellas se estimará el peso fetal mediante la utilización de la fórmula matemática de Hadlock³⁸. Esta fórmula cuenta con un margen de error del 15-20 % en la estimación del verdadero peso fetal³⁹.

Si los perímetros cefálicos no son valorables se usará el algoritmo alternativo con LF y PA⁴⁰. Una vez obtenido el PFE, se calculará el percentil de crecimiento según la edad gestacional y el sexo (calculadora gestacional disponible en: <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>).

2.7.2.3. Interpretación y manejo clínico

Ante una anormalidad en el percentil de crecimiento, se remite al lector al capítulo de RCIU de este libro, donde se detallan todos estos aspectos.

2.8. Estudio Doppler

Mediante el estudio Doppler se puede **evaluar la hemodinámica fetal así como la perfusión placentaria**, con la idea de descubrir precozmente signos de disfunción placentaria. El efecto Doppler es el aparente cambio de frecuencia de una onda producida por el movimiento relativo de la fuente (flujo sanguíneo) respecto a su observador (sonda ecográfica). Los objetos en movimiento producen

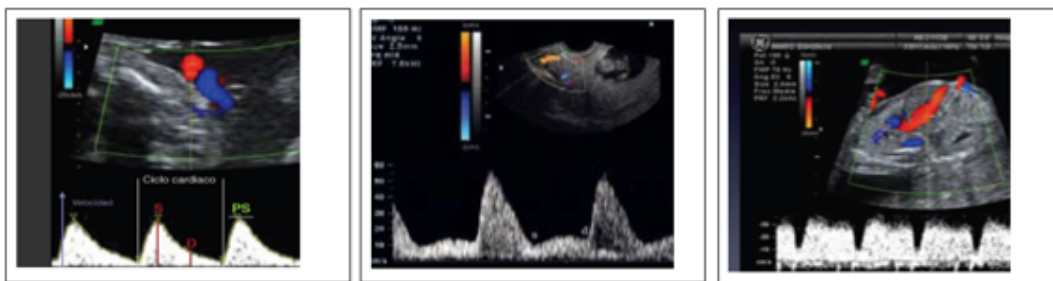
modificaciones en la onda que capta la sonda y este cambio se puede mostrar como una onda o color. (Figura 2: Donde T1-T2 = Frecuencia Doppler; Figura 3: Onda color)

Figura 2: Efecto Doppler. Exploración Doppler del corazón y vasos fetales.



El flujo identificado a nivel de las arterias umbilicales (AU) y a nivel de las arterias uterinas (AUt) refleja la resistencia vascular a nivel placentario. Las velocidades de flujo diastólico bajas en ambas arterias suelen deberse a aumentos de las resistencias placentarias. Por el contrario, los cambios en el flujo de los vasos fetales son expresión de fenómenos adaptativos a la hipoxemia, con un aumento a nivel del flujo diastólico a nivel de la arteria cerebral media (ACM). Otros vasos tributarios de evaluación Doppler es a nivel del ductus venoso fetal (DV). (Figura 3)

Figura 3: Onda color obtenida a nivel de los vasos fetales más estudiados en la evaluación de la insuficiencia placentaria: A. Arteria umbilical fetal. B. Arteria uterina. C. Ductus venoso.



2.8.1. Indicaciones y manejo clínico

- El estudio Doppler a nivel de los vasos fetales (AU, ACM y DV) como método de vigilancia anteparto no tiene impacto importante sobre la morbilidad o mortalidad en gestaciones de bajo riesgo⁴¹. No obstante, tiene un papel muy importante en la **monitorización anteparto en gestantes con un riesgo incrementado de hipoxemia fetal**, como en la RCIU, así como también en procesos capaces de producir restricciones crónicas de la función placentaria (hipertensión materna, lupus eritematoso, síndrome antifosfolípido, diabetes pregestacional, vasculopatías, etc.). El estudio Doppler de la AU ha mostrado disminuir la mortalidad perinatal en un 29 % (RR 0.71, IC 95 %: 0.52 a 0.98) en embarazos de alto riesgo^{42,43}, por lo que la estrategia a aplicar en el control del bienestar fetal en el contexto de un RCIU debe incluir la evaluación Doppler.

- El estudio Doppler de la arteria uterina (AUt) tiene como objetivo identificar el flujo sanguíneo placentario anormal. Varios estudios han evaluado el papel de la AUt tanto en el segundo como en el tercer trimestre como marcador de muerte fetal intraútero de origen placentario. Estos datos muestran cómo la sensibilidad es superior sobre todo en la predicción de éxitus fetales precoces y en pacientes de riesgo, mientras que la sensibilidad es baja y con resultados heterogéneos entre los diferentes estudios en población de bajo riesgo⁴⁴, por lo que hoy en día no está estandarizada su realización en población no seleccionada⁴⁵. Por otro lado, estudios recientes apuntan cómo la capacidad predictiva de la evaluación Doppler de la AUt puede mejorar si, aparte del estudio Doppler, se asocian además determinados marcadores bioquímicos como el factor de crecimiento placentario (PIGF) medido a las 19-24 semanas de gestación⁴⁶.

2.9. Percepción materna de los movimientos fetales

La ausencia o alteración del patrón normal de movimientos fetales se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones perinatales (RCIU, parto prematuro, malformaciones fetales y éxitus fetal), incluso en población de bajo riesgo⁴⁷⁻⁴⁹.

Se estima que hasta un 25 % de gestantes a término que consultan por una disminución de los movimientos fetales (DMF) presentan alguna complicación perinatal, y en más de la mitad de los casos de éxitus fetal anteparto este acontece después de episodios de DMF.

La DMF se ha relacionado con una incidencia de muerte fetal anteparto que puede llegar a ser unas 60 veces más frecuente comparada con pacientes gestantes sin DMF⁵⁰.

2.9.1. Estrategia a aplicar e indicaciones

El «contaje diario de los movimientos fetales» se postuló como un test de *screening* indicado a partir de las 24 semanas de gestación⁵¹. Sin embargo, estudios recientes de alta evidencia han observado que dicha estrategia no se asocia a un descenso significativo del número de muertes fetales anteparto⁵², por lo que actualmente guías internacionales desaconsejan su práctica⁵³.

La recomendación actual es la de **informar a toda gestante** sobre qué se considera como movimientos fetales normales e instruir en qué situaciones concretas deberían consultar (**signos de alarma**)^{47,54}. En la Tabla IV se encuentra la información que se facilitará a toda gestante.

Tabla IV: Información a toda gestante (19-23 semanas)

PATRÓN NORMAL DE LOS MOVIMIENTOS FETALES (MF)

- Inicio esperado de percepción de los movimientos: >22s en primigestas y >18s en multigestas (en mujeres obesas hasta las 24s)
- Aparición de todo el abanico de movimientos: 20-22s
- Evolución de los movimientos: máximos alrededor de las 28 semanas. Posteriormente incremento de los episodios de sueño fetal, aunque la intensidad y fuerza de los movimientos aumenta hasta las 40-41 semanas
- Recomendar en pacientes con DMF: dormir sobre decúbito lateral izquierdo —DLI— (ponerse una almohada en la espalda) e insistir en el abandono de alcohol y tabaco
- Posibles factores confusores (tipo de actividad materna y posición, ayuno prolongado, ingesta de fármacos sedantes, ansiedad materna y estrés).

SIGNOS DE ALARMA

- No percepción movimientos fetales > 24 semanas
- Ausencia total de movimientos que dura >2 horas (no esperar más de 24h)
- Disminución en la percepción habitual de los movimientos fetales que dura >12 horas (no esperar más de 24h)
- Si dudas, realizar conteo dirigido y consultar si < 10 movimientos en 2 horas en algún momento del día que en condiciones normales el feto está activo (después comidas + DLI)

PAUTA DE MONITORIZACIÓN ANTENATAL

¿Qué test?

De todos los test disponibles, la combinación de RCTG junto con la evaluación del líquido amniótico (**PFB modificado**) se considera como la estrategia más coste-efectiva en el seguimiento de las gestaciones de alto riesgo.

Uno de los inconvenientes de este test es que presenta una alta tasa de falsos positivos (60 %) y, por lo tanto, ante la anormalidad de este, se recomendaría la realización de otras pruebas, como por ejemplo el **perfil biofísico completo**³².

¿Cuándo iniciar la monitorización antenatal?

Un dilema importante es establecer qué pacientes se beneficiarán de un control antenatal dirigido. Existe evidencia sobre el beneficio de este en mujeres con patología de base o ante determinadas complicaciones obstétricas. (Tabla I)

Sin embargo, hay determinados factores de riesgo, generalmente epidemiológicos, que se asocian con mayor riesgo de muerte fetal, pero para quienes los beneficios de realizar un control antenatal dirigido son inciertos. Estos factores incluyen, por ejemplo, la edad materna avanzada u obesidad sin otras comorbilidades⁵⁵. Existe una considerable variación en la práctica con respecto a las pruebas prenatales en estas mujeres. Actualmente no se dispone de estudios con elevada calidad metodológica sobre los beneficios, los daños y la relación coste-efectividad de este control antenatal dirigido en este subgrupo de pacientes⁵⁶.

De forma global y con la evidencia actual disponible, se recomienda indicar el control antenatal en función del grado de riesgo. Diferenciaremos las gestaciones como de bajo riesgo versus las gestaciones de alto riesgo. Se considerarán como gestaciones de bajo riesgo aquellas en las que no se detecte ningún factor de

riesgo recogido en la Tabla 1, y de alto riesgo aquellas con algún factor de riesgo.

1. En gestaciones de bajo riesgo: se recomendará iniciar un control semanal a partir de la semana 40, al haberse relacionado con un incremento del riesgo de muerte fetal a partir de esta edad gestacional. Se realizará un RCTG no estresante, y ante un patrón sospechoso se propondría la evaluación del líquido amniótico o incluso un perfil biofísico completo. Posteriormente, el control fetal anteparto se intensificará sobre todo a partir de las 41 semanas (ver más adelante).

2. En pacientes de alto riesgo: el inicio se individualizará en función de la historia obstétrica previa, otros factores de riesgo asociados o severidad de la patología². Generalmente, en las gestaciones con determinadas patologías maternas de base o ante determinadas complicaciones obstétricas se iniciará el control antenatal en torno a las 32-34 semanas. No obstante, en situaciones de riesgo muy aumentado, este se podría iniciar ya en la semana 26-28. Para pautas específicas del control recomendado según tipo de patología y complicaciones obstétricas se remite al lector a su capítulo específico. En las gestaciones con factores de riesgo epidemiológico, el inicio del control se individualizará según la situación clínica y presencia o no de otros factores de riesgo añadidos.

¿Con qué periodicidad realizaremos la monitorización antenatal?

En gestaciones de bajo riesgo y si la situación que motivó la realización del control anteparto deja de persistir (por ejemplo, episodio único de disminución de los movimientos fetales en una paciente de bajo riesgo) y el control es normal, el control anteparto no debería repetirse.

En gestaciones de alto riesgo o si la situación clínica persiste, el control anteparto debería irse repitiendo hasta el momento del parto. Generalmente se recomienda realizar controles semanales con RCTG, PBF o PBFm²⁸ hasta el momento del parto. Si se añade la presencia de otros factores de riesgo o si la situación clínica así lo requiere, la frecuencia del control debería realizarse más frecuentemente (2 veces a la semana o incluso diariamente)¹⁸.

FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN

La finalización médica de la gestación es una estrategia potencialmente efectiva para reducir la muerte fetal, aunque esta estrategia tiene varios inconvenientes, siendo el más importante el riesgo de complicaciones derivadas de la prematuridad. Estas complicaciones se reducen de manera significativa cuando el parto sucede a partir de las 39 semanas de gestación, por lo que ante un control antenatal anómalo se debe sopesar el potencial riesgo de muerte fetal anteparto versus las complicaciones derivadas de finalizar una gestación antes de la semana 39.

Tomando esta edad gestacional, actualmente existe la propuesta de finalizar todas las gestaciones a las 39 semanas, independientemente de la existencia o no de factores de riesgo. Esto podría disminuir la morbilidad fetal, así como también la morbilidad materna⁵⁷. Sin embargo, esta estrategia podría conducir a un aumento en el parto por cesárea, así como a un incremento de los costes, etc. La evaluación de este enfoque está siendo actualmente analizado en un ensayo aleatorizado y multicéntrico (ARRIVE).

En referencia a gestaciones de alto riesgo, no existen estudios de elevada calidad metodológica que hayan evaluado en estas de forma específica el momento óptimo de finalizar la gestación. Sin embargo, aun habiendo estas limitaciones, en la gran mayoría de

gestaciones de alto riesgo existe un consenso entre los expertos sobre el momento óptimo de finalización de la gestación en función del factor de riesgo (por ejemplo, finalización electiva de la gestación ante una preeclampsia grave o una rotura prematura de membranas a las 34 semanas de gestación)⁵⁸. En referencia a los factores de riesgo epidemiológico, no existen ni estudios ni recomendaciones específicas acerca del momento óptimo de finalización.

CONTROL ANTENATAL EN SITUACIONES CLÍNICAS FRECUENTES

A continuación, describiremos pautas de actuación en las situaciones clínicas más relevantes. Otras situaciones concretas consideradas de alto riesgo y que, por lo tanto, precisan de una monitorización fetal específica, se desarrollan en los correspondientes capítulos de este libro.

A. Disminución de los movimientos fetales (DMF)

Definición

Entendemos como DMF cualquier cambio del patrón normal en los movimientos fetales que nos manifieste la paciente. (Tabla IV)

Constituye un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencia (5-15 % durante el tercer trimestre de gestación).

Fisiopatología

La correcta adquisición del patrón normal de los movimientos fetales a lo largo de la gestación nos indica un **neurodesarrollo** fetal correcto. Por otra parte, la causa más frecuente de una

alteración en el patrón normal de los movimientos fetales en un feto que los había adquirido de forma adecuada es la **insuficiencia placentaria**.

Control específico del bienestar fetal

Ante la queja de toda gestante con DMF es motivo de estudio, ya que se ha asociado con un aumento en el riesgo de posibles complicaciones perinatales (RCIU, parto prematuro, malformaciones fetales y éxitus fetal), incluso en población de bajo riesgo. Esta asociación es más fuerte sobre todo en aquellas pacientes con episodios repetidos de DMF.

En un estudio retrospectivo, la asociación de DMF con la RCIU al nacer en mujeres que presentan un solo episodio de DMF en comparación con episodios repetidos fue del 9.8 y 44.2 %, respectivamente (odds ratio, 7.3; intervalo de confianza del 95 %, 5.1-10.4; $p < 0.05$)⁵⁹.

Aunque no existe consenso acerca del control prenatal a realizar ante la DMF⁶⁰, se recomienda realizar un control específico dirigido a evaluar tanto el bienestar fetal como intentar esclarecer el motivo de esta DMF.

a. Control específico del bienestar fetal

- RCTG: constituye el primer escalón en la detección de la hipoxia fetal.

- PBF: por su bajo valor predictivo positivo, solamente se usará ante una RCTG no reactivo.

b.- Estudio de la causa de la DMF mediante la realización de una ecografía fetal donde se evaluará

- PFE: la RCIU constituye una de las principales causas de la DMF.
- MCV: el oligoamnios puede ir asociado a una disminución de los movimientos fetales.
- Despistaje de la existencia de algún tipo de malformación fetal.
- Estudio Doppler fetal para descartar anemia fetal o alteración hemodinámica fetal: pico máximo de la velocidad (PSV) de la arteria cerebral media (ACM) y evaluación del índice de pulsatilidad de la ACM (IP ACM/IPAU)⁶¹.

Los resultados de un estudio prospectivo observacional que evaluó esta estrategia observaron que la ecografía fue la técnica con mayor rendimiento diagnóstico, al diagnosticar hasta un 50 % de RCIU a término que no se habían diagnosticado previamente, observándose además un descenso a la mitad del número de muertes fetales anteparto sin incrementar el porcentaje de finalizaciones⁶². Además, con la incorporación de la evaluación del Doppler de la ACM se podrán detectar aquellos casos de hemorragia fetomaterna como causa de DMF⁶³.

Manejo clínico

- Si las pruebas aplicadas salen negativas, se dará el alta a la paciente.
- Si se repite el episodio de DMF⁵⁹ o la DMF se asocia con la presencia de factores de riesgo adicionales —tales como edad materna ≥ 40 años, obesidad con IMC ≥ 30 , raza negra, alteración Doppler (PSV ACM > 1.5 MoM o ICP $< p5$)— o enfermedades concomitantes, se recomendará un control

antenatal seriado con la realización de un PBF modificado y RCTG a las 48-72 horas, y posteriormente cada 1-2 semanas en función de la severidad del caso. En el caso de que hubiera sospecha en el PBF modificado o en el RCTG, se realizará un PBF completo. En función de los resultados obtenidos se actuará según lo explicado para cada uno de los test.

Finalización

-En aquellas pacientes con un episodio único de DMF, con normalidad en todas las pruebas y sin presentar factores de riesgo adicionales, es razonable no inducir el parto, ya que es probable que el riesgo absoluto de muerte fetal sea $<1\%$.

-En aquellas pacientes con un episodio único de DMF, con normalidad en las pruebas pero que presentan factores de riesgo adicionales, parecería razonable plantear la finalización a partir de las 39 semanas de gestación.

-En el subgrupo de pacientes con persistencia de la DMF, aun con normalidad en todas las pruebas, aunque no hay suficiente evidencia al respecto algunos autores recomiendan plantear la finalización de la gestación una vez llegada a término (37 semanas)⁶⁴.

B. Gestación cronológicamente prolongada (GCP)

Definición

Aquella que sobrepasa las 42.0 semanas de duración (294 días), situación que ocurre en un 5-10 % de las gestaciones.

El error en la datación de la gestación comporta frecuentemente un falso diagnóstico GCP, por lo que lo primero que se realizará es datar la gestación según la primera exploración ecográfica disponible (FUR por ecografía). Con esta estrategia se ha demostrado reducir hasta en un 70 % el número de finalizaciones por GCP⁶⁵.

Fisiopatología

La GCP se ha asociado a un incremento en la morbilidad perinatal y de la morbilidad materna^{66,67}. Se ha estimado que llegar a la semana 42 está asociado a un riesgo de hasta 4 veces de muerte fetal anteparto (1 cada 500) y de 3 en muerte neonatal comparado con el parto a término (riesgo de muerte fetal anteparto a las 37 semanas: 1 cada 2000 nacimientos)⁶⁸. Este riesgo, sin embargo, empieza ya a aumentar a partir de la semana 41⁶⁹.

La insuficiencia placentaria podría estar relacionada con los malos resultados de la GCP. Hasta un 11.5 % de las gestaciones de 41 semanas presentan un ILA por debajo de 5⁷⁰, hecho que en un porcentaje no despreciable de los casos va asociado a un RCIU²¹. Otras veces, la única alteración evidenciable es la presencia de una vasodilatación cerebral (<percentil 5 utilizando curvas específicas para gestaciones por encima de la semana 40)⁷¹, habiéndose relacionado de forma concreta con peores resultados neonatales^{72,73}.

Manejo clínico a partir de la semana 41

En términos generales, existen dos opciones:

1. Finalización de la gestación llegadas las 40-41 semanas

La evidencia más reciente indica que la finalización de la gestación a partir de las 41 semanas se asocia a una mejoría en los resultados perinatales al haberse relacionado con una disminución en la morbilidad perinatal (menor incidencia de síndrome de aspiración meconial), sin aumentar el porcentaje de cesáreas⁷⁴. Incluso en gestaciones de muy alto riesgo —como puede ser en pacientes con edad materna avanzada (≥ 40 años) u obesidad (IMC ≥ 30)—, dada la evidencia de que el riesgo empieza a ser significativo incluso antes de la semana 41, se recomendará la finalización de la gestación ≥ 40 semanas.

2. Conducta expectante hasta semana 42

Si después de informar a la paciente acerca de la recomendación general de la finalización electiva de la gestación a las 40-41 semanas, esta prefiere optar por una conducta expectante, se recomendará realizar un control antenatal estrecho en espera del inicio del parto y finalización electiva no más tarde de las 42 semanas de gestación. Se informará de que no se dispone de estudios randomizados que nos hayan demostrado que la monitorización antenatal en la GCP disminuya el porcentaje de complicaciones perinatales, así como tampoco se dispone de estudios con elevada evidencia sobre qué test aplicar ni con qué frecuencia.

Monitorización fetal anteparto en el grupo de conducta expectante

- Durante la conducta expectante se aplicará una monitorización del bienestar fetal cada 48-72 horas desde las 41.0 – 41.3

semanas hasta la 41.5 – 42.1 semanas.

- En cada una de las visitas se ofrecerá el despegamiento de las membranas amnióticas si presentan dilatación suficiente y no presentan contraindicaciones (máximo cada 48 horas)⁷⁵.

- La monitorización fetal incluirá⁷⁶:

- PFE: se realizará en la primera ecografía de control que se realice siempre y cuando la última estimación del peso fetal haya sido en un periodo de tiempo > a los 15 días. Se descartará tanto el RCIU como la macrosomía fetal (>4000g).

- Valoración de la cantidad de líquido amniótico mediante la evaluación de la MVC, realizándose en cada ecografía.

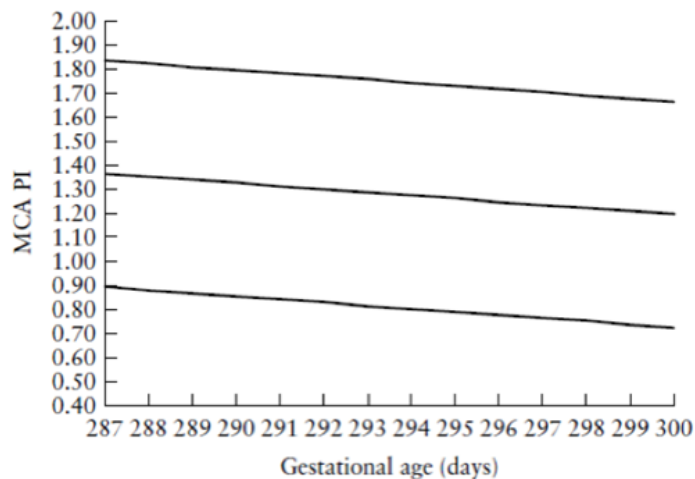
- Evaluación Doppler del índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (IPACM): este ha sido el único parámetro Doppler que ha sido capaz de predecir peores resultados en la GCP (incremento de riesgo de meconio y de menor pO₂ en pH AU en cordón). Esta determinación se realizará en cada ecografía de control. Se considerará anormal un valor correspondiente del IPACM < al percentil 5 según edad gestacional (ver IPACM a partir de las 41 semanas en la Figura 4)⁷¹. El hallazgo de IPACM<p5 no requerirá su confirmación para indicar la finalización de la gestación por este motivo.

- RCTG: constituye el primer escalón en la detección de la hipoxia fetal (elevado VPN).

- Perfil biofísico completo: por su bajo valor predictivo positivo, solamente se usará en el contexto de la GCP como *back-up* de un patrón no reactivo con el resto de pruebas normales⁷⁷.

- Información de los movimientos fetales: si no se ha entregado anteriormente, se entregará la hoja informativa de movimientos fetales.

Figura 4: IPACM a partir de las 41 semanas



•Se planificará la finalización en un periodo de tiempo no superior a las 24 horas ante:

- Cualquier anomalía (a excepción de RCTG no reactivo con PBF normal).
- RCTG que persiste no reactivo a las 12-24 horas, aun habiendo obtenido un PBF de 8/10.
- Percepción de disminución de los movimientos fetales.

C. Antecedentes obstétricos desfavorables (MAO)

Definición

Se entiende como antecedentes obstétricos desfavorables aquellos antecedentes que pueden tener relación con la morbilidad perinatal o materna en la gestación actual. En este capítulo consideraremos como MAO el antecedente de muerte fetal previa (sobre todo la de causa inexplicable), preeclampsia (PE), RCIU y abortos de repetición.

Definiciones:

- Antecedente de muerte fetal previa: muerte fetal anteparto por encima de las 22 semanas o con un peso fetal $\geq 500\text{g}$ (OMS).
- PE: HTA $\geq 140/90$ + proteinuria 24 horas $> 300\text{mg}/24$ horas o IP medio de arterias uterinas $> p\ 95$.
- RCIU: peso neonatal $<$ percentil 10 de crecimiento.
- Abortos de repetición: ≥ 3 abortos previos durante el primer trimestre de la gestación.

¿Cómo afectan estos antecedentes a la nueva gestación?

De forma global, se estima que las pacientes con MAO presentan un riesgo incrementado de recidiva del mismo proceso (riesgo entre 2-10 veces), así como un riesgo entre 2-7 veces de desarrollar alguna de las otras complicaciones (PE, RCIU, abortos o muerte fetal anteparto) en futuras gestaciones. Se ha postulado que, muy probablemente, esta relación cruzada de riesgos nos está reflejando un sustrato común entre las diferentes entidades⁷⁹⁻⁸⁰:

-Sustrato fisiopatológico común (hipótesis placentaria): parte de la premisa de que las diferentes entidades (abortos, PE, RCIU, muerte fetal anteparto) corresponderían a diferentes manifestaciones clínicas del problema placentario manifestadas en diferentes momentos a lo largo de la gestación (primer, segundo, tercer trimestre).

-Sustrato epidemiológico común: varios trabajos han identificado determinadas características epidemiológicas (factores de riesgo) que se encuentran de manera más frecuente en pacientes con una PE, RCIU o muerte fetal. (Tabla I)

Especial mención a la asociación entre el éxitus fetal anteparto de causa desconocida como de RCIU con la edad materna > 35 años, la obesidad y el hábito tabáquico⁸¹.

De forma específica:

- Antecedente de muerte fetal previa de causa inexplicable

Se estima que afecta entre el 0.5-1 % de la población, con un riesgo de 2-10 veces tanto de recurrencia del mismo como de presentar una PE/RCIU/aborto (otros malos antecedentes) en gestaciones siguientes⁸².

De forma global, ante cualquier muerte fetal anteparto debemos realizar una evaluación precisa de cada caso con el objetivo de poder determinar la causa específica de esta muerte, ya que el riesgo de recidiva dependerá de la causa. La utilización de un protocolo exhaustivo de estudio junto con la utilización de las clasificaciones actuales de muerte fetal anteparto (que incluyen el RCIU como causa relevante) ha conseguido disminuir de forma considerable el porcentaje de muertes fetales de origen desconocido (previamente era del 50 %, mientras que series actuales llegan a ser del 15 %)⁸³. El seguimiento posterior de estas pacientes va a depender de la causa del éxitus.

En los casos con causa identificada, el manejo posterior de la nueva gestación se realizará según lo establecido y estandarizado por esa causa. Sin embargo, en los casos de éxitus de causa desconocida, no existen estudios que hayan evaluado cuál debería ser el control prenatal.

- Antecedente de PE o RCIU

Se estima que, de forma global, ambas situaciones pueden llegar a afectar hasta un 10 % de la población, con un riesgo de 2-15

veces de recurrencia del mismo proceso o de alguna de las otras entidades. Este riesgo está directamente relacionado con la edad gestacional en la que apareció el problema: a menor edad gestacional (RCIU <32; PE <37) mayor riesgo de recidiva y mayor riesgo de otros problemas⁸⁴.

- Antecedente de ≥ 3 abortos

La evidencia que se tiene acerca de cómo el antecedente de ≥ 3 abortos afecta a gestaciones futuras es baja, dada la baja calidad metodológica de los diferentes estudios de que se dispone. Aun así, parece que el riesgo de presentar una complicación ante el antecedente de ≥ 3 abortos estaría ligeramente elevado (x2)⁸⁵.

Manejo clínico MAO

Aunque se tiene escasa evidencia de cuál debería ser nuestra conducta, parece que la mejor estrategia estaría basada en:

1.- Estratificación del riesgo en función del riesgo de recurrencia

- Riesgo alto de recurrencia: antecedente de PE/RCIU/muerte fetal anteparto o antecedentes de ≥ 3 abortos previos.
- Riesgo bajo de recurrencia: accidentes funiculares, determinadas malformaciones fetales, etc.
- Valorar, además, la presencia de factores de riesgo añadidos (obesidad, tabaquismo...) que puedan agravar el riesgo de base.

2.- Determinar el control gestacional a realizar en pacientes con alto riesgo de recurrencia:

- Aplicación de **protocolos ya establecidos** (si se dispone de un protocolo específico, por ejemplo, protocolo de PE, RCIU, diabetes, etc.).

- Ante el antecedente de muerte fetal anterior de causa desconocida⁸⁶ se recomendará, en base a la mejor evidencia disponible en el momento, la **siguiente estrategia**:

a).- Control prenatal:

- Aparte de la realización del control gestacional básico y general, se incluirán test específicos para la detección de la insuficiencia placentaria.

1. *Screening* primer trimestre + Doppler arterias uterinas en primer y segundo trimestre.

2. Percepción materna de la DMF; altura uterina; evaluación adicional del peso fetal estimado en 28 semanas.

3. Test dirigidos a la detección de la pérdida de bienestar fetal en fase aguda (RCTG) y en fase crónica (evaluación del LA). Si existen dudas, se realizará un PBF completo.

- Aunque no está bien establecido el momento de iniciar el control del bienestar fetal, la gran mayoría de autores coinciden en iniciarlo a partir de las 32 semanas, con una periodicidad de 2-4 semanas⁸⁷.

b).- Deliberación de la finalización de la gestación: aunque no existe consenso, la gran mayoría de autores recomiendan finalizar la gestación a las 39 semanas de gestación, aunque siempre esta decisión tiene que ser consensuada con la pareja (situación difícil por la elevada ansiedad que presentan)⁸⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanton C, Lawn JE, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *Lancet*. 2006 May 6;367(9521):1487-94.
2. Practice bulletin no. 145: Antepartum Fetal Surveillance. *Obstet Gynecol*. 2014 July;124(1):182-92. American College of Obstetricians and Gynecologists.
3. Scifres CM1, Macones GA. Antenatal testing--benefits and costs. *Semin Perinatol*. 2008 Aug;32(4):318-21.
4. Devoe LD. Antenatal fetal assessment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volume, biophysical profile, and modified biophysical profile--an overview. *Semin Perinatol*. 2008 Aug;32(4):247-52.
5. Haws RA, Yakoob MY, Soomro T, Menezes EV, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: screening and monitoring during pregnancy and labour. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009 May 7;9 Suppl 1:S5.
6. Di Mario S, Say L, Lincetto O. Risk factors for stillbirth in developing countries: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis*. 2007 Jul;34(7 Suppl):S11-21.
7. Smith GC, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet*. 2007 Nov 17;370(9600):1715-25.
8. Nahar S, Mascie-Taylor CG, Begum HA. Maternal anthropometry as a predictor of birth weight. *Public Health Nutr*. 2007 Sep;10(9):965-70.
9. Manning FA. Antepartum fetal testing: a critical appraisal. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Aug;21(4):348-52.
10. Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Dec;177(6):1385-90.
11. Boehm FH, Gabbe SG. Putting it all together. *Clin Obstet Gynecol*. 2002, 45(4):1063-1068.
12. Freeman RK, Anderson G, Dorchester W. A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring. I. Risk of perinatal mortality and morbidity according to antepartum fetal heart rate test results. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:771e7.
13. O'Niel E and Thorp J. Antepartum evaluation of the fetus and fetal wellbeing. *Clin Obstet Gynecol*. 2012; 55(3):722-730.
14. Tan KH, Smyth RM, Wei X. Fetal vibroacoustic stimulation for facilitation of tests of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 7;(12):CD002963.
15. Freeman RK, Anderson G, Dorchester W. A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring. II. Contraction stress test versus nonstress test for primary surveillance. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Aug 1;143(7):778-81.

16. Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Mar;174(3):812-7.

17. Solt I, Divon MY. Fetal surveillance tests. In *The Embryo: Scientific Discovery and Medical Ethics* Edited by: Blazer S, Zimmer EZ. Basel: Karger; 2005:291-308.

18. Liston R, Sawchuck D, Young D. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada; British Columbia Perinatal Health Program. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Sep;29(9 Suppl 4):S3-56.

19. Murray H. Antenatal foetal heart monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:2-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.008. Epub 2016 Oct 21.

20. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Oct 1;150(3):250-4.

21. Locatelli A, Vergani P, Toso L, Verderio M, Pezzullo JC, Ghidini A. Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2004 Jan;269(2):130-3. Epub 2003 Aug 20.

22. Sherer DM, Langer O. Oligohydramnios: use and misuse in clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Nov;18(5):411-9.

23. Magann EF, Doherty DA, Chauhan SP, Busch FW, Mecacci F, Morrison JC. How well do the amniotic fluid index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios? *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jan;190(1):164-9.

24. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006593.

25. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: executive summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *Obstet Gynecol* 2014;123:1070–82. (Level III).

26. Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1581-8.

27. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 26 (1999), pp. 557–577.

28. Oyelese Y, Vintzileos AM. The uses and limitations of the fetal biophysical profile. *Clin Perinatol.* 2011 Mar;38(1):47-64, v-vi.

29. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ. The use and misuse of the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Mar;156(3):527-33.

30.Oz AU, Holub B, Mendilcioglu I, Mari G, Bahado-Singh RO. Renal artery Doppler investigation of the etiology of oligohydramnios in postterm pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002 Oct;100(4):715-8.

31.Manning FA. Dynamic ultrasound-based fetal assessment: the fetal biophysical profile score. *Clin Obstet Gynecol.* 1995 Mar;38(1):26-44.

32.Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jun;170(6):1672-6.

33.Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, Reddy UM, Parker CB, Pinar H, Silver RM, Dudley DJ, Stoll BJ, Saade GR, Koch MA, Rowland Hogue CJ, Varner MW, Conway DL, Coustan D, Goldenberg RL; Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. *PLoS Med.* 2014 Apr 22;11(4):e1001633.

34.Meler E, Peralta S, Figueras F, Eixarch E, Coll O, Puerto B, Cararach V. Altura uterina: curvas de normalidad y valor diagnóstico para un bajo peso neonatal. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48:480-6. - vol.48 núm 10.

35.National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antenatal Care: Routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2008 Mar. Last modified: November 2014.

36.Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol*, 106 (1999), pp. 309–317.

37.Freire DM, Cecatti JG, Paiva CS. Symphysis-fundal height curve in the diagnosis of fetal growth deviations. *Rev Saude Publica* 2010, 44(6):1031-1038.

38.Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 1;151(3):333-7.

39.Anderson NG, Jolley IJ, Wells JE. Sonographic estimation of fetal weight: comparison of bias, precision and consistency using 12 different formulae. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Aug;30(2):173-9.

40.Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984 Feb;150(2):535-40.

41.Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Aug 4;(8):CD001450.

42.Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23:111–118.

43.Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007529.

44.Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorgiou AT. First- and second trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic

review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122:41–56.

45.Allen RE, Morlando M, Thilaganathan B, Zamora J, Khan KS, Thangaratinam S and Bhide A. Predictive accuracy of second-trimester uterine artery Doppler indices for stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 22–27.

46.Aupont JE, Akolekar R, Illian A, Neonakis S and Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from placental growth factor at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 631–635.

47.Frøen JF, Tveit JV, Saastad E, Bør Dahl PE, Stray-Pedersen B, Heazell AE, Flenady V, Fretts RC. Management of decreased fetal movements. *Semin Perinatol*. 2008 Aug;32(4):307-11. doi: 10.1053/j.semperi.2008.04.015.7.

48.Heazell AE, Frøen JF. Methods of fetal movement counting and the detection of fetal compromise. *J Obstet Gynaecol*. 2008 Feb;28(2):147-54.

49.O'Sullivan O, Stephen G, Martindale E, Heazell AE. Predicting poor perinatal outcome in women who present with decreased fetal movements. *J Obstet Gynaecol*. 2009 Nov;29(8):705-10.

50.Gabbe, SG. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone/Elsevier; Philadelphia, PA:2007.

51.Freda MC, Mikhail M, Mazloom E, Polizzotto R, Damus K, Merkatz I. Fetal movement counting: which method? *MCN Am J Matern Child Nurs*. 1993;18(6):314-21.

52.Grant A, Elbourne D. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet*. 1989 Aug 12;2(8659):345-9.

53.Mangesi L, Hofmeyr GJ. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 1: CD004909.

54.Saastad E, Tveit JV, Flenady V, Stray-Pedersen B, Fretts RC, Bør Dahl PE, Frøen JF. Implementation of uniform information on fetal movement in a Norwegian population reduced delayed reporting of decreased fetal movement and stillbirths in primiparous women - a clinical quality improvement. *BMC Res Notes*. 2010 Jan 4;3(1):2.

55.Ben-David A, Glasser S, Schiff E, Zahav AS, Boyko V, Lerner-Geva L. Pregnancy and Birth Outcomes Among Primiparae at Very Advanced Maternal Age: At What Price? *Matern Child Health J* (2016) 20:833–842.

56.Page JM, Silver RM. Interventions to prevent stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun;22(3):135-145.

57.Smith GC. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):489e96.

58.Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol*. 2011 Aug;118(2 Pt 1):323-33.

59.Scala C, Bhide A, Familiari A, Pagani G, Khalil A, Papageorgiou A, Thilaganathan B. Number of episodes of reduced fetal movement at term: association with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Nov;213(5):678.e1-6.

60.Hofmeyr GJ, Novikova N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;(4):CD009148.

61.Bellussi F, Perolo A, Ghi T, Youssef A, Pilu G, Simonazzi G. Prognosis of Severe Fetomaternal Hemorrhage with Fetal Cerebral Doppler: Case Series and Systematic Review; *Fetal Diagn Ther* 2017;41:1–7.

62.Tveit JV1, Saastad E, Stray-Pedersen B, Børdahl PE, Flenady V, Fretts R, Frøen JF. Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines - a clinical quality improvement. *A BMC Pregnancy Childbirth.* 2009 Jul 22;9:32.

63.Beneventi F, Cavagnoli C, Locatelli E, Bariselli S, Simonetta M, Viarengo G, Perotti C, Spinillo A. Mild-to-moderate foeto-maternal haemorrhage in the third trimester and at term of pregnancy: quantitative determination and clinical-diagnostic evaluation. *Blood Transfus.* 2017 Apr 19:1-5.

64.Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18; (4):CD004945.

65.Neilson J. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998:CD000182.

66.Olesen AW, Westergaard JG, Olsen J. Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: a national register-based study, 1978-1993. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jul;189(1):222-7.

67.Cheng YW. Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:370.e1-370.e7.

68.Crowley P. Post-term pregnancy: induction or surveillance? *Effective Care in Pregnancy and Childbirth.* Oxford: Oxford University Press, 1989:776– 791.

69.Bochner CJ1, Williams J 3rd, Castro L, Medearis A, Hobel CJ, Wade M. The efficacy of starting postterm antenatal testing at 41 weeks as compared with 42 weeks of gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Sep;159(3):550-4.

70.Moore TR. Superiority of the four-quadrant sum over the single-deepest-pocket technique in ultrasonographic identification of abnormal amniotic fluid volumes. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):762-7.

71.Palacio M, Figueras F, Zamora L, Jiménez JM, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Reference ranges for umbilical and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio in prolonged pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Nov;24(6):647-53.

72.Lam H, Leung WC, Lee CP, Lao TT. The use of fetal Doppler cerebroplacental blood flow and amniotic fluid volume measurement in the surveillance of postdated pregnancies. *Acta ObstetGynecol Scand.* 2005;84(9):844-8.

73.Figueras F, Lanna M, Palacio M, Zamora L, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Middle cerebral artery Doppler indices at different sites: prediction of umbilical cord gases in prolonged pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24(5):529-33.

74. Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.

75. Boulvain M, Stan C, Irion O. Despegamiento de membranas para la inducción del trabajo de parto (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2.

76. Crowley P. WITHDRAWN: Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18;(4):CD000170.

77. Johnson JM, Harman CR, Lange IR, Manning FA. Biophysical profile scoring in the management of the postterm pregnancy: an analysis of 307 patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154(2):269-73.

78. Getahun D, Lawrence JM, Fassett MJ, Strickland D, Koebnick C, Chen W, Jacobsen SJ. The association between stillbirth in the first pregnancy and subsequent adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Oct;201(4):378.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.071. Epub 2009 Aug 18.

79. Sharma PP, Salihu HM, Kirby RS. Stillbirth recurrence in a population of relatively low-risk mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 Jul;21 Suppl 1:24-30.

80. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med*. 2004;19;350(8):777-85.

81. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, Coory M, Gordon A, Ellwood D, McIntyre HD, Fretts R, Ezzati M. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1331-40.

82. Brabin P, Culling V, Ellwood D, Erwich JJ, Flenady V, Flynn P, Jennings B, Long N, Millard C, Nguyen D, Ravaldi C, Smith G. The International Stillbirth Alliance: connecting for life. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1313.

83. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005;331:1113e7.

84. Wikström AK, Svensson T, Kieler H, Cnattingius S. Recurrence of placental dysfunction disorders across generations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Nov;205(5):454.e1-8.

85. Jauniaux E, Van Oppenraaij RH, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;22(6):452-7. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283404e44.

86. Robson SJ, Leader LR. Management of subsequent pregnancy after an unexplained stillbirth. *J Perinatol*. 2010;30(5):305-10. Epub 2009, 24.

87. Silver RM. Previous stillbirth, late preterm, and early-term birth. *Semin Perinatol*. 2011;35(5):302-8.

13

FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN

13. FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN. INDUCCIÓN DEL PARTO

M.^a Dolores Gómez Roig

BCNatal | Centro de Medicina Maternofetal y Neonatal de Barcelona. Hospital Sant Joan de Déu - Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La inducción del parto es un procedimiento dirigido a desencadenar contracciones uterinas para conseguir un parto por vía vaginal.

La maduración cervical es un procedimiento dirigido a facilitar el proceso de ablandamiento, borramiento y dilatación del cuello uterino.

La inducción se asocia con un *aumento de complicaciones* en comparación con el trabajo de parto espontáneo, sobre todo en primigestas, por ello siempre que se decide finalizar un embarazo mediante una inducción es necesario:

- Establecer una correcta indicación.
- Evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio (evitar la prematuridad iatrógena).
- Elegir el método más adecuado.

2. GENERALIDADES

2.1. Indicaciones de la inducción del parto

- Complicaciones maternas o fetales.
- Indicación «social» o «geográfica» (razones logísticas, riesgo de parto precipitado, distancia al hospital, razones psicosociales...).

2.2. Riesgos de la inducción

Los riesgos potenciales de la inducción incluyen: aumento del riesgo de parto por cesárea (este riesgo no se demuestra en algunas gestaciones seleccionadas ≥ 39 semanas^{1,2}), hiperdinamia e hipertono con o sin alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal (FCF), aspiración de meconio, rotura uterina, intoxicación hídrica y prolapso de cordón tras la amniorrexia.

El riesgo relativo de rotura uterina se incrementa en la inducción del parto, pero el riesgo absoluto es bajo y la mayoría de los casos ocurren en mujeres con cicatrices uterinas. Se debe tener especial precaución en casos de cesárea anterior (riesgo de rotura uterina del 0.5 % en el parto espontáneo, 1 % con oxitocina y 1.25 % con prostaglandina E2 vaginal) y cuando hay hiperdistensión uterina (embarazo gemelar, polihidramnios, gran multiparidad y macrosomía).

2.3. Contraindicaciones de la inducción

Incluye las contraindicaciones para el parto vaginal. Las más frecuentes en nuestro medio son: más de una cesárea anterior; cesárea anterior no segmentaria; cesárea anterior con incisión en T invertida; miomectomía previa con entrada a la cavidad uterina; antecedente de rotura uterina; situación no cefálica del feto único; placenta previa oclusiva; vasa previa; herpes genital activo; y pérdida de bienestar fetal.

Estas condiciones deberán ser excluidas antes de indicar una inducción.

2.4 Inducción electiva

Una inducción se considera «electiva» cuando no hay ninguna indicación médica que sugiera que los beneficios del parto superan claramente a los riesgos.

Inducción electiva $\geq$ 39 semanas

La inducción del trabajo de parto en mujeres de bajo riesgo a las 39 semanas con embarazos bien datados puede ser una opción razonable. Existen estudios que sugieren que los resultados son al menos tan buenos, si no en algunos casos mejores, que el manejo expectante³.

Las posibles ventajas de la inducción electiva a las 39 semanas son^{4 5 6}: disminución de la tasa de cesáreas, reducción de resultados adversos maternos y neonatales, menor macrosomía, disminución de la mortalidad perinatal, y posibilidad de controlar el momento del parto en casos especiales (mujeres con antecedentes de trabajo de parto rápido o que viven lejos del hospital).

La evidencia demuestra que en mujeres nulíparas o multíparas inducidas electivamente comparadas con mujeres que siguen una evolución espontánea, la inducción electiva no se asocia con un mayor riesgo de cesáreas, independientemente de las condiciones cervicales^{7 8 9}.

La inducción planificada a las 39 + 0 a 39 + 4 semanas¹⁰ disminuye la tasa de cesárea, el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, el riesgo de reanimación neonatal, con una incidencia similar de muerte perinatal o complicaciones neonatales graves. La única consecuencia desfavorable es el aumento de la duración media de la estancia en las unidades de trabajo de parto.

Las recomendaciones, en concordancia con otros grupos^{11 12}, concluyen el poder aceptar la inducción electiva del trabajo de parto

en mujeres nulíparas de bajo riesgo a las 39 semanas de gestación. Esta decisión debe ser compartida con las pacientes y los profesionales especialistas. Un requisito esencial es el disponer de una datación correcta de la gestación.

Antes de las 39 semanas

Se debe evitarse la inducción electiva antes de las 39 + 0 semanas de gestación. El parto entre las 37 + 0 a 38 + 6 semanas se asocia con una mayor morbilidad neonatal y una mayor utilización de la atención médica durante todo el primer año de vida en comparación con nacimiento a las 39 a 40 semanas¹³.

3. MADURACIÓN CERVICAL PREVIA A LA INDUCCIÓN DEL PARTO

El estado del cuello uterino es uno de los factores más importantes para predecir la probabilidad de éxito ante una indicación de inducción. El índice de Bishop es la mejor herramienta disponible para evaluar el estado del cuello uterino, así como el mejor predictor de probabilidad de parto vaginal. (Tabla 1)

Revisiones sistemáticas concluyen que este índice es mejor que el test de la fibronectina fetal (fFN) o la medición ecográfica de la longitud cervical^{14 15 16}.

Si el índice de Bishop es alto, la probabilidad de parto vaginal es similar al trabajo de parto espontáneo. Los umbrales para las puntuaciones altas y bajas varían entre los estudios, pero una puntuación >8 predice una baja tasa de inducción fallida y una puntuación ≤6 generalmente define un cuello uterino desfavorable y, por lo tanto, indicación de maduración cervical previa a la inducción del parto¹⁷. La dilatación es el elemento más importante de la puntuación de Bishop¹⁸.

La hora del día cuando se inicia la inducción no parece ser un factor influyente¹⁹.

También existen factores no cervicales que influyen en la predicción de la probabilidad de éxito de la inducción. La inducción es más probable que tenga éxito en^{20, 21, 22}: embarazos a término; mujeres multíparas independientemente del Bishop; mujeres con membranas rotas; mujeres con parto vaginal previo; mujeres altas y no obesas; mujeres con un bebé <4000 g; y mujeres sin comorbilidades asociadas a insuficiencia placentaria.

3.1. Requisitos para la preinducción del parto/maduración cervical

Antes del inicio de la maduración cervical se deberán evaluar los siguientes requisitos:

- Indicación de la inducción.
- Revisar la historia clínica: edad gestacional (FUR por ecografía), paridad, antecedente de cesárea previa y contraindicaciones de parto vaginal.
- Se debe informar a la paciente y firmar el consentimiento informado según el método de maduración/inducción previsto.
- Valorar la presentación fetal y condiciones obstétricas mediante test de Bishop.
- Evaluación del estado de las membranas amnióticas (íntegras o rotas).
- Evaluación de la pelvis y el tamaño del feto por si existiera sospecha franca de desproporción pelvifetal.
- Registro cardiotocográfico basal previo durante 20-30 minutos para descartar sospecha de pérdida de bienestar fetal y dinámica uterina (DU) regular.

3.2. Métodos de maduración cervical

a) Métodos farmacológicos

Prostaglandinas (PG)

Se trata de sustancias derivadas del ácido araquidónico. Existen dos tipos fundamentales de PG: los derivados de la prostaglandina E2 (PGE2) y los derivados de la prostaglandina E1 (PGE1).

La administración de PG para la maduración cervical puede provocar el inicio del trabajo de parto en aproximadamente el 50 % de las mujeres, y evitar de esta manera la necesidad de oxitocina²³.

Las PG producen cambios histológicos en el tejido conectivo similares a los que se observan al comienzo del trabajo de parto de un embarazo a término (disolución de los haces de colágeno y aumento del contenido hídrico de la submucosa).

Las complicaciones y efectos adversos de las PG son los siguientes:

- *Frecuentes* ($>1/100$, $<1/10$): alteraciones FCF, hipertensión uterina, taquisistolia, hiperestimulación uterina, hipotensión o taquicardia.
- *Poco frecuentes* ($>1/1000$, $<1/100$): náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de bienestar fetal secundaria a hiperestimulación uterina.
- *Raros* ($>1/10.000$, $<1/1000$): coagulación intravascular diseminada, rotura uterina.

No deben utilizarse prostaglandinas si:

- Trabajo de parto instaurado.
- Administración simultánea de oxitocina.
- Multiparidad (4 o más partos a término).

- Contraindicación parto vaginal.
- Antecedentes de hipersensibilidad a las PG o a alguno de los excipientes.
- Cardiopatía moderada-grave (estenosis mitral o aórtica, tetralogía Fallot, lesiones cianosantes, IAM previo, prótesis valvular mecánica, TGA tras switch atrial, TGA corregida, coartación de aorta, síndrome de Marfan, circulación Fontan IC III-IV e hipertensión pulmonar).

Hay que tener especial precaución en caso de: hemorragia uterina de causa desconocida; glaucoma; asma (a pesar de que la PG E2 es un broncodilatador); patología pulmonar, renal o hepática grave; epilepsia; cesárea anterior; embarazo múltiple; macrosomía o polihidramnios.

Prostaglandina E2 de liberación controlada de inserción vaginal (dinoprostona) de 10 mg

Consta de una base de polímero que contiene 10 mg de dinoprostona con una cadena de recuperación de poliéster que se coloca en el fondo de saco posterior de la vagina sin necesidad de espéculo.

Las prostaglandinas PGE2 han demostrado acortar el intervalo inducción-parto ya que producen una mejoría significativa del test de Bishop sin incrementar la tasa de cesáreas²⁴.

Se conserva en el congelador y produce una liberación vaginal controlada y constante a una velocidad de 0.3 mg/h durante 12-24 horas en mujeres con bolsa íntegra, mientras que la liberación en mujeres con rotura prematura de membranas es algo más alta (0.4 mg/h) y más variable.

La ventaja más importante es que se puede retirar fácilmente ante cualquier complicación en la madre o en el feto (hiperdinamia o pérdida del bienestar fetal). Hasta en un 4.4 % de las maduraciones

cervicales con PGE2 se puede producir una hiperestimulación uterina con cambios en la FCF^{25, 26}.

- Antes de la administración se deberán valorar las características del cérvix (Bishop), así como realizar una monitorización de la actividad uterina, la FCF, durante al menos 20-30 minutos.
- Después de su administración se monitorizará la FCF y la dinámica uterina (DU) durante 1-2 horas. Después se pueden realizar monitorizaciones en ventanas de 30-60 minutos cada 8 horas hasta que se inicie una DU regular. Si se establece DU regular, la monitorización FCF/ DU debe ser continua.
- La ventaja más importante es que se puede retirar fácilmente ante cualquier complicación en la madre o en el feto (hiperdinamia o pérdida del bienestar fetal).
- Si no hay complicación, se debe retirar cuando se ha completado la maduración cervical (test de Bishop igual o mayor de 6) o si han transcurrido 12-24 horas desde su colocación.
- Se extraerá el dispositivo vaginal de PGE2 en caso de que se produzca: DU de parto, hiperestimulación uterina o hipertonía, sospecha de pérdida de bienestar fetal o evidencia en la madre de efectos sistémicos adversos.
- La administración simultánea de oxitocina y otros fármacos que estimulen las contracciones uterinas está contraindicada.
- No se recomienda el empleo de una segunda dosis.
- Se debe esperar 30 minutos desde su retirada antes de utilizar oxitocina.

PGE1 (misoprostol)

El misoprostol administrado por vía oral (50 mcg/4h) ha demostrado ser tan eficaz como la dinoprostona (PGE2) para inducir el parto. Las tasas de hiperestimulación uterina en las mujeres inducidas con esta prostaglandina pueden llegar a un 4-12 %²⁷.

En comparación con la prostaglandina E2 vaginal, la prostaglandina E2 intracervical y la oxitocina, el misoprostol por vía vaginal se asocia con un menor uso de analgesia epidural y con mayores posibilidades de lograr un parto vaginal dentro de las 24 horas.

En comparación con la prostaglandina E2 vaginal o intracervical, la posterior estimulación con oxitocina y las aguas teñidas son menos frecuentes con misoprostol²⁸.

El misoprostol administrado por vía vaginal a dosis >25 mcg/4h ha demostrado ser más eficaz que los métodos convencionales de inducción del parto, pero con más riesgo de hiperestimulación uterina. Dosis más bajas de misoprostol vaginal fueron similares a los métodos convencionales en cuanto a eficacia y los riesgos. Actualmente existe consenso en que la mejor vía de administración del misoprostol para la maduración cervical es la oral²⁹.

No se recomienda la utilización de misoprostol si existe el antecedente de una cesárea previa (riesgo de rotura uterina), tampoco en casos de trastornos hipertensivos del embarazo, ni en gestaciones inferiores a 34 semanas.

Contraindicaciones relativas: macrosomía, polihidramnios, multiparidad (>4).

Dosis: la eficacia por vía oral (dosis de 50 mcg) es similar a la vía vaginal (25 mcg/4h) y tiene tasas más bajas de hiperestimulación. Se recomiendan un mínimo de 3 dosis. El beneficio de la administración de una 4.^a dosis es marginal y debería valorarse según criterios clínicos. La frecuencia de administración no debe ser superior a 3-6 horas. La dosis recomendada es de 50 microgramos vía oral a intervalos de 4 horas^{30 31 32 33}.

- Antes de su administración se valorarán las características del cérvix y se monitorizará la actividad uterina y la FCF durante al menos 20-30 minutos.

- Si se establece DU regular, la monitorización FCF/ DU debe ser continua.
- Se debe interrumpir su administración en caso de que se produzca: DU de parto, hiperestimulación uterina o hipertensión, sospecha de pérdida de bienestar fetal o evidencia en la madre de efectos sistémicos adversos tales como náuseas, vómitos, hipotensión o taquicardia.
- Si se produce amniorrexis espontánea, valorar las condiciones cervicales y la DU antes de una nueva administración.
- La administración simultánea de oxitocina y otros fármacos que estimulen las contracciones uterinas está contraindicada. El intervalo entre la última dosis de misoprostol y el inicio de oxitocina se recomienda que sea mínimo de 4 horas.

Actuación ante actividad uterina excesiva durante el proceso de maduración cervical

Puede ocurrir que durante el proceso de maduración cervical se produzca una actividad uterina excesiva.

- *Taquisistolia*: más de cinco contracciones en 10 minutos.
- *Hipertonía*: contracción uterina mantenida más de 2 minutos, sin producirse la relajación completa.
- *Hiperestimulación*: actividad excesiva del útero con alteraciones en la FCF.

Cuando se produce una actividad uterina excesiva, especialmente si se asocia a un registro cardiotocográfico atípico o anormal, se deberán realizar las siguientes medidas:

- Si se está utilizando un dispositivo de liberación controlada de PG, este debe retirarse inmediatamente.
- Medidas de reanimación:
 - Evaluar las constantes maternas.

- Decúbito lateral derecho o izquierdo.
- Determinación de glucemia en pacientes diabéticas o si ayuno prolongado (> 8 horas).
- Si fiebre materna ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) administrar antitérmicos (paracetamol 1g ev).
- Si hipotensión —disminución de la presión arterial sistólica (PAS) del 20 % respecto a la basal o PAS <90 mmHg— o sospecha de hipovolemia (dieta absoluta, déficit sueroterapia, vómitos o bloqueo simpático) habrá que administrar cristaloides ev + / - efedrina.
- La oxigenoterapia solo será valorada en pacientes con criterios de hipoxemia.
- Si ayuno prolongado o glicemia capilar <60 mg, administrar suero glucosado al 5 %.
- Evaluar si existe hipertonía (1 contracción de más de 2 minutos de duración) o polisistolia (> 5 contracciones en 10 minutos). En estos casos, considerar parar / reducir la perfusión de oxitocina o administrar betamiméticos (ritodrina ev 60 ml / h = 200 mcg / min).
- Realizar una exploración vaginal para descartar prolapso de cordón, determinar la dilatación rápida del cuello uterino o el descenso de la cabeza fetal.

Actuación clínica ante maduración cervical que resulta fallida

Si el cérvix uterino sigue siendo desfavorable (Bishop<6) después de completar la pauta de maduración cervical, se deberá revisar individualmente la situación clínica para valorar las diferentes alternativas: proseguir con la inducción o finalización mediante cesárea. (Figura 1)

Se informa a la mujer de las posibilidades de éxito y se actúa según preferencias. En ausencia de las situaciones descritas en la

Figura 1, se iniciará inducción con oxitocina (probabilidad de parto vaginal del 50 %).

b) Métodos no farmacológicos

El despegar las membranas es un método ampliamente utilizado, pero a menudo indocumentado. Consiste en introducir el dedo del examinador más allá del orificio cervical interno y luego girar el dedo circunferencialmente a lo largo del segmento uterino inferior para separar las membranas fetales. Esta práctica no se recomienda como práctica habitual, ya que no está demostrado que mejore los resultados maternos o neonatales. A pesar de esto, comparada con una conducta expectante en gestaciones a término (≥ 39 semanas) sí acorta el intervalo de tiempo de inicio de parto espontáneo y reduce la necesidad de inducción formal.

La colonización de estreptococo grupo B agalactiae (EGB) no es una contraindicación para el despegamiento de membranas, ya que no hay evidencia directa de daño, pero dada la escasez de datos de seguridad para el procedimiento en gestantes portadoras, se deben ponderar cuidadosamente los riesgos potenciales y los beneficios antes de realizar el procedimiento^{34, 35}.

Los dilatadores de laminaria naturales y sintéticos también son una opción no farmacológica. Estos dilatadores están diseñados para absorber la humedad y así expandirse gradualmente dentro del canal cervical. Además, la interrupción de la interfaz entre las membranas fetales y la decidua puede conducir a la liberación de prostaglandinas, con los consiguientes cambios en el tejido cervical más allá del estiramiento mecánico pasivo proporcionado por el propio dilatador.

Estos dilatadores son tan seguros y eficaces como otros agentes de maduración cervical^{36, 37}. Por lo general, las laminarias se extraen de 12 a 24 horas después de la colocación, mientras que los dilatadores sintéticos se pueden extraer antes, después de 6 a 8

horas. No hay evidencia en la que basar una recomendación que favorezca su uso respecto a otros dilatadores de presión mecánica.

La estimulación del seno/pezón produce contracciones uterinas y se ha utilizado para inducir el parto. Los autores advierten que ni la eficacia ni la seguridad de la estimulación mamaria se han evaluado adecuadamente³⁸.

Existe una escasez de datos sobre la seguridad o eficacia de glucocorticoides, aceite de ricino, hialuronidasa, mononitrato

de isosorbida, acupuntura, aceite de onagra, preparaciones a base de hierbas o relaciones sexuales para la inducción del parto^{39 40 41}.

Los mecanismos de acción de los métodos aceptados no farmacológicos para la maduración cervical consisten en la dilatación del cuello uterino a través de la presión mecánica y el aumento de la producción de prostaglandinas (PG).

Existen diferentes dispositivos: doble balón cervical, balón cervical único y la sonda de Foley. La sonda de Foley es una **alternativa para la maduración cervical** y ha demostrado tener una eficacia similar a las PG^{42 43 44 45}.

Una revisión reciente concluye que, en pacientes con un cérvix desfavorable, la colocación del catéter de Foley antes de la oxitocina reduce significativamente la duración del trabajo de parto. La colocación del catéter implica un menor riesgo de cesárea. Cuando la sonda de Foley se compara con el gel de PGE2, la mayoría de los estudios no han encontrado ninguna diferencia en la duración de la inducción o la tasa de cesárea⁴⁶. Sin embargo, el uso de prostaglandinas (intravaginales intracervical, o misoprostol) se asocia con un mayor riesgo de taquisistolia, con o sin cambios en la FCF, en comparación con el catéter de Foley⁴⁷. En comparación con la oxitocina, en las mujeres con cuello desfavorable los métodos mecánicos reducen el riesgo de cesárea.

Si comparamos el catéter de Foley transcervical con el misoprostol, ha demostrado una eficacia similar en conseguir un parto vaginal y no parece haber tampoco diferencias significativas en cuanto el tiempo medio hasta el parto.

Las ventajas de la utilización de métodos mecánicos residen en la confortabilidad de la paciente, porque pueden utilizarse en régimen ambulatorio⁴⁸, la potencial reversibilidad y, sobre todo, la reducción de efectos secundarios (hiperestimulación uterina). El catéter de Foley ofrece la mejor combinación de seguridad y comodidad de la paciente⁴⁹ y, por otro lado, no parece incrementar el riesgo de corioamnionitis.

No existen contraindicaciones absolutas para los métodos mecánicos de maduración cervical en mujeres que son candidatas para trabajo de parto y parto vaginal. La colonización por estreptococos del grupo B no es una contraindicación para el uso de métodos mecánicos de maduración cervical, y se debe usar quimioprofilaxis estándar⁵⁰.

La técnica de colocación del catéter endocervical es relativamente sencilla. Con la ayuda de un espéculo y una pinza de Pean se coloca la sonda de Foley (calibre 16) a través de canal cervical, sobrepasando el orificio cervical interno. Seguidamente se infla el balón con aproximadamente 30 cc de suero fisiológico y se fija la sonda al muslo de la gestante.

En casos determinados (dilatación cervical mínima, obesidad...) puede resultar de ayuda la utilización de unas pinzas de Pozzi para fijar el labio cervical anterior, una guía rígida colocada a través de la sonda o la utilización de sondas vesicales de silicona.

3.3. Inducción del parto domiciliario

Según los datos disponibles en la literatura hoy en día, la inducción del parto en pacientes ambulatorios parece factible. En

este ámbito se deben seguir protocolos claros que describan: evaluación de la paciente previa al procedimiento; enumerar las contraindicaciones para la maduración ambulatoria, que son más amplias que las de la maduración hospitalaria; e incluir un período de monitorización transitorio después de iniciar la maduración para evaluar las condiciones cervicales y obstétricas que impedirían el alta de la paciente a casa. Los métodos mecánicos de dilatación cervical son preferibles al ofrecer menor tasas de hiperestimulación uterina. A pesar de ello, todavía no hay datos suficientes sobre cuáles son las intervenciones más eficaces y seguras^{51, 52}.

4. INDUCCIÓN DEL PARTO

El objetivo de la inducción es conseguir contracciones cada 2-3 minutos, con una duración entre 60-90 segundos y una intensidad de 50-60 mmHg, sin elevar el tono uterino por encima de los 20 mm Hg.

4.1. Métodos de inducción del parto

a) Amniotomía

La amniotomía sola puede ser un método eficaz para la inducción del parto, pero solo puede realizarse en mujeres con cuellos parcialmente dilatados. Para reducir el riesgo de prolapso de cordón, el médico debe asegurarse de que el vértice fetal apoya en el cuello del útero. Se debe controlar la frecuencia cardíaca fetal antes y después del procedimiento, y también observar el color del líquido amniótico.

La combinación de la amniotomía más la administración de oxitocina intravenosa es más eficaz que la amniotomía sola⁵³,

aunque no es conocido si la amniotomía más oxitocina es más efectiva que la oxitocina sola⁵⁴. Para lograr un mayor impacto en la duración del parto, la oxitocina se debe iniciar inmediatamente después de la amniotomía y no retardarla⁵⁵.

b) Oxitocina o amniotomía

• Generalidades

- Se debe informar a la paciente de la indicación de inducción y obtener consentimiento informado.

- Se recomienda realizar la amniotomía al inicio de la inducción, excepto cuando la presentación esté muy alta o cuando haya riesgo infeccioso.

- Para minimizar el riesgo de prolapso de cordón con la maniobra se debe evitar desalojar la cabeza fetal de la pelvis (ejerciendo presión fúndica y suprapúbica simultáneamente) y controlar la FCF antes e inmediatamente después del procedimiento.

La oxitocina tiene una semivida plasmática corta, estimada en 3 a 6 minutos⁵⁶.

Los protocolos de dosis bajas se basan en estudios que demuestran que se requieren aproximadamente 40 minutos para que cualquier dosis particular de oxitocina alcance una concentración en estado estacionario y una respuesta contráctil uterina máxima⁵⁷.

Cuando se comparan los regímenes de oxitocina de alta y baja dosis para la inducción del trabajo de parto, la oxitocina en dosis altas reduce el intervalo de inducción al parto en ensayos de alta calidad, pero no disminuye la frecuencia de cesárea comparada con la baja terapia de la dosis⁵⁸. Los regímenes de dosis altas se asocian con una mayor tasa de taquisistolia que los regímenes de dosis bajas, pero las tasas de complicaciones maternas y perinatales son similares en ambos regímenes.

Se recomienda mantener la infusión de oxitocina hasta el momento del parto^{59 60}. No disminuimos o discontinuamos la dosis cuando se alcanza un patrón de trabajo y un progreso deseables, a menos que se indique clínicamente (por ejemplo, anomalías de la frecuencia cardíaca fetal, taquisistolia, trabajo precipitado).

La administración pulsátil de oxitocina intravenosa a intervalos de 6 a 10 minutos también es eficaz y puede simular mejor el trabajo normal que la administración continua de oxitocina⁶¹. Las ventajas de la administración pulsátil incluyen dosis totales significativamente más bajas de oxitocina y menos hiperestimulación. Sin embargo, la administración pulsátil no reduce la tasa de partos vaginales fallidos. El tiempo desde el inicio de la infusión hasta la administración no se acorta, y puede ser más largo que con la administración continua de oxitocina. La administración de oxitocina pulsátil requiere equipo especial y rara vez se utiliza en la obstetricia contemporánea.

- **Monitorización:** antes de administrar oxitocina hay que realizar monitorización externa continua de la FCF y DU. En caso de no conseguir registrar la DU, si existe un progreso inadecuado del parto o riesgo alto de rotura uterina se recomienda la monitorización de DU a través de un catéter interno de presión.

- **Dosificación (Tabla 2)**

Bomba de infusión: la oxitocina se administra por vía intravenosa mediante una bomba de infusión para permitir un control continuo y preciso de la dosis administrada. Sugerimos a los hospitales implementar un protocolo estandarizado para minimizar los errores en la administración de oxitocina, así como las complicaciones de la administración de oxitocina^{62 63}.

- Preparación: 10 UI de oxitocina en un litro de solución salina normal o Ringer lactato o 5 UI en 500ml solución salina normal o Ringer lactato. Concentración final de 10 mU/ml.
- Debe administrarse con una bomba de infusión para permitir una dosificación precisa. Para evitar la administración de bolus inadvertidos se debe conectar a una vía secundaria.

- La dosis de oxitocina debe ajustarse para obtener la actividad uterina adecuada.

La respuesta uterina a la infusión de oxitocina se presenta a los 3-5 minutos y se requieren 20-30 minutos para alcanzar una concentración plasmática estable, motivo por el cual la dosis se puede aumentar tras este intervalo. La respuesta depende mucho de la sensibilidad miometrial, por lo que se empleará la dosis mínima eficaz con la que se consiga dinámica uterina y una progresión adecuada del parto, con un patrón de frecuencia cardíaca fetal tranquilizador.

- La FCF y la DU deben ser evaluadas y documentadas con cada aumento de la dosis.
- A partir de 48 ml/h (8 mU/min), el incremento de dosis se reducirá a 2-3 mU/min (12-18 ml/h) cada 20 minutos para evitar la aparición de hiperestimulación. Una vez que el trabajo de parto avanza y la intensidad de las contracciones uterinas aumenta, debe disminuirse la velocidad de infusión de oxitocina.
- La dosis máxima será de 30 mU/min (180 ml/h). Si se emplean dosis más elevadas, el incremento debe ser muy prudente y con una estrecha vigilancia de la infusión, siempre con bomba, y con monitorización interna de FCF y dinámica uterina con el fin de evitar una hiperestimulación.
- No debe superarse nunca la dosis máxima de 40 mU/min (240 ml/h).
- Cuando se suspende la oxitocina, la concentración plasmática disminuye rápidamente porque su vida media es de 3-10 minutos.

• **Complicaciones de la inducción con oxitocina**

1. Hiperestimulación uterina:

Ocurre cuando la frecuencia de las contracciones es de una cada 2 minutos o menos y duran más de 60-90 segundos, o bien cuando el tono uterino en reposo supera 20 mm de Hg.

La polisistolia o la hipertoni a pueden causar hipoperfusión uteroplacentaria e hipoxia fetal. También pueden provocar rotura uterina o desprendimiento prematuro de placenta, parto precipitado y hemorragia posparto por atonía uterina.

Las medidas terap euticas para controlar la hiperestimulación son: interrumpir la infusión de oxitocina; colocar a la paciente en decúbito lateral izquierdo y, si persiste, hiperestimulación; administrar ritodrina endovenosa a dosis uteroinhibidora (60 ml/h=200 mcg/min).

2. Rotura uterina:

El primer signo suele ser una alteración de FCF de inicio brusco, desaparición de la DU y p erdida de altura de la presentación.

3. Intoxicación hídrica y otras complicaciones:

La oxitocina tiene propiedades antidiur ticas. Por ello, si se administra en altas dosis (m as de 30 mU/min /180 ml/h) durante periodos prolongados y en soluciones hipotónicas, puede producir una hiponatremia sintomática.

La intoxicación hídrica conduce a hiponatremia, convulsiones, coma, insuficiencia cardiaca e, incluso, la muerte.

Hay que evitar la administración intravenosa rápida de oxitocina sin diluir ya que puede producir efectos cardiovasculares graves (hipotensión).

El uso de oxitocina se ha asociado con un aumento del riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal en algunos estudios, pero no en todos. La hiperbilirrubinemia puede estar relacionada m as con factores relacionados con la inducción (por ejemplo, complicaciones del embarazo pretérmino) que con un efecto directo de la oxitocina.

Aunque se ha difundido una posible asociación entre la inducción con oxitocina y el desarrollo de autismo, no hay evidencia científica y es improbable una asociación. Los hallazgos de un solo estudio epidemiológico sugieren esta asociaci n^{64 65 66}. Sin embargo, el reanálisis de estos datos por otros investigadores que aplican criterios diagnósticos m as apropiados para los trastornos autistas no

encuentra aumento en el riesgo de autismo desde el inicio ni ninguna asociación entre el trabajo inducido y el autismo⁶⁷. No se ha podido demostrar esta asociación cuando se hicieron ajustes para los factores ambientales y genéticos compartidos por los hermanos⁶⁸. Una fortaleza del estudio fue que la comparación de la exposición en los diferentes nacimientos de la misma mujer permitió el control de todos los factores no medidos compartida por los hermanos.

4.2. Distocia por falta de progresión del trabajo de parto

La duración media de la fase latente del parto es significativamente más larga en el trabajo inducido en comparación con el trabajo espontáneo⁶⁹. La duración de la segunda etapa es similar en los trabajos de parto inducidos y espontáneos^{70 71}.

Para poder definir una falta de progresión del trabajo de parto debe cumplirse:

- Haber completado la fase latente e iniciada la fase activa del trabajo de parto (cérvix dilatado 4 cm o más).
- El patrón de contracciones debe ser de 3 contracciones/10 minutos durante 2 horas sin cambios cervicales sin analgesia epidural y 3 horas con analgesia epidural. Si disponemos de un catéter de presión interno para la monitorización de la DU: 200-225 UM (en un periodo de 10 minutos) durante 2 horas sin cambios cervicales sin analgesia epidural y 3 horas con analgesia epidural.

La desensibilización inducida por oxitocina del receptor de oxitocina ha sido demostrada *in vitro*, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo en mujeres que reciben estimulación prolongada con oxitocina^{72 73}. Aunque se ha planteado la hipótesis de que parar la oxitocina si el trabajo de parto no está progresando y luego reiniciar el fármaco varias horas más tarde mejora la contractilidad miometrial, ninguna evidencia clínica apoya

esta teoría. Recomendamos no suspender la oxitocina y reiniciar la infusión con el fin de mejorar la progresión del trabajo.

4.3. Fracaso de inducción

- Consideramos un fracaso de inducción cuando después de 12 horas de inducción, con DU adecuada, no se consigue que la paciente entre en la fase activa del parto.

El tiempo dedicado a la maduración cervical no se incluye al calcular la duración de la inducción o el diagnóstico de la inducción fallida.

5. SITUACIONES ESPECIALES

5.1. Cesárea previa

La inducción del parto en estas pacientes aumenta el riesgo de rotura uterina (1.25 % con prostaglandina E2 vaginal y 1 % con oxitocina) y de cesárea urgente, incrementando el riesgo de mal resultado perinatal. Sin embargo, el parto vaginal después de una cesárea puede evitar las complicaciones a corto y largo plazo asociadas con la repetición de cesárea.

Está contraindicada la inducción del parto vaginal después de cesárea en las pacientes con: dos o más cesáreas previas; incisión clásica o T invertida; miomectomía previa con entrada en cavidad uterina; rotura uterina previa; placenta previa; presentación fetal anómala; o período intergenésico inferior a 6 meses.

Si Bishop <6 se recomienda realizar maduración previa con PGE2 de liberación controlada (dinoprostona).

Si Bishop > 6 se realizará inducción con oxitocina:

- Monitorización externa continua de la FCF y DU (salvo en caso de no conseguir registrar dinámica uterina, anormal progreso del parto o alto riesgo de rotura).
- Iniciar la administración de oxitocina, siempre con bomba de infusión y diluida en suero fisiológico (5 U en 500 ml o 10 U en 1000 ml).
- Dosis de inicio: 1 mU/min. (6 ml/h).
- El aumento de dosis, si fuera necesario: 1-2 mU/min (6-12 ml/h) cada 20 min. Interrumpir la administración de oxitocina si se registra polisistolia o más de 200 UM.

El parto estacionado o prolongado se asocia con un aumento del riesgo de rotura uterina.

La analgesia epidural es el método de elección, ya que no enmascara los síntomas de rotura uterina (registro de frecuencia cardíaca fetal patológica de inicio brusco; desaparición de la dinámica uterina; sangrado vaginal; pérdida de altura de la presentación).

La sospecha de rotura uterina requerirá la realización de cesárea urgente para disminuir la morbilidad materna y fetal.

Durante el periodo expulsivo no es necesaria la instrumentación sistemática ni el examen digital de la cicatriz posparto.

Si en el posparto existe metrorragia o clínica sugestiva de rotura uterina se debe realizar una laparotomía exploradora.

Al menos el 50 % de inducciones en mujeres con cesárea previa tienen éxito, con mayor probabilidad en mujeres con un parto vaginal previo y condiciones cervicales favorables.

En mujeres con cuello uterino favorable, sugerimos la amniotomía y la administración de oxitocina. En mujeres con peores condiciones cervicales, se discuten los riesgos y beneficios de las opciones mecánicas y farmacológicas de la maduración cervical.

No se recomienda usar misoprostol en mujeres con cesáreas previas. Otras prostaglandinas como la dinoprostona pueden ser

consideradas, pero el uso secuencial de prostaglandinas como el misoprostol seguidas de oxitocina puede aumentar el riesgo de ruptura uterina y deben evitarse.

5.2. Gestaciones múltiples

- No existen pautas específicas sobre la inducción del parto en gestaciones múltiples.
- En caso de necesidad de maduración cervical se utilizará como método de elección la dinoprostona, PGE₂ de liberación controlada.
- Si existe antecedente de cesárea previa está contraindicada la maduración cervical con prostaglandinas.

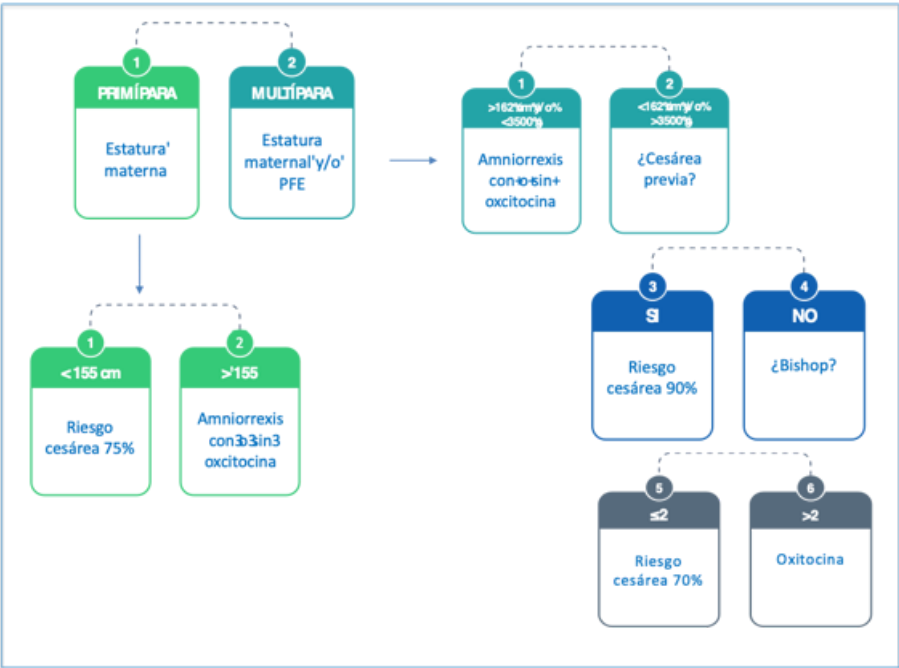
6. PUNTOS CLAVE

- La inducción de un parto se debe indicar cuando continuar con el embarazo se asocia a un riesgo materno o fetal mayor que la intervención de finalizarlo, y no existe contraindicación de parto vaginal.
- Se aconseja evitar la inducción electiva del parto antes de las 39 semanas de gestación. La inducción del trabajo de parto a las 39 semanas, en embarazos bien datados, puede ser opción razonable al no aumentar la tasa de cesárea, disminuir el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, así como el riesgo de reanimación neonatal.
- El índice de Bishop es la mejor herramienta disponible para predecir la probabilidad de una inducción exitosa.
- Debido a que la inducción con oxitocina es menos exitosa cuando se usa en las mujeres con un Bishop bajo, la maduración cervical previa es aconsejable. Las prostaglandinas PGE₂ han

demostrado acortar el intervalo inducción-parto ya que producen una mejoría significativa del test de Bishop sin incrementar la tasa de cesáreas.

- El misoprostol administrado por vía oral (50 mcg/4h) ha demostrado ser tan eficaz como la dinoprostona (PGE₂). Las tasas de hiperestimulación pueden llegar al 4-12 %.
- Las ventajas de la utilización de métodos mecánicos residen en la confortabilidad de la paciente, que pueden utilizarse en régimen ambulatorio, la potencial reversibilidad y, sobre todo, la reducción de efectos secundarios (hiperestimulación uterina).
- En mujeres con cuellos uterinos favorables se aconseja la administración de oxitocina con o sin amniotomía en lugar de la amniotomía sola.
- Se sugiere que los hospitales dispongan de protocolos estandarizados para minimizar los errores de administración de oxitocina, así como sus complicaciones.
- Los regímenes de oxitocina en dosis altas disminuyen el tiempo desde la admisión a la administración vaginal, pero no parecen disminuir la incidencia de parto por cesárea en comparación con la terapia de dosis baja. Los regímenes de dosis altas se asocian con una mayor tasa de taquisistolia que los regímenes de dosis bajas, pero no hay diferencia significativa en los resultados neonatales.
- No existen estándares en la definición de inducción fallida. Es importante dar tiempo suficiente para la maduración y el desarrollo de un modelo de trabajo activo antes de determinar que una inducción ha fallado.
- La inducción del parto en pacientes ambulatorias parece factible. En este ámbito se deben seguir protocolos claros que describan la manera de proceder y monitorizar el curso de la inducción. Por el momento, no hay datos suficientes sobre cuáles son las intervenciones más eficaces y seguras.

Figura 1: Actuación e información ante una maduración cervical fallida



PFE: peso fetal estimado. En ausencia de las situaciones descritas en esta figura, se iniciará inducción con oxitocina (probabilidad de parto vaginal del 50 %).

Tabla 1: Test de Bishop

Puntuación	0	1	2	3
Posición cérvix	posterior	media	centrada	---
Consistencia	dura	media	blanda	---
Longitud	3 cm	2 cm	1 cm	borrado
Borramiento	0-30 %	40-50 %	60-70 %	>70 %
Dilatación	0 cm	1-2 cm	3-4 cm	>4 cm
Plano de Hodge	libre	I-II	III	IV

Tabla 2: Dosificación oxitocina:

Siempre con bomba de infusión y diluida en solución salina balanceada (CINa 0.9 % o S. Ringer Lactato): *5UI en 500 ml o 10 UI en 1000 ml. Concentración 10 mU/min.*

Dosis inicial	Aumento de dosis	Intervalo de dosis	Dosis máxima
1 mU/min (6ml/h)	Doblar dosis hasta conseguir DU eficaz o alcanzar 48 ml/h*	20 minutos	30mU/min (180ml/h)**

*A partir de 48 ml/h (8 mU/min), el incremento de dosis se reducirá a 2-3 mU/min (12-18 ml/h) cada 20 minutos para evitar la aparición de hiperestimulación. Una vez que el trabajo de parto avanza y la intensidad de las contracciones uterinas aumenta, debe disminuirse la velocidad de infusión de oxitocina.

**La dosis máxima será de 30 mU/min (180 ml/h). Si se emplean dosis más elevadas, el incremento debe ser muy prudente y con una estrecha vigilancia de la infusión, siempre con bomba, y con monitorización interna de FCF y dinámica uterina con el fin de evitar una hiperestimulación.

14

CESÁREA ANTERIOR

14. CONTROL GESTACIONAL EN GESTANTES CON CESÁREA ANTERIOR

Isabel Matas, Elena Monterde, Marta López

1. INTRODUCCIÓN

El número de mujeres con un antecedente de cesárea va en aumento. La existencia de una cesárea anterior aumenta el riesgo de anomalías de la implantación y de la placentación; además, es el principal factor de riesgo de rotura uterina en un siguiente embarazo.

En el control gestacional en estas mujeres se recomienda incluir una visita precoz para valorar la localización de la gestación, una valoración rigurosa de la placentación y un asesoramiento sobre la vía del parto. Los riesgos y beneficios del parto vaginal y de la cesárea deben ser valorados, aunque en la mayor parte de casos se puede optar a un parto vaginal. La aplicación de modelos de predicción puede ser útil para valorar la probabilidad de éxito de un parto vaginal. Finalmente, el manejo intraparto debe ser como el de una gestación de alto riesgo.

2. CONTROL GESTACIONAL

2.1. Anamnesis y factores de riesgo

En el control gestacional de una paciente con cesárea anterior es importante que se realice una correcta recogida de los datos epidemiológicos maternos tales como la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la etnia, así como de los antecedentes obstétricos. Se debe incluir la fecha de la cesárea anterior, la edad gestacional, el tipo de cesárea, la indicación de la misma, el resultado perinatal y posibles complicaciones intra o poscesárea, la existencia de un parto vaginal previo y si este es posterior a la cesárea.

2.2. Valoración en primer trimestre: anomalías de la implantación. Gestación ectópica en cicatriz de cesárea

La gestación ectópica en cicatriz de cesárea es una entidad muy poco frecuente (0.4 % de las gestaciones y constituyen el 6 % del total de gestaciones ectópicas en pacientes con antecedente de una cesárea previa), pero que deberá descartarse en la primera valoración ecográfica de la paciente. La gestación ectópica en cicatriz de cesárea presenta una etiopatogenia común con el acretismo placentario, por lo que ante la sospecha ecográfica no deben demorarse el diagnóstico y tratamiento¹.

Diagnóstico ecográfico

En el diagnóstico ecográfico de la gestación ectópica en cicatriz de cesárea nos encontraremos con los siguientes signos²:

- Cavidad uterina y canal endocervical vacíos.
- Visualización de placenta o saco gestacional implantados en cicatriz de histerotomía.
- Ausencia o fina capa (1-3 mm) de miometrio entre el saco gestacional y la vejiga.
- Vascularización aumentada alrededor o en la zona de la cicatriz de cesárea anterior.

A edades gestacionales precoces, entre las 5-10 semanas, la gestación ectópica en cicatriz de cesárea (CSP) puede confundirse con una gestación intrauterina normal de implantación baja (IUP).

En el *screening* ecográfico de primer trimestre (11-13 semanas) es posible detectar pacientes con factores de riesgo para presentar una anomalía de la placentación (placenta acreta). En aquellas pacientes con historia de cirugía uterina (cesárea o miomectomía con entrada en cavidad) y placenta previa o de inserción baja,

realizar una valoración específica a las 12-16 semanas puede ya detectar los casos de alta sospecha de placenta acreta (ver punto 2.3)³.

Tratamiento

Tratamiento médico

El **tratamiento de elección** se considera el tratamiento conservador con dosis múltiple de metotrexato intramuscular (IM) 1 mg/kg peso/día cada 48 horas por 4 dosis asociado a levofolinato cálcico 5 mg vía oral/día cada 48 horas por 4 dosis alternas.

En los casos donde se objeive **embriocardio positivo** se recomienda realizar tratamiento combinado: metotrexato IM con inyección intrasacular de metotrexato (50 mg diluido en 1 mL de suero salino). Esta combinación se asocia a una negativización más temprana de los niveles de β -hCG, la desaparición de la imagen de gestación ectópica más precoz y un menor tiempo de hospitalización. De forma aislada, el tratamiento intramuscular se ha asociado a una tasa de éxito del 56 %, el tratamiento intrasacular del 60 % y la combinación de ambos del 77 %. Previamente a la inyección, se aspirará el contenido del saco.

Tratamiento quirúrgico

En algunos casos se puede considerar la opción quirúrgica. El **legrado aspirativo ecoguiado** puede ser una opción terapéutica en aquellas pacientes con una implantación superficial con: <8 semanas de gestación, grosor miometrial entre vejiga y saco mayor a 2 mm y paciente hemodinámicamente estable. Aun así, debe tenerse en cuenta el riesgo hemorrágico de la intervención.

La **histeroscopia** es una opción terapéutica con una tasa de complicaciones baja que podría considerarse alternativa al legrado

en pacientes con los mismos criterios descritos para el legrado uterino.

La **resección quirúrgica por laparoscopia o laparotomía** es una opción en los casos en los que haya infiltración vesical, así como en caso de sospecha de rotura uterina.

La **histerectomía** está indicada en casos de sangrado incontrolable o no posibilidad de realizar un tratamiento conservador. En los casos de sangrado agudo puede plantearse la embolización selectiva de las arterias uterinas previa a la realización de cualquiera de las opciones terapéuticas no médicas propuestas anteriormente⁴.

Seguimiento

El seguimiento de estas pacientes será clínico, analítico (niveles de BHCG) y ecográfico.

2.3. Valoración en segundo y tercer trimestre: anomalías de la placentación. placenta acreta

En cuanto al acretismo placentario, una *placenta acreta* se define como aquella placenta que se adhiere al miometrio de forma anormal. Su incidencia, que en la actualidad es de 3/1000, ha aumentado en gran parte debido al aumento del número de cesáreas⁵. Su morbilidad asociada está principalmente causada por el elevado riesgo de hemorragia masiva, necesidad de transfusiones, infección intraabdominal y lesión de órganos adyacentes, asociándose a una elevada mortalidad materna de hasta el 7 %.

Se clasifica en función del grado de invasión de la misma sobre el miometrio:

- **Acreta:** las vellosidades coriales se insertan directamente sobre el miometrio (80 %).

- Increta: las vellosidades coriales invaden el miometrio (15 %).
- Percreta: las vellosidades invaden miometrio y serosa o, incluso, órganos adyacentes como la vejiga (5 %).

El principal factor de riesgo es la presencia de una placenta previa insertada sobre la cicatriz de una cesárea previa, ya que el segmento inferior es un área de pobre decidualización (el 88 % de placentas acetas se asocian a una placenta previa). Otras cicatrices uterinas como miomectomías, legrados o extracción manual de placenta también confieren mayor riesgo. Otros factores de riesgo son la edad materna, tabaquismo, raza negra y asiática, multiparidad, gestaciones múltiples y tratamiento de reproducción asistida⁶.

El riesgo de placenta acreta si existe una placenta previa aumenta en función del número de cesáreas previas: 3.3 % en pacientes sin ninguna cesárea previa; 11 % en pacientes con 1 cesárea previa; 40 % en pacientes con 2 cesáreas previas; 61 % en pacientes con 3 cesáreas previas; y 67 % en pacientes con 4 o 5 cesáreas previas.

Si la placenta no es previa, el riesgo de placenta acreta será menor (0.03 % sin el antecedente de cesárea previa, a aproximadamente el 1 % si la paciente tiene 3 o 4 cesáreas previas)⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico clásico del acretismo placentario se realizaba intraparto, cuando aparece como extracción dificultosa o incompleta de la placenta, acompañada o no de hemorragia posparto. En un acretismo parcial se objetiva falta de cotiledones en la revisión de la placenta, y en un acretismo total la imposibilidad total de alumbramiento con ausencia de plano de clivaje entre placenta y miometrio.

En los últimos años se ha desarrollado el diagnóstico anteparto del acretismo placentario gracias a la

ecografía. El diagnóstico ecográfico anteparto del acretismo placentario es posible, permite planificar de forma óptima el manejo intraparto e informar a la paciente de las posibles opciones terapéuticas y complicaciones asociadas. La identificación de factores de riesgo es importante para poder aplicar herramientas diagnósticas que nos seleccionen los casos de alta sospecha de acretismo placentario.

La **ecografía** representa la técnica de elección para el diagnóstico de placenta acreta en segundo y tercer trimestre. Actualmente es posible sospecharlo ya a las 12-16 semanas, identificando a las pacientes con factores de riesgo en el *screening* ecográfico de primer trimestre (antecedente de cirugía uterina y placenta de inserción baja o placenta previa)³. El control ecográfico de una paciente con una cesárea anterior que no presenta factores de riesgo no debe diferir del *screening* ecográfico habitual. No obstante, siempre debe valorarse la localización de la placenta, teniendo en cuenta que la cesárea previa es un factor de riesgo de placenta previa y acretismo placentario.

Los criterios ecográficos propuestos en la literatura, con una sensibilidad del 77-93 % y una especificidad del 71-97 %, son:

- Desaparición o irregularidad del área hipoeoica retroplacentaria.
- Grosor miometrial retroplacentario inferior a 1 mm.
- Lagunas vasculares múltiples con flujo turbulento en eco Doppler.
- Presencia de tejido placentario o vasos en el margen uteroplacentario, en la interfase entre la serosa uterina y la vejiga urinaria, o invadiendo la vejiga urinaria.
- Alteraciones en interfase uterinavesical (interrupción, engrosamiento, aumento de vascularización o cruce de vasos...).
- Extensión placentaria hacia serosa, vejiga urinaria, parametrios u órganos vecinos.

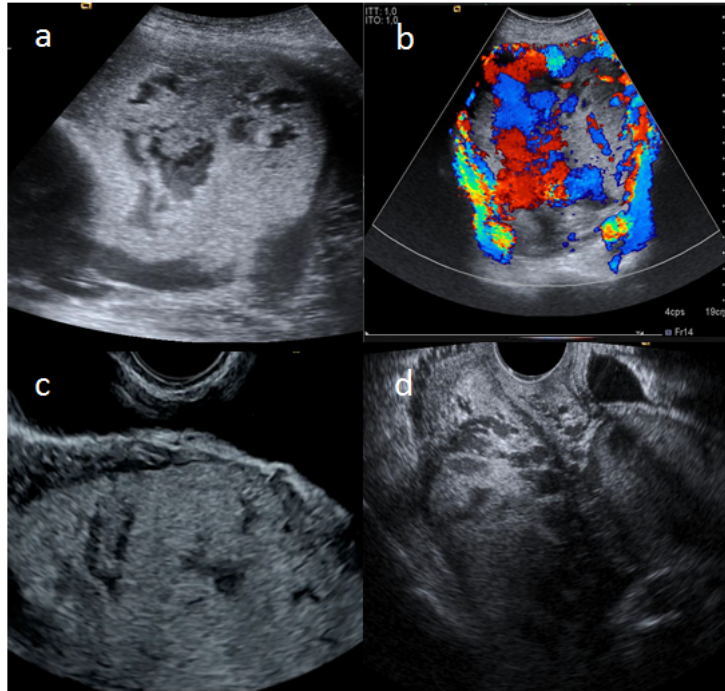


Figura 1: (a y b) Lagunas placentarias hipervascularizadas. (c) Grosor miometrial <1 mm, con pérdida de interfase miometrio-decidual. (d) Protrusión posterior y cervical

El uso de la **resonancia magnética** (RM) puede ser útil en el diagnóstico de placenta acreta. Diversos estudios de la literatura no han mostrado un aumento de la capacidad de detección de placenta acreta respecto a la ecografía, pero ofrece un papel complementario a la ecografía especialmente en pacientes en las que la ecografía no sea concluyente (por ejemplo: IMC materno elevado, placenta posterior), y en pacientes con alta sospecha de placenta percreta, con mala visualización ecográfica, para definir mejor el grado de invasión.

Los signos diagnósticos son:

- Presencia de *placental bulging*, abultamientos placentarios que pueden abombar la superficie uterina e, incluso, invadir estructuras adyacentes.
- Visualización de bandas hipointensas intraplacentarias en secuencias potenciadas en T2, que se extienden desde la

interfase miometrial.

- Heterogenicidad placentaria, principalmente por aumento de la vascularización.
- Disminución del grosor miometrial.
- Zonas focales de pérdida de la línea miometrial (delgada línea hipointensa).

Por último, cabe destacar que el uso de gadolinio por vía endovenosa mejora ostensiblemente la capacidad diagnóstica, ya que permite delinear mejor el margen entre la placenta y el miometrio, pero no se utiliza habitualmente en el embarazo ya que no se considera seguro.

Manejo clínico

Ante la sospecha de un acretismo placentario, se realizará un seguimiento ecográfico estricto para confirmación diagnóstica, valorar el grado de invasión progresivo y óptima planificación de la cirugía.

La vía del parto será la cesárea electiva, según el grado de sospecha y severidad, entre las 34-37 semanas. Dado el elevado riesgo de complicaciones, será necesario realizar una correcta planificación de la cirugía con un equipo multidisciplinar, la cual se ha asociado a una disminución de la morbilidad. Es necesaria la implicación y coordinación de medicina materno-fetal, ginecología con experiencia en cirugía ginecológica compleja u oncológica, anestesiología, neonatología, banco de sangre, urología, angiología y UCI. La pérdida sanguínea media estimada en estas pacientes puede llegar a ser de 3 a 5 litros, por lo que el banco de sangre debe estar preparado para necesidades transfusionales importantes. El tipo de incisión en piel y en útero dependerá principalmente de la localización de la placenta, intentando evitar la placenta al realizar la histerotomía.

Si se trata de un caso de baja sospecha de placenta acreta, puede intentarse extraer la placenta y proseguir con la extracción si

esta se separa con facilidad. Si se trata de un caso de alta sospecha de placenta acreta o la placenta no se separa, se procede a realizar la histerorrafia con la placenta *in situ* y posteriormente:

- Histerectomía: es el tratamiento definitivo pero radical. Suele ser necesaria una histerectomía total ya que es en el segmento donde se inserta la placenta.
- Tratamiento conservador: consiste en dejar la placenta intraútero y no realizar histerectomía en pacientes sin sangrado importante, estables hemodinámicamente y con deseo de preservar la fertilidad. También está indicado en casos de percretismo con invasión de órganos vecinos en los que el tratamiento quirúrgico obligaría a una resección muy extensa. En estos casos, la utilización de fármacos uterotónicos, la colocación de un balón endouterino, la realización de suturas de compresión uterina o de una embolización pueden ser útiles. Con el tratamiento conservador, diversos estudios retrospectivos han descrito tasas de éxito de un 78 % con un 6 % de morbilidad materna severa, siendo la hemorragia y la infección las complicaciones más frecuentes. En estas pacientes se realizará tratamiento antibiótico profiláctico durante 7-10 días. Debemos avisar a la paciente que será preciso un seguimiento largo y que existe un riesgo no despreciable de complicaciones. El seguimiento ambulatorio consistirá en el control clínico-ecográfico y analítico. Se determinarán semanalmente los niveles de BHCG hasta su desaparición o estabilización. La reabsorción espontánea de la placenta se ha descrito en el 75 % de los casos, con una media de unas 13 semanas. El tratamiento conservador puede aplicarse también en caso de acretismo parcial en el que se consigue extraer una parte de la placenta⁸.

3. VÍA DEL PARTO

3.1. Asesoramiento del riesgo

En el control gestacional de la paciente con cesárea anterior debe realizarse un asesoramiento específico sobre la vía del parto (idealmente antes de las 37 semanas). Este debe incluir información sobre los riesgos y beneficios del parto vaginal, sobre las probabilidades de éxito individual y tener en cuenta los riesgos específicos, especialmente en cuanto al riesgo de rotura uterina. La tasa de éxito global del parto vaginal en mujeres con cesárea anterior se sitúa entre el 60 y el 80 %, por lo que es razonable y recomendado por la mayoría de sociedades científicas el intento de parto vaginal en mujeres con cesárea previa⁹⁻¹⁰.

Es la gestante, una vez informada correctamente de los riesgos y de la probabilidad de éxito de un parto vaginal, la que debe tomar una decisión respecto a la vía del parto. En caso de contraindicación o no aceptación de parto vaginal, la cesárea se debería realizar en torno a la semana 39.

Debe informarse a la gestante de los riesgos y beneficios asociados al parto y a una siguiente cesárea (Tabla 1), basados en la evidencia disponible procedente de estudios observacionales¹¹.

Beneficios del parto vaginal	Riesgos del parto vaginal
• Menor morbilidad materna: menor tasa de hemorragia, menor tasa de tromboembolismo, menor tasa de infección, menor periodo de recuperación posparto, menor riesgo de lesiones de otros órganos en futuras cirugías, menor riesgo de placenta previa o acreta en futuras gestaciones... • Menor morbilidad respiratoria neonatal (2-3 %)	• Riesgo de rotura uterina (0.5 %) • Mayor riesgo de parto instrumentado (39 %) • Mayor riesgo de lesiones perineales (5 %)
Beneficios de la cesárea electiva	Riesgos de la cesárea electiva
• Posibilidad de planificación • Posibilidad de esterilización tubárica • Menor mortalidad perinatal	• Riesgo para futuras gestaciones (placenta previa, placenta acreta, cesárea iterativa) • Lesiones intraoperatorias (síndrome adherencial) • Morbilidad respiratoria neonatal (4-5 %)

Tabla 1: Beneficios y riesgos del parto vaginal y la cesárea electiva

Asesoramiento sobre el riesgo de cesárea o probabilidad de éxito de parto vaginal

Como se ha dicho anteriormente, la tasa de éxito global del parto vaginal en cesárea anterior se sitúa entre el 60-80 %. Pero la probabilidad de éxito de parto vaginal difiere de manera considerable en función de características individuales demográficas y obstétricas de la paciente.

Entre los factores que aumentan la probabilidad de éxito de parto vaginal en cesárea anterior destacan: el inicio espontáneo del parto, el antecedente de un parto vaginal previo (especialmente si fue después de la cesárea), o si la indicación de la cesárea no es recurrente (presentación podálica, por ejemplo).

En cambio, los factores que disminuyen la probabilidad de éxito de parto vaginal tras cesárea anterior incluyen la edad materna, el IMC elevado, la necesidad de inducción del parto, el antecedente de cesárea en curso de parto por una indicación recurrente, la gestación de más de 40 semanas, la sospecha de macrosoma, la preeclampsia o la diabetes materna¹².

Por lo tanto, la probabilidad de que una mujer con cesárea anterior consiga un parto vaginal depende de la combinación de factores individuales. Se han desarrollado diferentes modelos de predicción para valorar la probabilidad de éxito de un parto vaginal teniendo en cuenta factores maternos, obstétricos y algunos parámetros ecográficos. El modelo de predicción de Grobman¹³ es el más utilizado y ha sido validado en muchas poblaciones, incluida España¹⁴, e incluye los siguientes parámetros:

- Edad materna
- Etnia
- IMC al inicio del embarazo
- Parto vaginal previo
- Parto vaginal previo tras cesárea

- Indicación de cesárea recurrente (distocia de dilatación o de descenso)

Todos ellos son factores conocidos ya desde el primer trimestre y, en todo caso, se recomienda su aplicación antes de la semana 37. Existen calculadoras gestacionales basadas en este modelo que nos permiten aplicar el modelo de predicción a cada paciente, obteniendo un porcentaje de éxito de parto vaginal.

La decisión sobre la vía del parto debe ser tomada por la mujer, pero la utilización de un modelo de predicción puede favorecer la toma de decisiones.

Existen otros modelos predictivos que incluyen otros parámetros maternos, obstétricos o ecográficos, pero no han demostrado mejorar la capacidad de predicción y pueden ser de más difícil aplicabilidad clínica¹⁵.

Asesoramiento sobre el riesgo de rotura uterina

El riesgo genérico de rotura uterina en una mujer con cesárea anterior se sitúa alrededor del 0.5 %, pero puede variar según diferentes aspectos que deben ser tenidos en cuenta para efectuar un asesoramiento individualizado. Los factores de mayor riesgo de rotura suponen una contraindicación al parto vaginal (ver Tabla 2) y condicionan la indicación de una cesárea electiva¹⁶.

Los principales factores de riesgo asociados a la rotura uterina son:

- Los factores que suponen una contraindicación absoluta al parto vaginal (ver Tabla 2):
 - Antecedente de incisión uterina corporal vertical o histerotomía transversa ampliada en T (riesgo de rotura uterina de 1.6 y 6 %, respectivamente).
 - Antecedente de rotura uterina (riesgo de rotura del 5 %).

- Antecedente de 3 o más cesáreas anteriores.
- Los factores que suponen una contraindicación relativa para el parto vaginal (ver Tabla 2):
 - Antecedente de 2 cesáreas anteriores: el riesgo de rotura uterina en pacientes con 2 cesáreas previas puede aumentar hasta un 1.5 % aproximadamente, aunque algunas series no muestran un riesgo incrementado de rotura uterina respecto a mujeres con una única cesárea. No obstante, la probabilidad de éxito del parto vaginal es menor (60-70 %)¹⁷.
 - El riesgo de rotura uterina en pacientes con periodo entre cesárea y siguiente parto menor a 18 meses puede ser de alrededor del 1.5 %, aunque algunas series no muestran tal incremento¹⁸.

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
• Antecedente de rotura uterina previa • Antecedente de cesárea no segmentaria (incisión uterina corporal o clásica, ampliación en T invertida) • Cirugía uterina previa con entrada en cavidad endometrial • 3 o más cesáreas previas • Otras contraindicaciones para el parto vaginal: placenta previa, acreta, presentación no cefálica...	• 2 cesáreas previas • Periodo entre cesárea y parto inferior a 18 meses

Tabla 2: Contraindicaciones para el parto vaginal

En pacientes con contraindicación relativa al parto vaginal por antecedente de 2 cesáreas anteriores o un periodo intergenésico corto y que deseen un parto vaginal, puede plantearse la opción de realizar una ecografía específica de segmento uterino para valorar el grosor del segmento y del miometrio entre las semanas 34 y 36, y añadir así un parámetro objetivo que pueda ayudar a seleccionar las pacientes con menor o mayor riesgo de rotura uterina¹⁹.

Se puede optar a un parto vaginal en caso de cumplir los siguientes criterios:

- Aceptación por parte de la paciente de la opción a parto vaginal, entendiendo el riesgo de rotura uterina y evaluando de forma individualizada la posibilidad de éxito del parto vaginal.
- No existir otros factores de riesgo ni contraindicaciones para el parto vaginal.
- Grosor del segmento mayor a 3-3.5 mm y un grosor miometrial mayor a 2 mm.
- Inicio espontáneo de parto. En caso de necesidad de inducción del parto, se planteará cesárea electiva.

La inducción del parto aumenta el riesgo de rotura uterina a un 2 % aproximadamente, pudiendo variar según el método utilizado. Tanto el uso de prostaglandina E2 (dinoprostona) como de oxitocina incrementan el riesgo de rotura, y especialmente su utilización secuencial (riesgo de rotura descrito de hasta el 4 %). El uso de prostaglandina E1 (misoprostol) está contraindicado en mujeres con una cesárea anterior²⁰.

Los factores maternos son también de especial relevancia para realizar un correcto asesoramiento. La edad materna avanzada, la obesidad y la cicatriz uterina previa complicada (fiebre, endometritis significativas) se han considerado factores de riesgo de rotura, aunque la evidencia científica al respecto es insuficiente.

Los factores fetales como la macrosomía (entendido como peso fetal estimado mayor al percentil 97) y la gestación múltiple también se han visto implicados en un aumento del riesgo de rotura uterina²¹.

Uso de la ecografía para valoración del riesgo de rotura uterina

Como se ha dicho anteriormente, el uso de la ecografía con valoración del grosor del segmento y del miometrio a nivel de la cicatriz de la cesárea anterior se ha propuesto como un factor predictor del riesgo de rotura uterina, aunque aún no está bien establecida y deben estandarizarse mejor las condiciones de medición (vía transvaginal o transabdominal, grosor del segmento uterino o miometrial, edad gestacional).

Existe una correlación entre menor grosor y mayor riesgo de rotura, aunque no existe un punto de corte por debajo del cual se pueda contraindicar formalmente el parto vaginal. No obstante, un grosor del segmento uterino por debajo de 2 mm se relaciona con un mayor riesgo de rotura. También puede ser útil el elevado valor predictivo negativo en caso de grosor de segmento mayor de 3.5 mm y grosor miometrial mayor de 2 mm²²⁻²³.

4. SITUACIONES ESPECIALES

4.1. Éxitus fetal

Se ha demostrado que las mujeres con un parto por cesárea anterior que se someten a una inducción del parto por diagnóstico de éxitus fetal con prostaglandinas (incluido el misoprostol) tienen resultados similares a los de aquellas mujeres con un útero sin cicatrices. Además, la mayoría de las series muestran que la frecuencia de rotura uterina con inducción del parto en este contexto es inferior al 1 %. Para estas mujeres, la inducción del parto con prostaglandinas es una opción razonable.

En gestantes de más de 28 semanas con muerte fetal intrauterina y una cicatriz de cesárea previa, la maduración cervical con un catéter de Foley transcervical se ha asociado con tasas de ruptura uterina comparables con el trabajo de parto espontáneo y puede ser un complemento útil en pacientes con un examen cervical desfavorable²⁴. En estos casos se recomienda la monitorización de la dinámica uterina durante el proceso de parto y evitar la polisistolia.

4.2. Parto prematuro

La valoración de la vía del parto no diferirá de la de una gestación a término²⁵.

4.3. Versión externa

Los datos limitados sugieren que la versión cefálica externa no está contraindicada en mujeres con una incisión uterina transversal baja previa.

5. MANEJO INTRAPARTO

Es importante asegurarse de la correcta valoración de la vía del parto cuando una mujer ingresa en trabajo de parto o para finalización de la gestación. El manejo será el de una gestación de alto riesgo, por lo que tiene que incluir la monitorización fetal continua durante todo el parto. La monitorización fetal de la dinámica uterina (DU) puede ser externa o interna.

En las pacientes con cesárea anterior es especialmente importante el control de la dinámica uterina y evitar la polisistolia, ya que constituye un factor de riesgo de rotura uterina. Un expulsivo prolongado en las pacientes con cesárea anterior disminuye significativamente la probabilidad de parto vaginal e incrementa significativamente el riesgo de rotura uterina, por lo que se deberían evitar periodos expulsivos de más de 3 horas.

La presencia de cesárea anterior no modificará la forma e indicación de la asistencia al parto vaginal y al alumbramiento de la placenta. Las indicaciones de parto instrumentado serán las mismas que las pacientes sin cicatriz uterina previa.

En caso de retención placentaria se deberá tener en cuenta la posibilidad de acretismo placentario y su evacuación se debería

realizar de forma ecoguiada y con personal y recursos adecuados para una eventual histerectomía.

Tras un parto vaginal en paciente con cesárea previa no se realizará una exploración del segmento uterino inferior de forma rutinaria para valorar el grado de dehiscencia, solo en casos de sospecha de rotura uterina.

6. MANEJO POSPARTO

Se deberán tener en cuenta las siguientes consideraciones tras una cesárea:

- Se recomienda un periodo intergenésico (periodo incluido entre cesárea y próximo parto) mínimo de 18 meses, ya que un periodo intergenésico corto puede aumentar el riesgo de rotura uterina.
- En los casos de incisiones uterinas no segmentarias o rotura uterina está indicada la realización de cesárea electiva en la siguiente gestación antes del inicio espontáneo de parto y se debe informar de esta situación a la paciente previamente al alta hospitalaria.

7. PUNTOS CLAVE

- El antecedente de cesárea anterior se ha de considerar factor de riesgo alto asociado a patologías de la implantación, de la placentación y a posibles complicaciones graves en el momento del parto que requieren un adecuado asesoramiento de la vía del parto.
- En pacientes con cesárea anterior se debe realizar un control ecográfico precoz con una valoración dirigida de la placenta.
- El diagnóstico ecográfico anteparto del acretismo placentario es posible y necesario para mejorar la morbilidad materna.

- Debe realizarse un asesoramiento individualizado de la vía del parto, teniendo en cuenta los factores de riesgo de rotura uterina, la probabilidad de éxito de parto vaginal, y los riesgos y beneficios esperados.
- La mayoría de pacientes con cesárea anterior con histerectomía segmentaria transversa son candidatas a intento de parto vaginal.
- El antecedente de 2 cesáreas anteriores o un periodo intergenésico corto son factores de riesgo de rotura uterina, pero no suponen una contraindicación absoluta al parto vaginal.
- Los modelos predictivos clínicos nos permiten aportar datos objetivos al asesoramiento de la vía del parto tras una cesárea anterior y pueden aplicarse ya al inicio del control gestacional.
- El asesoramiento sobre la vía del parto después de una cesárea es de especial importancia, ya que las decisiones que se tomen afectarán a futuros embarazos. La morbilidad materna aumenta con el del número de cesáreas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller R, Timor-Tritsch IE, Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #49: Cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):B2–14.

2. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, El Refaey H, Kaelin Agten A, Arslan AA. Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;

3. Panaiotova J, Tokunaka M, Krajewska K, Zosmer N, Nicolaides KH. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):101–6.

4. Maheux-Lacroix S, Li F, Bujold E, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott J. Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(6):915–25.

5. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and Risk Factors for Placenta Accreta/Increta/Percreta in the UK: A National Case-Control Study. *PLoS One*. 2012;

6. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstet Gynecol*. 2015;

7. De Mucio B, Serruya S, Alemán A, Castellano G, Sosa CG. A systematic review and meta-analysis of cesarean delivery and other uterine surgery as risk factors for placenta accreta. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019.

8. Jauniaux ERM, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2019;

9. ACOG. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2019;133(76):168–86.

10. RCOG. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists Green-top Guideline No. 45: Birth After Previous Caesarean Birth. Green-top Guidel. 2015;45(45):31.

11. Jardine JE, Knight HE, Carroll FE, Gurol-Urganci I. Risk of obstetric anal sphincter injury in women having a vaginal birth after a previous caesarean section: A population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:7–13.

12. Wu Y, Kataria Y, Wang Z, Ming WK, Ellervik C. Factors associated with successful vaginal birth after a cesarean section: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–12.

13. Grobman WA, Lai Y, Landon MB, Spong CY, Leveno KJ, Rouse DJ, et al. Development of a nomogram for prediction of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):806–12.

14. Baranov A, Gratacós E, Vikhareva O, Figueras F. Validation of the prediction model for success of vaginal birth after cesarean delivery at the university hospital in Barcelona. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(24):2998–3003.
15. Comas M, Cochs B, Martí L, Ruiz R, Maireles S, Costa J, et al. Ultrasound examination at term for predicting the outcome of delivery in women with a previous cesarean section. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(23):3870–4.
16. Tanos V, Toney ZA. Uterine scar rupture - Prediction, prevention, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;59:115–31.
17. Tahseen S, Griffiths M. Vaginal birth after two caesarean sections (VBAC-2) - A systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2010.
18. Al-Zirqi I, Daltveit AK, Forsén L, Stray-Pedersen B, Vangen S. Risk factors for complete uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):165.e1-165.e8.
19. Singh N, Tripathi R, Mala YM, Dixit R. Scar thickness measurement by transvaginal sonography in late second trimester and third trimester in pregnant patients with previous cesarean section: does sequential change in scar thickness with gestational age correlate with mode of delivery? *J Ultrasound.* 2015;18(2):173–8.
20. Grobman WA. Induction of Labor and Cesarean Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(9):880–1.
21. Sentilhes L, Vayssière C, Beucher G, Deneux-Tharaux C, Deruelle P, Diemunsch P, et al. Delivery for women with a previous cesarean: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):25–32.
22. Jastrow N, Demers S, Chaillet N, Girard M, Gauthier RJ, Pasquier JC, et al. Lower uterine segment thickness to prevent uterine rupture and adverse perinatal outcomes: a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):604.e1-604.e6.
23. Bujold E, Jastrow N, Simoneau J, Brunet S, Gauthier RJ. Prediction of complete uterine rupture by sonographic evaluation of the lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):320.e1-320.e6.
24. Huisman CMA, ten Eikelder MLG, Mast K, Oude Rengerink K, Jozwiak M, van Dunné F, et al. Balloon catheter for induction of labor in women with one previous cesarean and an unfavorable cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(7):920–8.
25. Mardy AH, Ananth C V., Grobman WA, Gyamfi-Bannerman C. A prediction model of vaginal birth after cesarean in the preterm period. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):513.e1-513.e7.

15

CONTROL DE BIENESTAR FETAL INTRAPARTO

15. CONTROL DE BIENESTAR FETAL INTRAPARTO

Sandra Hernández, Anna Peguero y Lorena Fernández

1. DEFINICIONES

- La *hipoxia fetal* es el déficit de aporte de oxígeno a los órganos fetales secundaria al deterioro del intercambio de gases. Cuando es persistente, progresa a acidosis hipóxica. La hipoxia y en última instancia la acidosis, son los grandes contribuyentes en el desarrollo de parálisis cerebral, la encefalopatía hipóxico-isquémica y otras situaciones mórbidas del neonato.

- El *riesgo de pérdida de bienestar fetal* se define como la presencia de signos o síntomas secundarios a una acidosis hipóxica. Sustituye al término clásico de sufrimiento fetal.

- La *acidosis hipóxica* tiene dos formas clínico-analíticas que, en la práctica, suelen combinarse en grado variable:

Acidosis respiratoria: disminución del pH y PCO₂ elevada con un exceso de bases normal. Refleja la alteración en el intercambio de gases, pero limitada en el tiempo. Las complicaciones secundarias posnatales son poco frecuentes y el pronóstico es excelente. Si existe un deterioro más prolongado en el intercambio de gases, se activan mecanismos fisiológicos compensatorios para mejorar la disponibilidad de O₂.

Acidosis metabólica: pH bajo y exceso de bases de más de 12 mmol/L. Ocurre en el 2 % de partos y la mayoría de estos recién nacidos estarán asintomáticos (75 %). Sustituye al término clásico de asfixia neonatal.

- La encefalopatía hipóxica-isquémica es la manifestación clínica a nivel del sistema nervioso central de la acidosis metabólica.

En 2003, el International Cerebral Palsy Task Force, el American College of Gynecologists (ACOG) y la American Academy of Pediatrics publicaron una declaración de consenso que identificaba los criterios necesarios para que una privación aguda de oxígeno intraparto pueda considerarse posible causa de lesión neurológica. Esta declaración de consenso concluye que la acidemia fetal metabólica significativa (pH en arteria umbilical < 7.0 ; déficit de base ≥ 12 mmol/L) es una precondition esencial para la lesión neurológica hipóxica aguda intraparto en forma de parálisis cerebral.

2. OBJETIVOS DEL CONTROL FETAL INTRAPARTO

El principal objetivo del control del bienestar fetal intraparto es prevenir resultados perinatales adversos, identificando la acidemia y la hipoxia fetal en un momento que todavía es reversible.

Diferentes situaciones clínicas maternas, uteroplacentarias o fetales pueden afectar la oxigenación fetal durante el parto. (Tabla 1)

El cerebro fetal modula la frecuencia cardíaca fetal (FCF) a través del sistema nervioso simpático y parasimpático. La activación parasimpática ocasiona una disminución de la FCF (bradicardia), mientras que la activación simpática causa la liberación de hormonas de estrés, produciendo taquicardia.

Los cambios en los patrones normales de la FCF constituyen el fundamento básico para la monitorización de la FCF intraparto.

3. MÉTODOS DE CONTROL DE BIENESTAR FETAL INTRAPARTO

Existen diferentes métodos de control de bienestar fetal intraparto:

1) Métodos de monitorización fetal

Registro cardiotocográfico (RCTG)

La vigilancia fetal se basa esencialmente en la monitorización electrónica de la FCF en relación con las contracciones. El registro cardiotocográfico tiene una buena sensibilidad pero una muy deficiente especificidad, por lo que va a ser muy importante poder discriminar los falsos positivos. Las principales desventajas son la interpretación subjetiva, la gran variabilidad inter e intraobservador y su alta tasa de resultados falsos positivos¹.

La monitorización de la FCF se debe realizar preferentemente con un registro externo. Las indicaciones para realizar monitorización interna serían los casos de alto riesgo en los que la calidad del registro externo sea insuficiente para su evaluación. Está contraindicada en gestantes con infección por VIH, VHB y VHC.

La monitorización de la dinámica uterina (DU) puede ser externa o interna.

- *Control externo de DU:* el trazado permite objetivar la frecuencia de las contracciones y la relación entre las contracciones y la FCF. Es el método de elección.
- *Control interno de DU:* permite una evaluación precisa del registro del tono uterino en reposo, de la intensidad, duración y frecuencia de las contracciones. Estaría indicada en los casos de progresión inadecuada del parto en los que se necesite monitorizar de manera segura la DU —hasta 200 Unidades Montevideo (UM) en fase de dilatación y 250 UM en fase de expulsivo— y en las inducciones con riesgo incrementado de rotura uterina.

Determinación del pH de calota fetal

Estudia el pH de la sangre de la calota fetal en un momento concreto en el tiempo y relaciona la aparición de acidosis que conduce a la hipoxemia.

La metodología del procedimiento se basa en obtener una muestra de sangre fetal a través del cérvix materno con las membranas rotas y dilatación suficiente. La indicación de este test es disminuir el porcentaje de diagnósticos falsos positivos de riesgo de pérdida de bienestar fetal inherentes a la CTG y la información puntual que aporta, implicando con ello determinaciones repetidas a lo largo del trabajo de parto².

Estimulación del polo cefálico

El estímulo del polo cefálico es una maniobra fácil de realizar. Se realiza durante la exploración vaginal de la paciente y se considera una respuesta positiva cuando se produce una aceleración de la FCF de más de 15 latidos por minuto durante más de 15 segundos. En este caso, la probabilidad de que el feto esté en riesgo de acidosis es del 6 %. En caso de no producirse esta respuesta, el riesgo de acidosis es del 50 %³; así, ante una respuesta positiva se puede continuar el parto y ante una respuesta negativa se debe realizar algún otro procedimiento para valorar el estado fetal.

2) Otros métodos de monitorización intraparto

Se ha intentado en los últimos años implementar estrategias para obtener un diagnóstico mejor de la situación fetal.

Espectroscopia

Se utiliza para valorar la saturación de oxígeno en el cerebro fetal a través de un sensor colocado en cuero cabelludo que cuantifica la concentración de hemoglobina oxidada y reducida. Los valores determinados como normales para el sensor en el cuero cabelludo fetal son 59 +/- 12 % de saturación cerebral de oxígeno⁴.

Pulsioximetría fetal

Es una técnica de monitorización continua fetal que determina la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) en sangre fetal, que es la fracción de oxígeno que se transporta en la sangre unida a la hemoglobina. Valores superiores al 30 % se consideran tranquilizadores y reflejan un estado ácido-básico fetal normal, y valores inferiores al 30 % indican un estado fetal comprometido⁵⁻⁶.

Actualmente no hay evidencia de la eficacia clínica de la pulsioximetría y por ello no se apoya su uso en la práctica clínica habitual.

Electrocardiograma fetal

Se obtiene a partir de una derivación unipolar del ECG a través de un electrodo situado en cuero cabelludo. El sistema STAN[®] identifica y analiza automáticamente los cambios producidos en el ECG fetal. Este procedimiento de control fetal combina la tecnología estándar de la cardiotocografía interna con el estudio del intervalo ST (segmento ST y onda T) del ECG fetal.

Aporta información sobre la capacidad de respuesta del miocardio a la hipoxia, pudiéndose diferenciar cuatro patrones, con un pronóstico progresivamente peor:

- Morfología ST normal: ausencia de hipoxia.
- Elevación del intervalo ST transitoria (duración menor a 10 min): traduce un episodio breve de hipoxia, bien tolerado, ante el que el feto se ve obligado a utilizar el metabolismo anaerobio para apoyar su función cardíaca.
- Elevación del segmento ST persistente (duración mayor a 10 min): guarda relación con una hipoxia mantenida, aunque los mecanismos compensadores todavía están siendo eficaces.
- Depresión del segmento ST: significa el fracaso de los mecanismos de compensación.

En 2013 se publicó un metaanálisis que concluyó que el análisis del segmento ST no reduce el riesgo de acidosis metabólica, pero sí reduce la necesidad de realizar determinaciones de pH de calota fetal y los partos vaginales instrumentados⁷.

4. MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA FETAL INTRAPARTO

Principios fundamentales para interpretar la monitorización electrónica fetal

El oxígeno es transportado desde el entorno al feto por medio de la sangre materna y fetal a través de una vía que incluye los pulmones maternos, el corazón, los vasos, el útero, la placenta y el cordón umbilical. La interrupción del camino del oxígeno, en uno o más puntos, puede dar lugar a deceleraciones de la FCF. La interrupción del oxígeno por compresión del cordón umbilical puede dar lugar a deceleraciones variables.

Una disminución de la perfusión placentaria durante la contracción uterina puede dar lugar a deceleraciones tardías. Una interrupción en cualquier punto del camino puede dar lugar a una deceleración prolongada. Aunque las deceleraciones variables, tardías y prolongadas tienen un mecanismo fisiológico levemente diferente, todas ellas tienen un elemento común desencadenante: la interrupción del camino del oxígeno en uno o más puntos.

La interrupción de la oxigenación fetal puede dar lugar a una lesión hipóxica neurológica fetal. El camino que va desde una oxigenación fetal normal a una potencial lesión hipóxica incluye una serie de etapas fisiológicas. La primera etapa, hipoxemia, se define como la disminución del contenido de oxígeno en la sangre. La hipoxemia puede llevar a una disminución del contenido de oxígeno en los tejidos denominada hipoxia. La hipoxia tisular puede provocar metabolismo anaeróbico, producción de ácido láctico y acidosis metabólica en los tejidos. Eventualmente, el pH de la sangre puede

caer, dando lugar a acidemia metabólica. El año 2008, el National Institute of Child Health and Human Development Planning Workshop identificó dos características de la FCF que predicen fiablemente la ausencia de acidemia metabólica: la variabilidad moderada y las aceleraciones.

Son muchos los factores, aparte de la hipoxia, que influyen sobre la variabilidad de la FCF. La situación hemodinámica y el estado del sistema nervioso central son los principales factores que influyen sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal, y determinadas situaciones durante el parto pueden también modificar los patrones de FCF:

- Efecto farmacológico: anestésicos, tranquilizantes, opiáceos, barbitúricos.
- Prematuridad importante.
- Acidosis metabólica fetal: hipoxia crónica.
- Alteración neurológica: daño cerebral, enfermedad neurológica fetal.
- Sueño fetal: inactividad fetal.
- Arritmias cardíacas (bradiarritmias, taquiarritmias, depresión del nodo sinusal con ritmo de escape).
- Hidrops fetal.

4.1. Monitorización fetal intermitente

La RCOG⁸, el ACOG y la SOGC recomiendan en mujeres sin factores de riesgo, para el control de bienestar fetal intraparto, realizar una auscultación fetal intermitente (nivel de evidencia A). La monitorización intermitente, comparada con la continua, no aumenta las secuelas neurológicas y disminuye en un 40 % las cesáreas por riesgo de pérdida de bienestar fetal, los partos instrumentados y las necesidades de anestesia peridural.

La auscultación intermitente, por lo tanto, es el método de elección para la monitorización fetal en gestantes de bajo riesgo⁹⁻¹¹.

En la fase activa del parto, la auscultación intermitente se debería realizar:

- En el primer período del parto: cada 15-30 minutos durante 60 segundos en el período poscontracción inmediato, o bien ventanas de 20 minutos cada hora.

- En el segundo período del parto: el riesgo de acidosis fetal es mayor, por lo que se recomienda realizar una monitorización continua de la FCF. No obstante, si se decide realizar una auscultación intermitente, se realizará cada 5 minutos durante 60 segundos después de la contracción.

Se aconseja pasar a monitorización continua si aparece algún riesgo nuevo⁸.

Evaluación de la FCF:

- FC normal: FC 110-160x'
- FC anómala: FC > 160x' o < 110x' o presencia de desaceleraciones

Actitud si FC anómala:

1. Colocar a la paciente en decúbito lateral (derecho o izquierdo).
2. Evaluar las constantes maternas: FC, PA, T.^a.
Si hipotensión, administrar cristaloides endovenosos.
Si fiebre materna (≥ 38 °C), administrar antitérmicos (paracetamol 1g endovenoso).
- 3- Realizar una exploración vaginal para descartar *procidencia/prolapso de cordón umbilical*.
- 4- Asegurarse de la persistencia de una FCF anómala auscultando nuevamente la FCF en la siguiente contracción. Si la FCF anómala persiste, se realizará una monitorización continua de la FCF.

4.2. Monitorización fetal continua

Indicaciones:

- Gestantes de alto riesgo.
- Si se cumple alguna de las siguientes condiciones:
 - Sangrado vaginal materno durante el trabajo de parto.
 - Infección intrauterina / corioamnionitis.
 - Inducción del parto con oxitocina.
 - Hipertonía uterina.
 - Gestación > 41.3 semanas.
 - Líquido amniótico meconial.
 - Analgesia peridural.
- Gestantes de bajo riesgo con FCF anómala durante la auscultación intermitente.

5. INTERPRETACIÓN DEL RCTG

El National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) de Estados Unidos realizó a mediados de los años 90 talleres de especialistas para crear una terminología estandarizada y no ambigua con respecto a los trazados de FCF.

Al valorar un trazado CTG, se han de tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. Contracciones uterinas
2. Frecuencia cardíaca fetal de la línea de base
3. Variabilidad de la FCF de la línea de base

4. Presencia de aceleraciones
5. Deceleraciones periódicas o episódicas
6. Cambios o tendencias de los patrones de FCF a lo largo del tiempo

No siempre es fácil interpretar adecuadamente el registro de la FCF. Además, existe una gran variabilidad intrainterobservador; por lo tanto, es muy importante utilizar una nomenclatura estandarizada¹²⁻¹⁴. La formación continuada en interpretación de RCTG ha demostrado ser muy eficaz para aumentar la fiabilidad de la interpretación.

Evaluación del RCTG:

Dado que la FCF es un proceso dinámico que varía en el tiempo, los trazados de FCF son dinámicos y transitorios, precisando una valoración periódica frecuente. Los trazados de FCF han de interpretarse en el contexto clínico y su inclusión en una determinada categoría solo sirve para el período estudiado.

El RCTG se debe evaluar idealmente cada hora y debe quedar registrado en el partograma.

Dinámica uterina

- Polisistolia: > 5 contracciones en 10 minutos, en un promedio durante una ventana de 30 minutos
- Bradisistolia: < 2 contracciones en 10 minutos, en un promedio durante una ventana de 30 minutos,
- Hipertonía: después de la contracción no se consigue relajación uterina (tono uterino > 12 mmHg).

FCF basal

- La FCF media aproximada por minuto durante un segmento de 10 minutos. Es normal entre 110 y 160 latidos por minuto.

- Los β -miméticos y la fiebre materna son las causas más frecuentes de aumento de la FCF.

Variabilidad

Se define como las fluctuaciones de la FCF basal. Es la medida de la diferencia entre la FCF mínima y máxima de un segmento sin aceleraciones ni deceleraciones. Es normal entre 5-25 lpm.

La variabilidad cardíaca fetal es episódica y puede ser mínima de forma intermitente, incluso en el feto sano durante períodos de sueño, por fármacos (narcóticos, sedantes, betabloqueantes, betametasona), prematuridad, taquicardia fetal sostenida o anomalías congénitas.

Se ha descrito un incremento de parálisis cerebral asociado a una disminución de la variabilidad de la FCF, sin determinarse específicamente a partir de qué límite aparece este riesgo. Si se evalúa la correlación de la variabilidad con los resultados perinatales, se interpreta una variabilidad inferior a 5 lpm como límite más sensible, y una variabilidad inferior a 3 lpm como límite más específico para la detección de un pH < 7.20 y Apgar < 7 a los 5 minutos^{15,16}.

Aceleraciones

Consisten en el aumento brusco de la FCF por encima de la línea de base: 15 lpm por encima de la línea de base (10 lpm en gestaciones de < 32 semanas), durante 15 segundos y < 2 minutos.

Los sedantes y narcóticos disminuyen las aceleraciones.

La presencia de aceleraciones es un indicador de buen resultado perinatal. Más de 2 aceleraciones en 20 minutos tienen una sensibilidad del 97 % para predecir un Apgar a los 5 minutos > 7^{15,16}.

Desaceleraciones

1. Desaceleración variable: disminución abrupta de la FCF con un intervalo desde el inicio de la desaceleración hasta el pico

mínimo de la FCF de <30 segundos, con una duración > 15 seg y <2 minutos y de 15 latidos por debajo de la FC basal.

Son una respuesta de la FCF a compresión del cordón y son las más frecuentes.

a) Típicas o no complicadas:

Consisten en una aceleración inicial, una rápida desaceleración de la FCF en el punto más bajo, seguido de un rápido retorno a la línea de base, con una aceleración secundaria.

No se asocian a mal resultado perinatal.

b) Atípicas o complicadas: si cumplen alguna de las siguientes características:

- <70 latidos por minuto> 60 segundos
- Pérdida de la variabilidad de la FCF basal <5 lpm tras la desaceleración
- Pérdida del ascenso transitorio inicial
- Desaceleraciones bifásicas
- Aceleración prolongada secundaria (más de 20 latidos/min o que dura más de 20 segundos)
- Taquicardia o bradicardia basal
- Continuación de la FCF basal de referencia en un nivel inferior al previo de antes de la desaceleración
- Regreso lento en la línea de base de la FCF previa

No han demostrado su asociación con peores resultados perinatales si son aisladas, pero sí se asocian a otras alteraciones de la FCF.

2. Desaceleración precoz

- Disminución de la FCF coincidiendo con una contracción uterina: el inicio, el nadir y la recuperación de la desaceleración coinciden con el inicio, el pico y el final de la contracción, respectivamente.

- Visualmente son simétricas a la contracción (imagen especular).

- Se asocian con compresión de la cabeza fetal, se consideran benignas y sin trascendencia (generalmente no están asociadas con acidosis fetal).

3. Desaceleración tardía

- Disminución de la FCF y retorno a la FCF basal, desde el inicio hasta la FCF mínima de > 30 segundos de duración.

- El inicio de la desaceleración no coincide con el inicio de la contracción (inicio después de 20-30 segundos desde el inicio de la contracción) y la recuperación de la desaceleración se produce tras el final de la contracción.

- Se asocian con insuficiencia uteroplacentaria e hipoxia. El riesgo de parálisis cerebral se incrementa si coexisten con variabilidad disminuida.

La variabilidad normal se asocia fuertemente a $\text{pH} > 7.15$, Apgar > 7 . La variabilidad disminuida en presencia de desaceleraciones tardías es el factor predictor de acidemia más consistente, a pesar de que la sensibilidad es solo del 23 %^{15,16}.

Existe una relación positiva entre el grado de acidemia y la profundidad de las desaceleraciones o bradicardia.

La taquicardia leve tiene un valor predictivo positivo bajo para $\text{pH} < 7.20$; no obstante, este valor aumenta si se prolonga en el tiempo la taquicardia.

Clasificación del RCTG (Tabla 2)

1. RCTG normal: 3 criterios normales

- Altamente predictivo de la normalidad del estado ácido-base fetal en el momento de la observación.

- No precisan controles especiales y es suficiente con observación rutinaria.

2. RCTG sospechoso: un criterio atípico y el resto normales

- No son predictivos de acidosis fetal.
 - Requieren una vigilancia continua y la reevaluación teniendo en cuenta las circunstancias clínicas asociadas.
 - En algunas circunstancias, para garantizar el bienestar fetal serán necesarias pruebas complementarias o medidas de resucitación intrauterina.
3. RCTG patológico: 2 o más criterios atípicos o uno o más criterios anormales
- Se asocian con alteraciones del estado ácido-base fetal en el momento de la observación.
 - Requieren una rápida evaluación.

Actitud clínica ante las diferentes clasificaciones del RCTG:

1. RCTG normal: catalogar y registrar en el partograma cada hora

2. RCTG sospechoso

Se recomienda realizar una evaluación de la paciente y adoptar unas medidas generales.

Se consideran medidas de resucitación intraútero:

- Decúbito lateral derecho o izquierdo, hidratación y determinación de glucemia en pacientes diabéticas.
- Evaluar las constantes maternas: frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura.
- Si hipotensión: disminución de la presión arterial sistólica (PAS) del 20 % respecto a la basal o presión arterial sistólica PAS <90 mmHg, administrar cristaloides endovenosos y valorar la administración efedrina.

Cristaloides: infusión rápida de 250 ml de Ringer lactato o suero fisiológico.

Efedrina: administración endovenosa (bolus de 5 mg).

- Si fiebre materna ($> 38^{\circ}\text{C}$) administrar antitérmicos (paracetamol 1g endovenoso).

- Evaluar si existe hipertensión (1 contracción de más de 2 minutos de duración) o polisistolia (> 5 contracciones en 10 minutos). En estos casos, considerar parar/reducir la perfusión de oxitocina o administrar betamiméticos (ritodrina endovenosa 60 ml / h = 200 mcg / min).

- Realizar una exploración vaginal para descartar prolapso de cordón, determinar la dilatación rápida del cuello uterino o descenso de la cabeza fetal.

- Si desaceleraciones variables típicas + oligoamnios / meconio: valorar amnioinfusión.

Si a pesar de estas medidas generales persiste un RCTG atípico, se realizará la estimulación de la calota fetal durante la exploración vaginal (puede disminuir hasta en un 45 % la necesidad de realización de un pH de calota fetal). La estimulación debe ser suave, se evitará una presión digital excesiva, ya que puede producir bradicardia vagal, y no se debe hacer durante una desaceleración, ya que impide establecer una respuesta simpática durante la estimulación. Si la estimulación no provoca la aparición de aceleraciones, se procederá a realizar un pH de calota fetal.

3. RCTG patológico

Se recomienda realizar una evaluación inmediata de la paciente y adoptar unas medidas generales.

Medidas generales

- Colocar a la paciente en decúbito lateral derecho o izquierdo, hidratación y determinación de glucemia en pacientes diabéticas.

- Evaluar las constantes maternas: frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura.

- Si hipotensión, administrar cristaloides endovenosos y valorar la administración de efedrina 5 mg endovenosa / en bolo.
- Si fiebre materna ($> 38^{\circ}\text{C}$) administrar antitérmicos (paracetamol 1g endovenoso).
- Si existe un ayuno prolongado o una glucemia capilar <60 mg, administrar suero glucosado al 5 %.
- Evaluar si existe hipertensión (1 contracción de más de 2 minutos de duración) o polisistolia (> 5 contracciones en 10 minutos). En estos casos, considerar parar/reducir la perfusión de oxitocina o administrar betamiméticos (ritodrina endovenosa).
- Realizar una exploración vaginal para descartar prolapso de cordón, determinar la dilatación rápida del cuello uterino o descenso de la cabeza fetal.
- Realizar pH de calota fetal. Si existe imposibilidad o contraindicaciones para la realización del pH de calota, se procederá a la administración de betamiméticos endovenosos y extracción fetal inmediata (vía vaginal, si factible, o cesárea urgente).

Ante un RCTG patológico siempre se individualizará el caso, y se actuará teniendo en cuenta la situación clínica de la mujer y las condiciones cervicales.

Mientras se realizan los intentos de reanimación intrauterina, se recomienda preparar el parto e informar a los anestesiólogos.

6. CONTROL BIOQUÍMICO: EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE (PH DE CALOTA FETAL)

La sensibilidad y el valor predictivo positivo del pH de calota fetal para la acidosis metabólica es de aproximadamente el 10-40 %, y para la encefalopatía hipóxico-isquémica es de aproximadamente un 3-50 %. La utilidad más importante de pH de calota fetal está en su

alto valor predictivo negativo (97-99 %). Por lo tanto, nos permite discriminar los falsos positivos del RCTG ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

La técnica de realización del pH de calota es una técnica incómoda, invasiva, que requiere experiencia. El tiempo de realización de la prueba es variable dependiendo de las condiciones obstétricas y la experiencia del ginecólogo. Los resultados solo son válidos por un período corto de tiempo (20-30 minutos).

Indicaciones

- RCTG sospechoso en el que la estimulación de la cabeza fetal no produce una respuesta positiva (aceleraciones).
- RCTG patológico.

Contraindicaciones

- Infecciones maternas: VIH, hepatitis B, hepatitis C.
- Sospecha de enfermedad hematológica fetal: trombocitopenia, hemofilia.
- EG <34 semanas.

Actuación en función del resultado del pH de calota fetal:

• **Si pH > 7.25:**

- Actitud expectante.
- Repetir si persisten anomalías.

• **Si pH 7.21-7.25:**

- Parar la perfusión de oxitocina (si llevaba).
- Valorar administrar betamiméticos endovenosos (ritodrina) si polisistolia o hipertensión.
- Repetir el pH de calota a los 30 minutos o antes si se evidencia empeoramiento del RCTG.

• **Si pH 7.15-7.20:**

- Parar la perfusión de oxitocina (si llevaba).
- Administrar betamiméticos endovenosos (ritodrina).
- Repetir pH de la calota a los 15 minutos y preparar una posible extracción fetal:
 - > Si incremento de pH ≥ 0.05 repetir pH a los 30 minutos, o antes si empeoramiento del RCTG.

> Si incremento de pH ≤ 0.05 seguir administrando betamiméticos endovenosos (ritodrina) y extracción fetal inmediata (vía vaginal, si factible, o cesárea urgente). No se detendrá la perfusión de betamiméticos hasta la extracción fetal.

- **Si pH <7.15:**

- Se procederá a la administración de betamiméticos endovenosos y extracción fetal inmediata (vía vaginal, si factible, o cesárea urgente). Se considera como tiempo óptimo para la extracción fetal 30 minutos^{20,21}.

7. ADMINISTRACIÓN DE BETAMIMÉTICOS ENDOVENOSOS (RESUCITACIÓN INTRAÚTERO)

Dosis y forma de administración:

- Presentación: Ritodrine 10 mg / ml. Total vial 50 mg en 5 ml.
- 2 cc de Ritodrine en 100 cc de suero glucosado al 5 %. Velocidad de 200 mcg / min (60ml / h). Siempre administrar en bomba.

Indicaciones

- Bradicardia fetal sostenida (FCF <100, 5-7 minutos), en relación o no con hipertonía uterina o polisistolia.
- PH de calota fetal <7.15: mantener hasta la extracción fetal.
- PH de calota fetal 7.15-7.20: mantener durante 15 minutos hasta repetir el pH. Si después de repetir el pH el incremento es <0.05,

mantener betamiméticos hasta la extracción fetal.

Se detendrá la perfusión de Ritodrine si: FC materna > 140x', TAS < 80, sensación de ahogo, opresión torácica u otros síntomas atribuibles a los efectos secundarios de los betamiméticos.

Contraindicaciones absolutas del Ritodrine

- Patología cardiovascular grave.
- Patología pulmonar (hipertensión pulmonar).

La utilización de ritodrina como método de resucitación intraútero ha demostrado en algunos estudios mejorar los resultados perinatales y la disminución de la tasa de cesáreas emergentes^{22,23}.

8. EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE DE SANGRE DE CORDÓN FETAL

Se debería realizar sistemáticamente en todos los partos ya que nos permiten realizar una atención adecuada al recién nacido, planificar un manejo posterior y establecer el tipo (metabólica o respiratoria) y la gravedad de la acidosis fetal.

Será necesario obtener dos muestras (arterial y venosa) para estudio del equilibrio ácido-base (pH, la base, el déficit, PCO₂, HCO₃, pO₂, saturación O₂).

	sangre arterial	sangre venosa
pH	7.20-7.34	7.28-7.40
PCO₂ (mmHg)	39.2-61.4	32.8-48.6
HCO₃ (mEq/ L)	18.4-25.6	18.9-23.9
exceso de base (mEq/ L)	-5.5-0.1	-4.4-0.4

PUNTOS CLAVE

- El RCTG es un método de control de bienestar intraparto muy sensible, pero poco específico, que condiciona intervenciones innecesarias.
- En mujeres sin factores de riesgo, la recomendación para el control de bienestar fetal intraparto es realizar *auscultación fetal intermitente*.
- Si se utiliza monitorización continua de frecuencia cardíaca y DU, se debería tener rápido acceso a la determinación de pH de calota fetal.

El tratamiento conservador (resucitación intraútero) en caso de pérdida de bienestar fetal es posible. Los betamiméticos pueden mejorar los resultados perinatales en caso de pérdida de bienestar fetal y, probablemente, disminuir la tasa de cesáreas.

- Es necesaria una formación continuada de RCTG (interpretación, clasificación) a nivel de todos los estamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chauhan SP, Klauser CK, Woodring TC, Sanderson M, Magann EE, Morrison JC. Intrapartum nonreassuring fetal heart rate tracing and prediction of adverse outcomes: interobserver variability. Am J Obstet Gynecol. 2008 Dec;199(6):623.e1-5.
2. Saling EZ. Die Blutgasverhältnisse und der saure Bassen-Haushalt der Feten bei ungestörtem Geburtsablauf. Z Geburtsh Gynaekol. 1964; 161: 161-262.
- 3- Skupski DW, Rosenberg CR, Eglinton GS. Intrapartum fetal stimulation tests: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2002; 99: 129-34.
- 4- Schmidt S. Laserspectroscopy in the fetus during labor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 110: 127-31.
- 5- Smith JF, Honey J. Assessment of the Fetus: Intermittent Auscultation, Electronic Fetal Heart Rate Tracing and Fetal Pulse Oximetry. Obstet Gynecol Clin N Am. 2005; 32: 245-54.
- 6- Vitoratos N, Salamalekis E, Saloum J, Makrakis E, Creatsas G. Abnormal fetal heart rate patterns during the active phase of labor: the value of fetal oxygen saturation. J Matern Fetal Med. 2002; 11: 46-9.
- 7- Schuit E, Amer-Wahlin I, Ojala K, Vayssière C, Westerhuis ME, Marsál K et al. Effectiveness of electronic fetal monitoring with additional ST analysis in vertex singleton pregnancies at > 36 weeks of gestation: an individual participant data meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208: 187.e1-13.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 70, December 2005 (Replaces Practice Bulletin Number 62, May 2005). Intrapartum fetal heart rate monitoring. Obstet Gynecol. 2005;106:1453–1460.
9. Thacker SB. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor. Cochrane Database Syst Rev 2000.
10. Vintzileos AM, Nochimson DJ, Guzmán ER, Knuppel RA, Lake M, Schiffrin BS. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1995 Jan;85(1):149-55.
11. Grant A. Monitoring the fetus during labour. In: Effective Care in Pregnancy and Childbirth. 1989.
12. Robinson B. A Review of NICHD Standardized Nomenclature for Cardiotocography: The Importance of Speaking a Common Language When Describing Electronic Fetal Monitoring. Rev Obstet Gynecol. 2008 Spring;1(2):56-60.
13. Robinson B, Nelson L. A Review of the Proceedings from the 2008 NICHD Workshop on Standardized Nomenclature for Cardiotocography: Update on Definitions, Interpretative Systems With Management Strategies, and Research Priorities in Relation to Intrapartum Electronic Fetal Monitoring. Rev Obstet Gynecol. 2008 Fall;1(4):186-92.

14. Fox M, Kilpatrick S, King T, Parer JT. Fetal heart rate monitoring: interpretation and collaborative management. J Midwifery Womens Health. 2000 Nov-Dec;45(6):498-507. Review.
15. Parer JT, King T, Flanders S, Fox M, Kilpatrick SJ. Fetal acidemia and electronic fetal heart rate patterns: is there evidence of an association? J Matern Fetal Neonatal Med. 2006 May;19(5):289-94.
16. [Larma JD](#), [Silva AM](#), [Holcroft CJ](#), [Thompson RE](#), [Donohue PK](#), [Graham EM](#). Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the identification of metabolic acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy. Am J Obstet Gynecol. 2007 Sep;197(3):301.e1-8.
17. Simpson KR. Intrauterine resuscitation during labor: review of current methods and supportive evidence. J Midwifery Womens Health. 2007 May-Jun;52(3):229-37. Review.
18. [Schiermeier S](#), [Pildner von Steinburg S](#), [Thieme A](#), [Reinhard J](#), [Daumer M](#), [Scholz M](#), [Hatzmann W](#), [Schneider KT](#). Sensitivity and specificity of intrapartum computerised FIGO criteria for cardiotocography and fetal scalp pH during labour: multicentre, observational study. BJOG. 2008 Nov;115(12):1557-63. Epub 2008 Aug 25.
19. Brandts. Indications for operative termination of labor on cardiotocography and fetal blood analysis: the reliability of these methods. J Perinat Med 1994.
20. Jane Thomas J, Paranjothy S. National cross sectional survey to determine whether the decision to delivery interval is critical in emergency caesarean section .BMJ. 2004 March 20; 328(7441): 665.
21. Tuffnell DJ, et al. Interval between decision and delivery by caesarean section—are current standards achievable? Observational case series BMJ. 2001 June 2; 322(7298): 1330–1333.
22. [Briozzo L](#), [Martínez A](#), [Nozar M](#), [Fiol V](#), [Pons J](#), [Alonso J](#). Tocolysis and delayed delivery versus emergency delivery in cases of non-reassuring fetal status during labor. J Obstet Gynaecol Res. 2007 Jun;33(3):266-73.
23. [Kulier R](#), [Hofmeyr GJ](#). Kulier R. Tocolytics for suspected intrapartum fetal distress. Cochrane Database Syst Rev2000.

Tabla 1: Factores que pueden comprometer la oxigenación fetal durante el parto

Factores maternos: - Presión arterial de oxígeno materna disminuida enfermedad respiratoria grave hipoventilación, convulsiones, traumatismo tabaquismo - Disminución de la capacidad de transporte de oxígeno anemia severa (ferropenia, hemoglobinopatías...) carboxihemoglobina (fumadoras) - Disminución de la perfusión uterina hipotensión anestesia locorregional Postura materna (decúbito supino) - Enfermedades crónicas vasculopatías (lupus eritematoso sistémico, DM-I, HTA crónica) síndrome antifosfolípido
Factores uteroplacentarios: - Actividad uterina excesiva: hiperestimulación secundaria a oxitocina, prostaglandinas o trabajo de parto espontáneo. infarto placentario, oligoamnios, insuficiencia placentaria corioamnionitis
Factores fetales: - Compresión de cordón umbilical: oligoamnios prolapso de cordón - Disminución de la capacidad de transporte de oxígeno: anemia severa (isoimmunización, sangrado materno-fetal, rotura vasa previa) carboxihemoglobina (madres fumadoras)

Tabla 2. Clasificación del RCTG externo.

	normal	atípico	anormal
Línea basal	110-160 lpm	100-110 lpm 160-180 (>30'-<90')	<100 160-180 > 90' >180/ ritmo sinusoidal >20'
Variabilidad	5-25 lpm	<5 lpm < 90 minutos	<5 lpm>90'
Desaceleraciones	no desaceleraciones variables típicas ocasionales precoces (<30" de decalaje)	variables típicas >50 % de las contracciones > 90' tardías ocasionales prolongada única de < 3' variables atípicas ocasionales	variables atípicas > 50 % de las contracciones >30' variables tardías >50 % de las contracciones >30' prolongada única de >3'

16

HEMORRAGIA POSPARTO

16. HEMORRAGIA POSPARTO

Marta Camacho, Sandra Hernández, Marta López

1. INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN

La definición más aceptada de la hemorragia posparto (HPP) es la clínica, la cual considera la HPP como una pérdida hemática en el posparto mayor a la esperada que desencadena signos o síntomas de hipovolemia. La hemorragia posparto se produce en un 1-5 % de los partos y es considerada la primera causa de mortalidad materna en todo el mundo. En función de su aparición, se clasifica en¹:

- Primaria/precoz: ocurre durante las primeras 24 horas posparto.
- Secundaria/tardía: ocurre entre las 24 horas y las 6-12 semanas posparto.

Debemos saber que una pérdida hemática en el parto de hasta 500 ml se considera fisiológica y, de hecho, se piensa que forma parte de los mecanismos adaptativos que llevan a la madre a los valores sanguíneos «pregestacionales».

2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las causas de HPP se pueden simplificar en las «4T»: tono, trauma, tejido y trombina², siendo la atonía uterina (tono) la principal. Múltiples factores predisponentes pueden relacionarse con estas causas³. (Tabla 1)

Aun así, la valoración de los factores de riesgo antenatales predice únicamente el 40 % de los casos de HPP, siendo la placenta previa y el acretismo placentario los factores de riesgo identificables

más importantes en caso de hemorragia grave. Un 60 % de las HPP se producen en mujeres sin factores de riesgo conocidos.

Tabla 1. *Causas de hemorragia posparto*

	ETIOLOGÍA	FACTORES DE RIESGO
TONO: Atonía uterina (75-80 %)	Sobredistensión uterina	Gestación múltiple, macrosoma, polihidramnios, malformaciones fetales, hidrocefalia
	Agotamiento musculatura uterina	Parto prolongado o precipitado, multiparidad
	Infección. Corioamnionitis	RPM prolongada, fiebre
	Anomalía uterina	Miomas uterinos, placenta previa
	Fármacos uterorrelajantes	Betamiméticos, nifedipino, SO4Mg, anestésicos
	Inversión uterina	Placenta fúndica, tracción excesiva del cordón. Paridad elevada
TRAUMA	Laceración cervicovaginal	Parto instrumentado o precipitado, episiotomía
	Prolongación de la histerotomía en cesárea	Malposición fetal, manipulación intrauterina fetal, presentación en plano de Hodge avanzado
	Rotura uterina	Cirugía uterina previa
TEJIDO	Retención de restos placentarios, alumbramiento incompleto, acretismo placentario	Cirugía uterina previa, anomalías placentarias (placenta succenturiata, cotiledón accesorio)
TROMBINA: Alteraciones de la coagulación	Alteración coagulación preexistente	Hemofilia, von Willebrand, hipofibrinogenemia, antecedentes familiares de coagulopatía
	Alteración adquirida durante la gestación	PTI, PE, HELLP, CID, muerte intrauterina, infección, DPPNI, embolia líquido amniótico
	Tratamiento anticoagulante	

Siempre hay que estar preparado para una hemorragia posparto y es especialmente importante preverla en aquellas pacientes con factores de riesgo. Podemos diferenciar factores de riesgo alto y medio²:

Factores de riesgo alto: placenta previa o sospecha de acretismo, gestación múltiple, antecedente de HPP, trombocitopenia o trastornos de la coagulación, preeclampsia grave y sangrado activo intraparto.

Factores de riesgo medio: multiparidad (>4 partos), edad materna avanzada (>40 años), miomas múltiples, hematocrito <30 %, peso fetal estimado >4000 gr, polihidramnios severo, segundo estadio del parto prolongado (>3 horas), corioamnionitis y tratamiento con sulfato de magnesio.

Las pacientes con mayor riesgo de presentar una HPP son las que presentan un factor de alto riesgo o dos o más factores de riesgo medio. En estos casos sería recomendable realizar una analítica y una reserva de sangre en el momento del parto.

3. PREVENCIÓN

Las medidas para la prevención de la HPP hay que aplicarlas en todas las pacientes. Se deben evitar, en la medida de lo posible, factores predisponentes y realizar un manejo activo de la 3.^a fase del parto. El manejo activo ha demostrado disminuir hasta en un 65 % la incidencia de HPP, anemia posparto, la necesidad de utilización de fármacos uterotónicos y la necesidad de transfusión¹.

El concepto de manejo activo de la tercera fase del parto ha ido cambiando en los últimos años y en la actualidad se entiende principalmente como el uso profiláctico de uterotónicos (oxitocina o carbetocina). Se recomienda también la tracción controlada del cordón hasta obtener la placenta y la comprobación de tono uterino⁴. En relación con el masaje uterino y al pinzamiento precoz del cordón, actualmente no hay evidencia de que sean estrategias útiles y, por tanto, ya no forman parte del manejo activo, parece que no influye en el riesgo de HPP⁵.

En cuanto a la utilización de fármacos uterotónicos, se empleará la oxitocina como primera elección, reservando la carbetocina para pacientes con alto riesgo de hemorragia posparto (1 criterio de alto riesgo o ≥ 2 de riesgo intermedio) a las que se realiza cesárea.

- Oxitocina: la dosis es de 3-5UI en bolus endovenoso diluido o 10 UI intramuscular (IM)⁶. Es preferible la vía endovenosa a la intramuscular. Es el tratamiento más efectivo y con menos efectos secundarios. La administración rápida de oxitocina (< 30 segundos) produce efectos hemodinámicos maternos (hipotensión y taquicardia) y, en algunos casos, alteraciones electrocardiográficas que pueden ser graves. Puede administrarse a la salida del hombro anterior, justo después del nacimiento, o bien a la salida de la placenta, ya que no aumenta el riesgo de retención placentaria¹. No hay diferencias significativas entre cualquiera de estos momentos de administración. Dada la vida media de la oxitocina (10-15 minutos), se recomienda complementar la prevención de la HPP con la administración posterior sistémica de oxitocina en perfusión endovenosa (10-40 UI diluidas en un SSF 0.9 % 500cc a 125ml/h)⁶.

- Carbetocina: la dosis es 100µg en infusión intravenosa lenta. No es el fármaco de primera línea, a excepción de pacientes a las que se les realice una cesárea y tengan riesgo elevado de hemorragia posparto⁷. Es un análogo sintético de la oxitocina de mayor vida media (40 min versus 10-15min). Debe administrarse tras la salida del recién nacido y previo a la salida de la placenta⁷. Los efectos secundarios y los efectos hemodinámicos son los mismos que los de la oxitocina, por tanto, también se debe vigilar posible hiponatremia, tener precaución en pacientes asmáticas, migrañosas o con enfermedades cardiovasculares. No es un fármaco de primera línea, ya que tiene la misma eficacia que la oxitocina y los mismos efectos secundarios, con un análisis coste-efectividad no favorable (es más caro). De todas formas, las ventajas potenciales del mismo son su larga

duración de acción (ha demostrado disminuir la necesidad de uterotónicos adicionales) y la disponibilidad de una formulación termoestable (no requiere refrigeración), por lo que puede ser adecuado en algunos medios⁸.

La utilización de otros fármacos en la prevención de la HPP como la metilergometrina, misoprostol y prostaglandinas inyectables ha sido propuesta como administración sola o en regímenes combinados con oxitocina o carbetocina, pero presentan un perfil menos eficaz o con mayores efectos secundarios respecto al uso aislado de oxitocina o carbetocina.

4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HPP se basa en la observación clínica con un adecuado control de constantes vitales y examen físico, teniendo en cuenta que a menudo se infraestima la pérdida hemática. Para cuantificar la misma, se considera que los métodos cuantitativos son más precisos que los visuales.

Se clasifica la hemorragia posparto en diferentes estadios de gravedad según los cambios hemodinámicos y signos clínicos que presente la paciente)². (Tabla 2)

Se considera HPP grave (0.2-0.4 % de los partos, 3.7/1000) cuando se produce un sangrado superior a 1500 ml o en aquellos casos en los que se tienen que transfundir > 4 concentrados de hematíes en las primeras 24 horas.

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de la hemorragia posparto

Estadio. Pérdida hemática estimada	Signos	Síntomas
LEVE (>500 ml si parto vaginal, >1000 ml si cesárea)	TAS >80 y FC 100-120x'	Debilidad, sudoración
MODERADA (1000-1500 ml)	TAS 70-80mmHg y FC 120-140x'	Confusión, oliguria
GRAVE (>1500 ml)	TAS < 70mmHg y FC >140x'	Letargia, pérdida de consciencia, inestabilidad hemodinámica

Ante una HPP primaria es muy importante efectuar un correcto diagnóstico etiológico, sin olvidar que en muchos casos puede ser de etiología mixta, con un factor causal inicial que acaba desencadenando el resto. Para un correcto diagnóstico etiológico siempre hay que tener presentes las «4T» con los correspondientes factores predisponentes. (Tabla 1)

5. MANEJO DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

El manejo de la hemorragia posparto debe ser sistemático y progresivo. El manejo inicial de la misma consiste en una primera valoración en la que se llevan a cabo de forma simultánea las medidas de monitorización, reanimación, diagnóstico y tratamiento etiológico. El manejo avanzado, cuando la HPP es grave, consiste en intensificar el tratamiento uterotónico, valorar la posibilidad de tratamiento conservador no farmacológico y tratamiento quirúrgico. Si la gravedad sigue progresando, podrá ocurrir un *shock* hemorrágico y habrá que realizar una reanimación avanzada de la HPP. En la Figura 1 se muestra un ejemplo de posible algoritmo a seguir para el manejo de una hemorragia obstétrica.

Un reconocimiento precoz de la HPP, determinación de la causa etiológica y un inicio del tratamiento es fundamental, ya que casi el 90 % de las muertes por HPP ocurren dentro de las primeras cuatro horas posteriores al parto.

5.1 Manejo inicial

Es necesario que se lleve a cabo por un equipo multidisciplinar experimentado (obstetra, anestesiólogo, personal de enfermería, camilleros y auxiliares), capaz de dar una respuesta rápida con tal de evitar un agravamiento y prevenir eventuales complicaciones. Es imprescindible una adecuada comunicación entre los miembros del equipo y el seguimiento del algoritmo de actuación específico de cada centro para asegurar una actuación coordinada y basada en pasos progresivos bien establecidos.

El uso de la simulación como parte de la formación continuada del equipo multidisciplinar en el manejo de la HPP es una herramienta útil que permite optimizar su manejo y mejorar los resultados.

Tal y como comentamos previamente, en el manejo inicial se deben realizar de forma simultánea medidas de monitorización y reanimación, así como un adecuado tratamiento etiológico.

5.1.1. Monitorización y reanimación inicial

Para llevar a cabo una adecuada monitorización y reanimación inicial es imprescindible una adecuada monitorización de las constantes vitales (TA no invasiva, FC y SatO₂), oxigenoterapia si necesario, fluidoterapia (administración de cristaloides o coloides de forma no agresiva), prevención de la hipotermia, sondaje vesical permanente con control horario de diuresis y cateterización de una

segunda vía periférica de calibre superior (14-16G), solicitando una determinación basal de laboratorio (hemograma, coagulación, fibrinógeno, bioquímica con lactato, gasometría) y reserva de sangre. Se pueden emplear vasopresores (efedrina/fenilefrina) sin olvidar que son un tratamiento coadyuvante, no etiológico⁹.

El uso precoz de **ácido tranexámico 1 g** (10 ml de solución 100mg/ml) a pasar en 10-20 minutos (infusión >1ml por minuto provoca hipotensión) ha demostrado reducir la mortalidad materna y la necesidad de una laparotomía posparto sin aumentar el riesgo de trombosis¹⁰. No es un fármaco uterotónico, sino un agente antifibrinolítico, por tanto, útil ante el estado de hiperfibrinólisis y depleción de fibrinógeno que se suele instaurar en las primeras etapas de la hemorragia posparto. Se aconseja administrarlo lo antes posible una vez se ha diagnosticado la HPP (según el estudio WOMAN trial¹¹, el uso a partir de las 3 horas posparto no demuestra beneficio) y se debe administrar siempre de forma precoz y concomitante a los otros tratamientos médicos y procedimientos del manejo de la HPP. Si el sangrado persiste a los 30 minutos, se puede administrar una segunda dosis de 1 g².

La concentración en leche materna es aproximadamente una centésima parte de la concentración sérica máxima materna, por lo que es poco probable que tenga efectos antifibrinolíticos en el lactante.

5.1.2. Tratamiento etiológico

El algoritmo terapéutico depende de la causa sospechada teniendo en cuenta las «4T», tal como se detalla a continuación:

Tono uterino: el tratamiento médico de la atonía uterina se debe aplicar en todos los casos mientras se progresa en el diagnóstico y tratamiento etiológico, pues al estimular las contracciones miométriales conseguiremos la constricción de los vasos sanguíneos con la consecuente hemostasis y disminución de sangrado. Por tanto, ante la sospecha de atonía se debe realizar un masaje uterino abdominal o bimanual y emplear fármacos uterotónicos. Los fármacos de primera línea son:

- Oxitocina: la dosis de tratamiento de la HPP es 10-40 UI EV. Como efectos secundarios, aunque son poco frecuentes, podemos destacar: efecto antidiurético (aumenta el riesgo de edema cerebral y pulmonar), náuseas y vómitos; y si se administra rápido: hipotensión súbita, arritmias e, incluso, parada cardiorrespiratoria⁶.

- Metilergometrina: derivado alcaloide de la ergometrina, actúa directamente sobre la musculatura del músculo liso del útero e incrementa el tono basal, la frecuencia y la amplitud de las contracciones. La dosis recomendada es de 0.2mg IM o 0.125mg intramiométrial (IMM) cada 2-4 horas, con un máximo de 5 dosis¹².

Como efecto secundario más relevante, caben destacar las crisis hipertensivas. Por ello, está contraindicado en casos de HTA o preeclampsia¹². Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal y su uso concomitante con algunos fármacos como los macrólidos.

- Carboprost: es una prostaglandina F2a que induce la contracción de la musculatura lisa uterina. Se administra vía intramuscular (0.25mg), nunca endovenosa. La dosis se puede repetir cada 15 minutos hasta un máximo de 8 dosis¹². Contraindicado en pacientes con asma severo, cardiopatía, HTA severa, insuficiencia renal y hepática.

- Misoprostol: es un análogo de la prostaglandina E1. Para el tratamiento de la HPP se administran 1000µg vía rectal, pudiendo repetir la dosis a las 2-6 horas². Pese a que no es tan eficaz

como los demás uterotónicos, la principal ventaja es su precio, que no requiere refrigeración y la posibilidad de administrarlo vía rectal o incluso oral (vaginal no sería eficaz ante presencia de sangrado).

Entre las causas relacionadas con el «tono» uterino cabe mencionar la **inversión uterina**. Es una causa infrecuente de HPP y se caracteriza por la aparición de una masa a nivel cervical o vaginal junto con la no palpación de fundus uterino. Es un cuadro grave, con hemorragia, dolor y *shock* neurogénico, que requiere de una actuación rápida y necesidad de una adecuada anestesia. El tratamiento de elección es la reducción rápida vía vaginal empujando el fundus uterino en sentido inverso. En caso de contracción uterina intensa pueden requerirse fármacos uterorrelajantes (betamiméticos, SOMg4, nitroglicerina, gases halogenados...). Si fracasa la reducción manual puede valorarse un método hidrostático con infusión de suero fisiológico a presión, o bien, en caso de cesárea o tras realizar laparotomía en un segundo tiempo tras un parto vaginal, traccionar de los ligamentos redondos, emplear un punto tractor en fundus o incluso colocar un vacuum a nivel fúndico. Una vez reducida la inversión, se deben emplear fármacos uterotónicos para evitar la recidiva y el mantenimiento del tono uterino.

Trauma: ante sospecha de una lesión en el canal del parto, es indispensable un buen campo quirúrgico, instrumental adecuado y una correcta analgesia. Se debe sospechar ante hemorragia posparto con el útero correctamente contraído, una vez se produce el alumbramiento y tras una correcta revisión de la integridad de la placenta y membranas amnióticas. Ante un desgarro, la primera elección terapéutica es la reparación mediante sutura; no obstante, la embolización puede aplicarse en algunos casos de vasos de difícil acceso. En pacientes con factores de riesgo, como cirugía uterina previa, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se haya producido una rotura uterina, que puede manifestarse como una

HPP, hemoperitoneo o *shock*, requiriendo reparación quirúrgica inmediata.

Tejido (retención de restos ovulares): ante la sospecha de retención de restos inmediatamente posparto, debe realizarse una revisión manual de la cavidad uterina, utilizando soporte ecográfico si existe duda clínica. Si no puede realizarse una extracción manual, el tratamiento de elección es el legrado uterino ecoguiado, con la posterior administración de fármacos uterotónicos.

Si se trata de un caso de alta sospecha de placenta acreta o la placenta no se separa fácilmente, hay que tener en cuenta que no se debe traccionar en exceso, ya que puede aumentar el riesgo de hemorragia masiva. En este supuesto se recomienda realizar la histerorrafia con la placenta *in situ* y posteriormente valorar una histerectomía o tratamiento conservador en función del deseo genésico y la estabilidad de la paciente.

Si la placenta se extrae de forma dificultosa y se sospecha que existen zonas de acretismo parcial, puede considerarse como tratamiento inicial el legrado ecoguiado y la administración de fármacos uterotónicos. La colocación de un balón intrauterino, realización de suturas de compresión uterina o la embolización también pueden ser estrategias útiles.

En caso de manipulación intrauterina (por extracción manual de placenta o legrado), está indicada la profilaxis antibiótica.

Trombina (alteraciones de la coagulación): las alteraciones de la coagulación, ya sean hereditarias o adquiridas, requerirán un tratamiento específico en función del factor causal (transfusión de plaquetas, plasma o crioprecipitados). En el caso de la enfermedad de von Willebrand (coagulopatía hereditaria más frecuente), se puede utilizar desmopresina o DDAVP (análogo sintético de la vasopresina)¹³.

5.2. Manejo avanzado

Cuando la hemorragia es grave, se debe proseguir un algoritmo terapéutico con pasos secuenciales preestablecidos tanto a nivel obstétrico como de reanimación anestésica. (Figura 1)

Se deberá intensificar el tratamiento uterotónico y valorar tratamiento conservador no farmacológico y quirúrgico³.

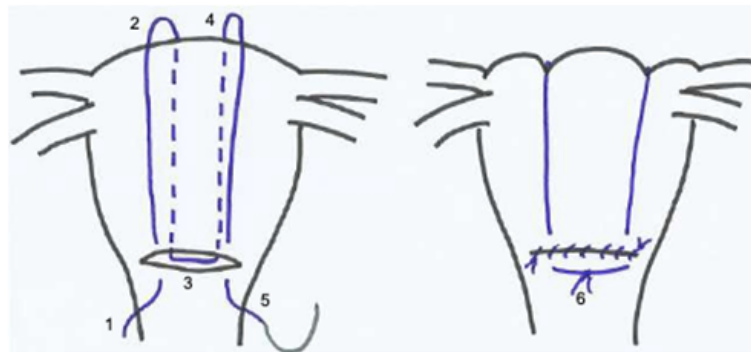
Tratamiento conservador no farmacológico: la eficacia de las técnicas conservadoras parece ser comparable entre ellas¹⁴, por lo que para la elección habrá que tener en cuenta factores como la vía del parto, posibilidad de embolización o la experiencia de los profesionales.

- Balón intrauterino (Bakri): es un método eficaz, rápido y de fácil aplicación. Tiene una tasa de éxito del 85-90 %. En caso de no disponer de un modelo de balón intrauterino específicamente, se podrían utilizar gasas, una sonda Foley, balón esofágico de Sengstaken o balón urológico de Rusch. El balón de Bakri no tiene látex. Para su colocación es importante descartar la retención de restos, lesiones en el canal de parto y ruptura uterina. Se debe realizar un sondaje vesical permanente y se debe llenar con 300-500ml de suero salino estéril. Puede realizarse una colocación ecoguiada y, tras su colocación, se recomienda realizar un taponamiento vaginal. Es posible su colocación en caso de parto vaginal o cesárea (bien vía vaginal o abdominal previo a la histerorrafia), con una tasa de éxito del 87 y del 81.7 %, respectivamente¹⁵. Si una vez colocado persiste el sangrado, se debe proseguir con una técnica alternativa, valorando la necesidad de cirugía. Si con el balón cede la hemorragia, este se mantendrá durante 12-24 horas y posteriormente se retirará (preferiblemente con vaciado en dos tiempos). Durante el tiempo que esté colocado, está indicada la profilaxis antibiótica endovenosa.

- Suturas de compresión uterina: técnica conservadora de fácil aplicación con una eficacia entre el 75-100 %. Las técnicas más conocidas son la sutura de B-Lynch y la sutura de Hayman, y tienen una eficacia y tasa de complicaciones similares¹⁶. Son técnicas más útiles en caso de cesárea; no obstante, también se podrían aplicar en caso de parto vaginal. Todas se realizarán con sutura reabsorbible y aguja cilíndrica grande y curva.

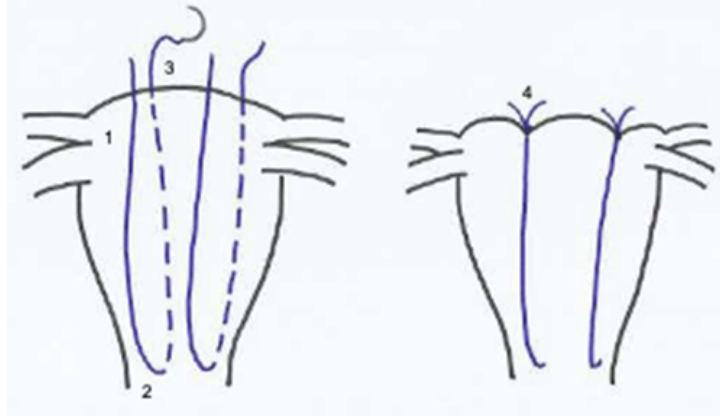
Sutura de B-Lynch: requiere de histerotomía. En el dibujo se pueden ver los pasos a seguir para su realización. Tras el paso 6 (cierre de sutura de B-Lynch) se realizará la histerorrafia.

Sutura de B-Lynch



Sutura de Hayman: modificación de sutura de B-Lynch que no requiere histerotomía. Técnica más sencilla y rápida. En el dibujo se detallan los pasos a seguir. Los pasos del 1 al 4 se deberán repetir para realizar la segunda sutura.

Sutura de Hayman



En ambas técnicas se aconseja realizar un punto de sutura en fundus para evitar el desplazamiento lateral de los hilos.

- Embolización: es un tratamiento conservador endovascular mínimamente invasivo que consiste en la realización de una arteriografía para localizar el vaso sangrante y ocluirlo posteriormente con partículas absorbibles de gelatina (Gelfoam) como primera elección. Se suele realizar bajo anestesia local, pero puede realizarse también bajo anestesia general. El procedimiento dura 30-60 minutos, se lleva a cabo por angiorradiólogos y presenta una eficacia del 88-97 %¹⁷. Se puede realizar en pacientes con HPP estables hemodinámicamente, útil en caso de laceraciones cervicovaginales o acretismo placentario. Se considera una técnica con igual tasa de éxito que el balón intrauterino y mejor opción que la histerectomía¹⁸. Su principal inconveniente es la disponibilidad. Como complicaciones a tener en cuenta están la posibilidad de fiebre tras el procedimiento y el riesgo de necrosis.

- Ligadura de vasos pélvicos: la ligadura bilateral de las arterias uterinas o rama anterior de iliacas internas son técnicas útiles, sobre todo en caso de no disponer de embolización y si se realiza por cirujanos entrenados. También puede ser útil como técnica de rescate posterior a una histerectomía².

La ligadura de arterias uterinas puede realizarse mediante una ligadura simple con Vicryl 1, realizar la sutura de O'Leary (ligadura en masa de arterias y venas uterinas incluyendo 2-3 cm de miometrio), o bien, realizar la ligadura en la parte terminal de la arteria (rama ascendente). La complicación más frecuente en este último supuesto sería la lesión del uréter.

La ligadura de la rama anterior de ambas arterias hipogástricas (o internas) se debe realizar por laparotomía (incisión Pfannestiel o laparotomía media infraumbilical). Se debe realizar una apertura del peritoneo desde la bifurcación de los vasos iliacos, en sentido caudal a unos 8 cm. Se debe identificar y separar de forma medial el uréter y posteriormente individualizar la arteria iliaca interna con un disector (de lateral a medial para evitar lesión venosa) y ligarla a unos 2-3 cm de la bifurcación para así ligar únicamente la rama anterior (respetando la posterior). Para asegurar que no se ha ligado la arteria iliaca externa se puede comprobar la presencia de pulsos pedios. Este procedimiento tiene mayor riesgo de necrosis que la ligadura de las arterias uterinas, pero menos riesgo de lesión ureteral.

Tratamiento quirúrgico radical. Histerectomía: es una estrategia eficaz y con la que los ginecólogos suelen estar familiarizados, con la evidente desventaja de la no conservación de la fertilidad. Por su radicalidad no se debe considerar una técnica de primera elección sino de rescate en caso de fracaso de técnicas conservadoras. En caso de dificultad técnica, una histerectomía subtotal es más fácil y rápida que una total. Una histerectomía total se debe considerar en casos de laceración que se prolonga a cérvix, o en caso de placenta previa o acreta de inserción baja.

La técnica es la ya conocida de intervenciones ginecológicas, con la principal variante de que primero se deben ligar o clampar los vasos uterinos y después el resto de pedículos.

5.3. Reanimación avanzada. Tratamiento *shock* hemorrágico

Una de las principales características de la hemorragia obstétrica, además de su aparición súbita, es que puede evolucionar rápidamente hacia *shock* hemorrágico. Se estima que 600-700ml atraviesan el espacio de intercambio placentario cada minuto, de manera que el manejo inicial ha de ser agresivo.

Existe una tendencia a infravalorar los estados de hipoperfusión subclínicos en pacientes con HPP, pues los parámetros utilizados para la evaluación del *shock* (como la tensión arterial, frecuencia cardíaca, estado mental y oliguria) son parámetros con baja sensibilidad y especificidad. Por ello, existen unas recomendaciones de objetivos hemodinámicos y analíticos (Tabla 4) que guiarán la reanimación mediante reposición de volemia y administración de hemoderivados ($\pm$ administración de drogas vasoactivas), independientemente del momento en que se inicie⁹.

Tabla 4. Objetivos hemodinámicos y analíticos

Objetivo	Valor
PA sistólica	90-100
FC (lpm)	<100
PVC (mmHg)	>6
Índice cardíaco (L/min/m ²)	>2.5
Lactato (mG/dL)	<22
pH	>7.20
Hto/hemoglobina	27-30/9-10 gr/dL
Plaquetas	>50,000
Fibrinógeno	2 gr/L
Calcio iónico	Normocalcemia
Temperatura	>35 °C

En el nivel de reanimación avanzada se incluyen las siguientes medidas:

5.3.1. Monitorización hemodinámica y analítica

Se aconseja canalizar una vía arterial y un acceso venoso central no solo para monitorizar la presión arterial de forma invasiva y la presión venosa central, sino para poder tratar la hipovolemia, la anemia y para la correcta extracción de muestras de laboratorio. Es importante realizar una adecuada monitorización analítica de la paciente, con determinaciones rápidas en la propia sala de partos (gasometría, hematocrito, calcio iónico) y determinaciones sucesivas en laboratorio (hemograma, coagulación incluyendo fibrinógeno y bioquímica con lactato), cuya frecuencia se adecuará al estado clínico de la paciente¹³.

5.3.2. Asegurar oxigenación

Asegurar la oxigenación, aumentar la FiO₂ o proceder a la intubación y ventilación mecánica si hay obnubilación o inestabilidad hemodinámica progresiva.

5.3.3. Fluidoterapia

Se recomienda la utilización de cristaloides y coloides balanceados, evitando la reanimación agresiva con mucho volumen, ya que provoca hemodilución y empeora la coagulación.

5.3.4. Transfusión de hemoderivados, plaquetas y plasma fresco congelado

Es útil la existencia de protocolos de transfusión masiva con el objetivo de facilitar la actuación transfusional en caso de hemorragia

obstétrica grave, y que permita una administración precoz de concentrados de hematíes y plasma fresco con un ratio 1:1.

Un hematocrito subóptimo en la fase aguda de la HPP se asocia con disfunción orgánica severa, pese a que no existe evidencia científica respecto al trigger transfusional óptimo, que sería cuando los valores de hemoglobina están en torno a 7-8g/dl.

La transfusión de plasma fresco congelado está indicada si el INR es mayor a 1.5 y de 4 g de fibrinógeno si este es inferior a 2 gr/L (1g cada 10 minutos)¹⁹.

En relación con las plaquetas, estaría indicada transfusión de plaquetas si el recuento es inferior a 50 000 y teniendo en cuenta que se transfundirá 1 unidad terapéutica de plaquetas por cada 4-5 unidades de hematíes.

En relación con el uso de complejo protrombínico (factores de la coagulación II, VII, IX y X), solamente está indicado en pacientes que están en tratamiento con dicumarínicos, tal y como indica la ficha técnica. Por otro lado, el factor VII recombinante no es un fármaco de primera línea.

5.3.5. Valorar necesidad de traslado a unidad de cuidados intensivos

En una hemorragia posparto grave puede requerirse el ingreso en unidad de cuidados intensivos. Si el centro en el cual ocurre la hemorragia posparto grave no dispone de dicha unidad, puede valorarse el traslado de la paciente una vez estabilizada hemodinámicamente y en ambulancia medicalizada.

6. MANEJO POSTERIOR A LA HEMORRAGIA POSPARTO

Una vez resuelta la hemorragia posparto, aparte de las medidas puerperales generales, se deben tener en cuenta algunos aspectos específicos.

En relación con el control puerperal de la anemia, es importante realizar un hemograma de control una vez superado el momento agudo, mínimo 4-6 horas posteriores a la última transfusión (en pacientes estables hemodinámicamente). Las opciones terapéuticas son:

- Hierro oral: si hemoglobina entre 6-9.9gr/dl.
- Hierro endovenoso: en pacientes sin criterios de transfusión que presentan intolerancia a hierro oral, mala absorción, o mal cumplimiento terapéutico.
- Transfusión: indicada en caso de Hb < 6gr/dl (plantear si Hb >6gr/dl y paciente sintomática o comorbilidad asociada).

La presencia de hipotensión significativa persistente tras una HPP ya resuelta puede indicar una insuficiencia suprarrenal secundaria a síndrome de Sheehan precoz, que podría detectarse mediante un control analítico de glucosa, ionograma, equilibrio ácido-base, urea, creatinina y sodio en orina.

La HPP es un factor de riesgo para trombosis puerperal, por tanto, puede estar indicada la tromboprofilaxis con HBPM a partir de las 12-24h de la resolución del cuadro, siempre y cuando las pruebas de coagulación sean normales. Durante las primeras horas posteriores a la hemorragia posparto, el uso de medias compresivas o vendaje compresivo es recomendable mientras no se inicie la profilaxis tromboembólica con HBPM.

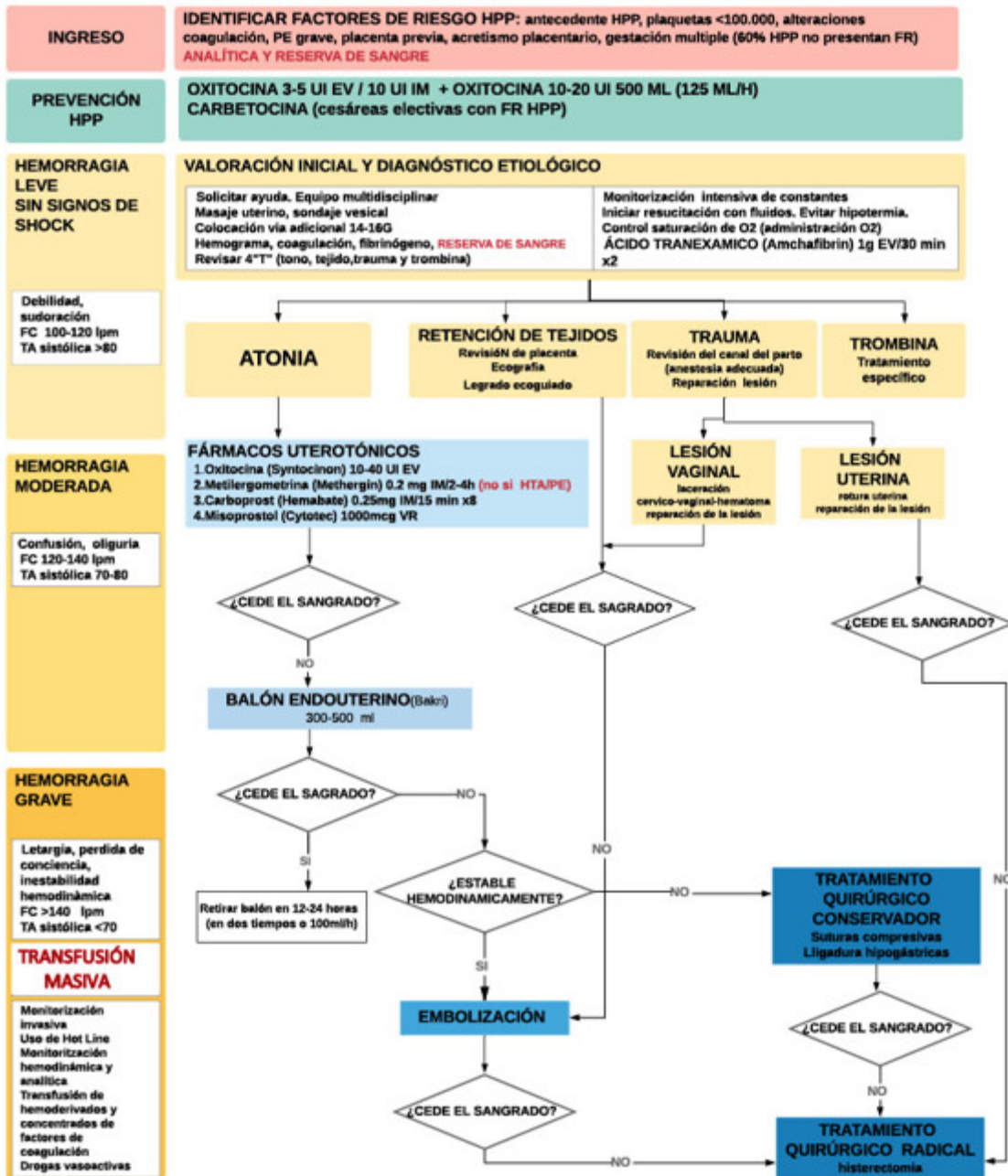
REFERENCIAS

1. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(2). doi:10.1002/14651858.CD007412.pub5.
2. Mavrides E, Allard S, Chandraharan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, Riris S TA on behalf of the Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;124:e106-e149. doi:10.1111/1471-0528.14178.
3. Girard T, Mörtl M, Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: The postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(3):267-274. doi:10.1097/ACO.0000000000000081.
4. Hofmeyr GJ, Mshweshwe NT, Gülmezoglu AM. Controlled cord traction for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(1). doi:10.1002/14651858.CD008020.pub2.
5. Saccone G, Caissutti C, Ciardulli A, Abdel-Aleem H, Hofmeyr GJ, Berghella V. Uterine massage as part of active management of the third stage of labour for preventing postpartum haemorrhage during vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(7):778-781. doi:10.1111/1471-0528.14923.
6. Bohlmann MK, Rath W. Medical prevention and treatment of postpartum hemorrhage: A comparison of different guidelines. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(3):555-567. doi:10.1007/s00404-013-3016-4.
7. Su L-L, Chong Y-S, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. doi:10.1002/14651858.cd005457.pub4.
8. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, et al. Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth. *N Engl J Med*. 2018;379(8):743-752. doi:10.1056/nejmoa1805489.
9. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:332-395. doi:10.1097/EJA.0000000000000630.
10. Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med*. 2018;379(8):731-742. doi:10.1056/nejmoa1800942.
11. WOMAN Trial Collaborators. Effect of Early Tranexamic Acid Administration on Mortality, Hysterectomy, and Other Morbidities in Women with Post-Partum Haemorrhage (WOMAN): An International, Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-2116. doi:10.1097/01.ogx.0000524474.98785.13.
12. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, Williams MJ, Díaz V, Pasquale J, Chamillard M, Widmer M, Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Althabe F, Gülmezoglu AM, Vogel JP, Oladapo OT CA, Gallos. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(12). doi:10.1002/14651858.CD011689.pub3.www.cochranelibrary.com.

13. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: Consensus from an international expert panel. *Transfusion*. 2014;54(7):1756-1768. doi:10.1111/trf.12550.
14. Doumouchtsis SK, Papageorghiou AT, Arulkumaran S. Systematic Review of Conservative Management of Postpartum Hemorrhage: What to Do When Medical Treatment Fails. 2007;62(8):540-547.
15. Suarez S, Conde-agudelo A, Borovac-pinheiro A, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222:293.e1-52. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1287>.
16. Matsubara S, Yano H, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Suzuki M. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: An overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(4):378-385. doi:10.1111/aogs.12077.
17. Lindquist JD, Vogelzang RL. Pelvic Artery Embolization for Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(1):41-47. doi:10.1055/s-0038-1636520.
18. Ramler PI, Henriquez DDCA, van den Akker T, et al. Comparison of outcome between intrauterine balloon tamponade and uterine artery embolization in the management of persistent postpartum hemorrhage: A propensity score-matched cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(11):1473-1482. doi:10.1111/aogs.13679.
19. Butwick AJ. Postpartum hemorrhage and low fibrinogen levels: The past, present and future. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(2):87-91. doi:10.1016/j.ijoa.2013.01.002.

Figura 1 Manejo de la hemorragia obstétrica

MANEJO DE LA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA



17

TÉCNICAS DE CRIBADO CONVENCIONAL

17.TÉCNICAS DE CRIBADO CONVENCIONAL

Virginia Borobio, Mar Bennasar, Antoni Borrell

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo del diagnóstico prenatal (DP) es la detección de los defectos congénitos en vida prenatal. Se consideran defectos congénitos aquellas anomalías cromosómicas, morfológicas, estructurales, funcionales o moleculares presentes en el momento del nacimiento. En este capítulo nos centraremos en el diagnóstico prenatal de las anomalías de origen cromosómico. Las más frecuentes son las aneuploidías (anomalía cromosómica numérica). El síndrome de Down (trisomía 21 o T21) es la aneuploidía autosómica más frecuente junto con la trisomía 18 (T18 o síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (T13 o síndrome de Patau), mientras que las aneuploidías sexuales más frecuentes son la monosomía X, trisomías XXY, XXX y XYY. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años, asociado a un aumento en la edad materna de las gestantes.

El cribado consiste en un programa epidemiológico de aplicación sistemática o universal, que tiene la finalidad de detectar en una población determinada y asintomática una enfermedad grave. La trisomía 21 es la primera causa conocida de retraso mental y es la más frecuente de las anomalías cromosómicas viables, con una prevalencia de 1/250 en primer trimestre en nuestro medio. Más allá de la presencia de retraso mental, la asociación de esta cromosomopatía a cardiopatía u otras malformaciones hace que empeore su pronóstico, por lo que sus repercusiones tanto a nivel familiar como en nuestro sistema sanitario justifican que se haya desarrollado un programa de cribado universal.

El objetivo de los programas de cribado de diagnóstico prenatal será calcular el riesgo de una gestante de ser portadora de un feto con trisomía 21 o trisomía 18, seleccionando aquellas gestantes con más riesgo de presentar una anomalía cromosómica¹. Los **factores de riesgo «clásicos»** de aneuploidía que clásicamente se habían utilizado como método de cribado son:

- **Anomalía parental** (generalmente equilibrada) de uno de los progenitores.
- **Anomalía en una gestación anterior:** aumenta hasta en un 0.75 % el riesgo de aneuploidía en una futura gestación.
- **Edad materna:** la prevalencia de la trisomía 21 aumenta a medida que aumenta la edad materna, hasta que el riesgo se estanca a partir de los 45 años². La edad ≥ 35 años como indicación de amniocentesis fue la primera estrategia de diagnóstico prenatal de aneuploidías. Inicialmente suponía realizar un procedimiento invasivo al 5 % de la población, seleccionando el 30 % de la población afecta de síndrome de Down. Con el aumento de la edad materna de la población obstétrica, la aplicación de este método de cribado supondría realizar un procedimiento invasivo a aproximadamente un 30 % de la población, aumentando el número de pérdidas fetales con mínimo impacto poblacional. Si utilizamos 38 años como punto de corte estaríamos seleccionando aproximadamente un 5 % de la población, con una tasa de detección del 25-30 %. Actualmente existen métodos más precisos de cribado, por lo que la edad materna en el momento del parto establece el riesgo de base, *a priori*, de aquella gestación, sin ser indicación de realizar un procedimiento invasivo por sí misma³.

Se define *marcador de aneuploidía* a cualquier parámetro que presente diferencias entre fetos normales y afectados. Los programas de cribado actuales modifican el riesgo *a priori* (edad materna) por los valores obtenidos de diferentes marcadores de aneuploidía. Los principales programas de cribado se describen a continuación.

2. CRIBADO DE PRIMER TRIMESTRE

Uno de los objetivos del diagnóstico prenatal es conseguir un diagnóstico fiable lo más precozmente posible, ofreciendo a las pacientes la posibilidad de asesoramiento por parte de diferentes especialistas y, en casos de interrupción, que esta sea más segura y menos traumática que en el segundo trimestre de gestación. La utilización de métodos de cribado de primer trimestre presenta las siguientes ventajas⁴⁻⁵:

- Permite un diagnóstico precoz y fiable de las aneuploidías más frecuentes.
- Datación más precisa de la gestación.
- Diagnóstico precoz de malformaciones fetales.
- Valoración de la corionicidad de las gestaciones gemelares.

A. Cribado bioquímico: edad materna + marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos utilizados en el *screening* de primer trimestre son la fracción libre de la gonadotropina coriónica (fβ-hCG) y la proteína plasmática A asociada a la placenta (PAAP-A) valorados entre semana 8 y 12 (preferentemente 8-10 semanas). En la Tabla I podemos valorar su correlación con las aneuploidías más frecuentes y su tasa de detección como marcador aislado. El efecto discriminatorio máximo de la PAAP-A es entre las 8-10 semanas, reduciéndose a partir de la semana 12 (contrario a lo que sucede con la fβ-hCG). La tasa de detección del cribado bioquímico de primer trimestre (edad materna + fβ-hCG + PAAP-A) es de un 65 %⁶.

Tabla I. Correlación de los diferentes marcadores de aneuploidía con T21, 18 y 13

Marcador	Trisomía 21	Trisomía 18-13	Tasa detección*	Trimestre
Edad materna	↑	↑	30	1.º y 2.º
PAPP-A	↓	↓	44	1.º
fβ-hCG	↑	↓	28	1.º
hCG	↑	↓	40	2.º
AFP	↓	↓	24	2.º
μE3	↓	↓	39	2.º
Inhibina A	↑	↑	49	2.º

* De forma aislada, para un 5 % falsos positivos

B. Cribado ecográfico: edad materna + translucencia nuchal (TN)

Descrita por Nicolaides en 1994. La TN es el acúmulo de líquido en la zona correspondiente a la nuca del feto. Se encuentra aumentada en aneuploidías (T21, 18, 13, monosomía X, triploidías) y otros defectos congénitos fetales como cardiopatías, hernia diafragmática, displasia esquelética y otros síndromes variados. El periodo óptimo para su valoración es entre las 11²-13⁶ semanas (CRL entre 45 y 80 mm). La sistemática para la medición de la TN, descrita por la Fetal Medicine Foundation (www.studiolift.com/fetal/site/FMF-spanish.pdf), debe incluir un plano sagital del feto, imagen ampliada hasta que el feto ocupe ¾ partes de la pantalla, visión de la punta de la nariz y del paladar como formación rectangular, distinguir bien entre amnios y piel, colocación de los calipers en el margen interno (*on-to-on*).



Figura 1. Medida de la translucencia nucal según las guías de la Fetal Medicine Foundation

El valor obtenido se expresa en múltiplos de la mediana (MoMs) en función de la distancia cráneo-caudal, por lo que es imprescindible informar de la medida del embrión para su valoración⁷. La tasa de detección de síndrome de Down combinada con la edad materna es del 70 %. Debido a la alta asociación con otros defectos congénitos, la presencia de una TN aumentada (> percentil 99) es indicación de un estudio detallado.

Se puede considerar como método de screening en aquellas gestantes que consulten entre semana 13 y 14 semanas, en las que no se hayan valorado los parámetros bioquímicos antes de las 13 semanas.

C. Cribado combinado: edad materna + marcadores bioquímicos + TN

Es el método de cribado de elección cuando la gestante consulte antes de las 13 semanas. Se propuso a finales de los 90. Para ello se debe programar una analítica entre semana 8-12 y una ecografía entre la semana 11²-13⁶. El riesgo de síndrome de Down y síndrome Edwards se calcula multiplicando el riesgo *a priori* de la gestante por el *likelihood* ratio correspondiente a los múltiplos de la mediana (MoMs), es decir, desviaciones respecto a la mediana para una edad gestacional de los parámetros bioquímicos y ecográficos.

La gestación de riesgo de aneuploidía será aquella con un riesgo ³1/250. La tasa de detección del *screening* combinado en primer trimestre para síndrome de Down es de 90 %, con un 4 % de falsos positivos. Dado que los fetos afectados de T18 o T13, monosomía X y triploidías comparten los dos marcadores con más peso (TN y PAAP-A), este programa permite la detección de la mayoría de las 5 anomalías cromosómicas más frecuentes^{6,8-9}.

3. CRIBADO DE SEGUNDO TRIMESTRE

A. Cribado bioquímico (edad materna + marcadores bioquímicos)

Es el cribado de elección en aquellas gestantes que se valoren a partir de las 14 semanas.

El cribado bioquímico de segundo trimestre fue el primer programa establecido de detección de síndrome de Down. Actualmente los marcadores bioquímicos de aneuploidía de segundo trimestre son: AFP (α -fetoproteína), β -hCG (gonadotropina coriónica), μ E3 (estriol no conjugado) e inhibina A. Se valoran expresados en múltiplos de la mediana (MoMs). Se recomienda su determinación entre la semana 15-18 de la gestación, siendo útiles entre la 14-19¹⁰⁻¹². El patrón asociado a las aneuploidías más frecuentes y su tasa de detección se muestra en la Tabla I.

La gestación de riesgo de aneuploidía será aquella con un riesgo 1/250. Se han descrito diferentes sistemas de cribado en función de los marcadores valorados:

Triple *screening* o triple test: fue el primer test combinado de cribado de aneuploidías. Se describió en 1988. Estudios prospectivos mostraron una tasa de detección del 65 %, con un 5 % de falsos positivos cuando se utiliza 1/250 como punto de corte.

En Europa, gran parte de países optaron por el **doblo test**, excluyendo el análisis del estriol no conjugado, con similares tasas de detección que el triple test, aunque los falsos positivos aumentaron hasta el 11 %.

El **test cuádruple** es el *screening* bioquímico que presenta mayor tasa de detección, alcanzando el 75-80 %, y es en la actualidad el test electivo de *screening* en el segundo trimestre.

La utilización de los test de *screening* para el diagnóstico de otras aneuploidías como la trisomía 18, 13 y monosomía X permite una detección menor, del 60 % aproximadamente.

En la Tabla II se comparan los diferentes programas de cribado bioquímico de segundo trimestre y en la Tabla III la tasa de detección de los cribados más utilizados actualmente.

Tabla II. Cribado bioquímico de segundo trimestre

	Parámetros bioquímicos				Detección Sd Down
	AFP	hCG*	μE3	inhibina A	
Triple <i>screening</i>	+	+	+	-	65-70 %
Doble test	+	+	-	-	60 %
Cuádruple test	+	+	+	+	75-80 %

*La tendencia actual es sustituir la hCG por la fracción libre de la β-hCG

Tabla III. Índice de detección para trisomía 21 de diferentes programas de cribado

Método de cribado	Tasa de detección
Edad materna (EM)	30
EM + bioquímica 15-18 semanas	50-75
EM + TN 11 ² -13 ⁶ semanas	70
Screening combinado 8-13 ⁶ semanas (EM + TN + PAAP-A + fβ-hCG)	90

B. Cribado ecográfico

El cribado ecográfico de las aneuploidías basado en la detección de malformaciones no ha mejorado de forma significativa la tasa de detección, probablemente porque solo un tercio de las gestaciones afectas de síndrome de Down (aneuploidía más frecuente) presentan malformaciones. A este hecho debemos añadir que las malformaciones más frecuentes son las cardíacas, las que más frecuentemente pasan desapercibidas en nuestro medio.

Los llamados marcadores ecográficos no son malformaciones *per se*, pero sí signos de alerta que presentan en mayor frecuencia los fetos afectos de síndrome de Down que los fetos normales.

Los primeros que se describieron fueron los **marcadores ecográficos de segundo trimestre**, que se han ido modificando a lo largo de las 2 últimas décadas y se pueden valorar en la ecografía morfológica de las 20-22 semanas. Estos marcadores nos permiten modificar el riesgo previo de la gestante en función del número y tipo de marcador. Si recalculamos el riesgo de Down deberemos valorar

todos los marcadores secundarios descritos en la Tabla III y multiplicar cada uno por el *likelihood* ratio (LR) positivo o negativo, en función de si está presente o ausente. La última columna muestra el LR por el que debemos multiplicar el riesgo si únicamente aparece un marcador. (Tabla III)

Es el método de cribado de elección en las gestaciones que consultan a partir de las 20 semanas y se conoce como sonograma genético de segundo trimestre. De manera similar a los *screenings* previos, se considerará riesgo alto de síndrome de Down cuando el riesgo resultante de modificar el riesgo de la edad materna sea $\geq 1/250$. Su tasa de detección se sitúa alrededor del 70 % para un 5 % de falsos positivos¹⁴.

Más recientemente se han estudiado **marcadores ecográficos de primer trimestre**, que también nos permiten modificar un riesgo *a priori* y que, si bien tampoco aumentan significativamente la tasa de detección de T21, sí que disminuyen la tasa de falsos positivos¹⁷.
Tabla IV

Tabla III. *Likelihood* ratio (LHR) de los marcadores de T21 de segundo trimestre¹³

Marcador	LR positivo	LR negativo	LR como marcador aislado
Edema nuchal	19.18	0.80	3.12
Húmero corto	4.81	0.74	0.78
Fémur corto	3.72	0.80	0.61
Ectasia plélica	7.77	0.92	1.10
Foco hiperecogénico	5.85	0.80	0.95
Hiperecogenicidad intestinal	11.44	0.90	1.65
Ventriculomegalia	25.78	0.94	3.57
ARSA	21.48	0.71	3.94
Ausencia/hipoplasia HN	23.26	0.46	6.38

LR: *Likelihood* ratio; ARSA: arteria subclavia derecha aberrante; HN: hueso nasal

Tabla IV. *Likelihood* ratio de los marcadores de T21 de primer trimestre

Marcador	LR positivo	LR negativo	LR como marcador aislado
Hueso nasal	15	0.82	3.9
Ductus venoso	10.2	0.49	4.4
Regurgitación tricuspídea	14.3	0.53	5.8

4. CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS EN GESTACIONES MÚLTIPLES

A. GESTACIONES GEMELARES

Deberemos establecer la corionicidad antes de aplicar un método de cribado de aneuploidía. Las gestaciones bicoriales tienen un riesgo independiente para cada feto y, globalmente, el riesgo de presentar una cromosomopatía es mayor en gestaciones únicas. Las gestaciones monocoriales tienen el mismo cariotipo y, por tanto, un riesgo similar que en las gestaciones únicas. En los embarazos gemelares cromosómicamente normales, en comparación con los embarazos únicos, la mediana de las concentraciones séricas de fβ-hCG, PAPP-A, AFP, hCG y uE3 ajustada al peso materno es alrededor de 2.0 MoM¹⁵.

Screening combinado de primer trimestre: cálculo de riesgo: edad + parámetros bioquímicos modificados + TN

Gestaciones bicoriales: riesgo independiente para cada feto en función de la TN de cada uno.

Gestaciones monocoriales: riesgo único para ambos fetos calculado a partir de la media de las dos TN.

Tasa de detección similar a las gestaciones únicas (alrededor del 89 %), con un 5-6 % de falsos positivos¹⁶.

Screening bioquímico de segundo trimestre: la tasa de detección es de aproximadamente el 50 %.

Sonograma genético de primer y segundo trimestre: es un método de *screening* equiparable al *screening* bioquímico de segundo trimestre. En el primer trimestre puede aumentar los falsos positivos por fenómenos precoces de TFF en gestaciones monocoriales, como ductus venoso patológico.

B. GESTACIONES TRIPLES

El cálculo de riesgo se realizará a partir de la edad materna + TN y a partir de las 14 semanas con el sonograma genético. La bioquímica no es aplicable.

CRIBADO DE DEFECTOS DE TUBO NEURAL

Los defectos de tubo neural (DTN) son una de las malformaciones más frecuentes tras las cardiopatías congénitas.

Screening ecográfico: la ecografía de *screening* presenta una sensibilidad > 85 % para la detección de DTN abierto. Es por ello que, con el desplazamiento del *screening* de aneuploidías al primer trimestre, que no permite la detección de los DTN, la mayoría de los centros consideran la ecografía como método electivo de *screening* de los DTN. Asimismo, se están evaluando unas mediciones de la fosa posterior fetal (índice BS/BSOB o cisterna magna) como marcadores de DTN del primer trimestre.

Screening bioquímico: AFP. La primera asociación de AFP aumentada DTN data de 1972. La determinación de AFP en suero materno demostró ser una medida eficaz en el diagnóstico prenatal de los DTN abiertos entre la semana 14-18 (preferentemente 16-18 semanas). Se considera riesgo aumentado valores superiores a 2.5 MoMs, con una tasa de detección de DTN del 80 %. Existen múltiples falsos positivos: defectos de pared abdominal, alteraciones renales, gestación múltiple, anomalías placentarias, éxitus fetal, patología materna. Ante un valor aumentado de AFP se realizará ecografía dirigida para detectar anomalías asociadas (detección > 95 %).

PUNTOS CLAVE

- La edad materna avanzada es el método de cribado con una tasa de detección más baja (30 %). Los métodos de cribado de primer y segundo trimestre incluyen la valoración de la edad de la gestante y presentan tasas de detección muy superiores.
- El método de cribado de elección es el combinado de primer trimestre (edad + TN + PAAP-A + f β -hCG) ya que ofrece la mayor tasa de detección (90 %) para un 4 % de falsos positivos.
- Una TN aumentada (> percentil 99) seleccionará fetos con más riesgo de cromosomopatía, malformaciones mayores y otras anomalías genéticas tributarias de estudios más detallados.
- En segundo trimestre, entre las 14-19 semanas, el método de cribado de elección se basa en la edad materna y la utilización de 4 marcadores bioquímicos, presentando unas tasas de detección entre el 75-80 %.
- A partir de las 20 semanas, el único método de *screening* disponible es el sonograma genético, que consiste en evaluar 9 marcadores ecográficos y modificar el riesgo de la edad materna con los *likelihood* ratios correspondientes.
- En gestaciones gemelares deberemos establecer la corionicidad para valorar el riesgo de aneuploidía. Los métodos de cribado presentan tasas discretamente menores, con un aumento de los falsos positivos.
 - En gestaciones gemelares dicoriales se realizará una estimación del riesgo para cada feto después de aplicarse unos factores de corrección para los marcadores bioquímicos.
 - En gestaciones gemelares monocoriales se calculará un riesgo único a partir de la media de las dos TN.

- En gestaciones gemelares a partir de las 14 semanas se pueden utilizar el screening bioquímico de segundo trimestre o el sonograma genético.

BIBLIOGRAFÍA

1-Nicholaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(4):313-21.

2-Warburton D1, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet.* 2004 Sep;75(3):376-85.

3-Protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals
http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/recursos/protocol_s_i_recomanacions/17_salut_maternoinfantil/documents/protocoldiagnosticprenatalbreu.pdf
.

4-Malone FD, D'Alton ME; Society for Maternal-Fetal Medicine. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2003 Nov;102(5 Pt 1):1066-79.

5-Nicholaides KH, Brizot ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(9):782-6.

6-Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Goncé A, Sánchez A, Soler A, Cararach V, Vanrell JA. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn.* 2004 Jul;24(7):541-5.

7-Borrell A, Quinto L, Fortuny A, Borobio V, Mercadé I, Vanrell JA. Translucencia nuchal y ductus venoso: Valores de referencia en el primer trimestre de la gestación. *Progr Obstet Ginecol* 2006;49:434-40.

8-Brizot ML, Snijders RJ, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Feb;102(2):127-32.

9-Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jun;31(6):618-24.

10-Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7(11):1-77.

11-Fergal D. Malone, M.D., Jacob A. Canick, Ph.D., Robert H. Ball, M.D., David A. Nyberg, M.D.,Christine H. Comstock, M.D., Radek Bukowski, M.D., Richard L. Berkowitz, M.D., Susan J. Gross, M.D., Lorraine Dugoff, M.D., Sabrina D. Craigo, M.D., Ilan E. Timor-Tritsch, M.D., Stephen R. Carr, M.D.,Honor M. Wolfe, M.D., Kimberly Dukes, Ph.D., Diana W. Bianchi, M.D., Alicja R. Rudnicka, Ph.D.,Allan K. Hackshaw, M.Sc., Geralyn Lambert-Messerlian, Ph.D., Nicholas J. Wald, F.R.C.P., and Mary E. D'Alton, M.D.,for the First- and

Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium*. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. N Engl J Med 2005(10) 353;19.

12-Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Emig D, D'Alton ME; First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. Obstet Gynecol 2007;110(1):10-7.

13-Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Mar;41(3):247-61.

14-Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, Sullivan L, Comstock CH, Saade GR, Eddleman K, Gross S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, D'Alton ME; First and Second Trimester Evaluation of Risk Research Consortium. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. Obstet Gynecol. 2009 Dec;114(6):1189-96.

15-Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. J Med Screen 1998;5(1):3-4.

16-Prats P1, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. Prenat Diagn. 2014 Nov;34(11):1077-83.

17-Illa M, Mula R, Arigita M, Grande M, Goncé A, Borobio V, Borrell A. Likelihood ratios to apply for nasal bone, ductus venosus and tricuspid flow at the 11-13 weeks' scan in Down syndrome screening. Fetal Diagn Ther. 2013;34(2): 116-20.

18

**AVANCES EN DIAGNÓSTICO
PRENATAL:
TEST NO INVASIVOS
Y ARRAYS GENÉTICOS**

18. RECOMENDACIONES PARA LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS EN ADN FETAL LIBRE EN SANGRE MATERNA (ACTUALIZACIÓN 03/2017)

Antoni Borrell

Comité conjunto de la Sección de Ecografía y Medicina Fetal de la Sociedad Catalana de Obstetricia y Ginecología, Sección de Medicina Materno-Fetal de la Sociedad Catalana de Obstetricia y Ginecología, Comisión de Genética y Reproducción Humana del Colegio de Biólogos de Catalunya, Grupo de Genética Clínica y Dismorfología, y Grupo de Bioquímica del Programa de Diagnóstico Prenatal de Catalunya.

INTRODUCCIÓN

1.1. ADN FETAL LIBRE

En la sangre materna existen fragmentos de ADN fetal libre (ADNfl) de procedencia placentaria que se pueden analizar para determinar el número de copias de unos cromosomas determinados (habitualmente 21, 18, 13, X e Y) en el feto¹⁻². Se considera un método de cribado avanzado de aneuploidía, que requiere confirmación mediante una prueba diagnóstica invasiva en caso de resultado positivo.

1.2. MÉTODOS DE ANÁLISIS DEL ADNfl

Los principales métodos de análisis de la ADNfl para la detección de aneuploidías son: a) Shotgun Massive Parallel Sequencing, que secuencia fragmentos de todos los cromosomas y luego determina el número de copias de unos cromosomas determinados³⁻⁴; b) enriquecimiento mediante sondas específicas de regiones de los cromosomas de interés e hibridación en arrays⁵ (antes Targeted Massive Parallel Sequencing); y c) secuenciación de SNPs

(polimorfismos de nucleótido único), que analiza las distribuciones de polimorfismos en los cromosomas estudiados en la madre y el feto⁶. Aparte de estas 3 técnicas, hay nuevas en desarrollo. No hay evidencia científica para decantarse por un método u otro, con la excepción de las gestaciones múltiples y la ovodonación, donde la presencia de un tercer genoma dificulta el estudio de las distribuciones de SNPs. Los diferentes métodos disponibles ofrecen sensibilidades similares para las trisomías autosómicas y para las aneuploidías sexuales, y la mayoría ofrecen el estudio opcional de algunos síndromes de microdelección. La técnica basada en SNP se puede realizar a partir de las 9 semanas de gestación y el resto a partir de las 10 semanas.

1.3. EFECTIVIDAD DEL ESTUDIO DEL ADNfl EN GESTACIONES ÚNICAS

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis recoge que la tasa de detección del ADNfl es actualmente del 99.3 % para la trisomía 21, el 97.4 % para la trisomía 18 y el 97.4 % para la trisomía 13, con una tasa de falsos positivos del 0.1 % para cada una de estas trisomías⁷. Una parte de estos falsos positivos podrían explicarse por causas biológicas como son el mosaicismo placentario o materno, un gemelo no evolutivo y, más raramente, una neoplasia materna, un trasplante de médula ósea o de un órgano. Así pues, el estudio de la ADNfl presenta una sensibilidad y especificidad muy altas para la trisomía 21 y menor para las trisomías 18 y 13. Estas tasas de detección disminuyen si solo se tienen en cuenta las series de casos de gestaciones de primer trimestre (96.0 %, 92.5 % y 85.0 % para las trisomías 21, 18 y 13), las series provenientes de población general (95.9 %, 86.5 % y 77.5 % respectivamente), o las cohortes de casos consecutivos (93.2 %, 86.8 % y 85.1 %, respectivamente)⁷. El valor predictivo positivo (VPP) (la probabilidad de que se confirme un resultado positivo en una gestante determinada) varía en función de la prevalencia de las trisomías en la población estudiada. Para la trisomía 21, el VPP es del 91 % en población de alto riesgo y del 82 % en la población general. Para la trisomía 18 los VPP son del 84 % y el 37 %, y para la trisomía 13 son 87 % y 49 %, respectivamente.

El valor predictivo positivo (VPP) (la probabilidad de que se confirme un resultado positivo en una gestante determinada) varía en función de la prevalencia de las trisomías en la población estudiada. Para la trisomía 21, el VPP es del 91

% en población de alto riesgo y del 82 % en la población general. Para la trisomía 18 los VPP son del 84 % y el 37 %, y para la trisomía 13 son 87 % y 49 %, respectivamente.

1.4 FRACCIÓN FETAL Y NO OBTENCIÓN DE RESULTADO

Todos los informes de resultados deberían incluir la **fracción fetal** (FF) de ADNfl, calculado como porcentaje del ADNfl sobre el total del ADN libre en circulación materna. La FF está situada alrededor del 10 %, aumenta con la edad gestacional y disminuye con el peso materno y con un bajo volumen placentario. A medida que aumenta la FF aumenta la fiabilidad del resultado, y también a la inversa. La mayoría de los laboratorios consideran que no es lo suficientemente fiable dar un resultado cuando la FF <4%, a excepción de alguna técnica más reciente que parece mantener una alta fiabilidad en FF bajas⁸.

Las técnicas de ADNfl presentan una tasa de **no-resultado** relativamente elevada, que varía entre el 0 y el 12 %. Un metaanálisis muestra la existencia de un 4.3 % de muestras inadecuadas y un 5.1 % de fallos de laboratorio, la mitad debidas a una baja FF y la otra mitad por un fallo del ensayo⁹. Se ha observado un alto riesgo de aneuploidía (3% -4 %) ¹⁰ en caso de resultado fallido. En esta circunstancia, se puede optar por la repetición de la extracción de sangre materna en una edad gestacional más avanzada o bien por la realización de un procedimiento invasivo, opción que está especialmente indicada en bajas FF y en gestantes con un alto índice de masa corporal¹¹. Si se consideran los no-resultados como resultados positivos¹², por el alto riesgo de aneuploidía asociado, las

tasas de falsos positivos aumentan al 1.9 % para la trisomía 21, 1.7 % para la trisomía 18 y 1.9 % por la trisomía 13 ⁷.

1.5 EFECTIVIDAD DEL ESTUDIO DEL ADNfl EN GESTACIONES GEMELARES

En gestaciones múltiples la efectividad de la ADNfl disminuye, con unas tasas de detección del 89.4 % para la trisomía 21 y del 73.3 % para la trisomía 18⁷. En las gestaciones gemelares dicoriales existen dos FF diferentes que deberían constar en el informe. Algunos laboratorios que analizan las FF de los 2 gemelos, requieren una FF mínima del 4 % para cada gemelo para dar un resultado, lo que conlleva que la tasa de fallo de laboratorio aumente hasta el 7.2 %⁹. Como las series publicadas incluyen un número relativamente pequeño de trisomías, hay que ser cautos en la oferta del ADNfl en las gestaciones gemelares¹³. Teóricamente no debería haber diferencias entre las gestaciones monocoriales y las gesta²⁶⁰ ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNOFETAL ciones únicas, ya que solo hay una FF, pero en la práctica no hay datos que lo demuestren. En las gestaciones con un gemelo no evolutivo sería de esperar una tasa superior de falsos positivos debido la alta probabilidad de que el gemelo no viable sea aneuploide.

1.6 EFECTIVIDAD DEL ESTUDIO DEL ADNfl EN LA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS SEXUALES

La inclusión del estudio de los cromosomas sexuales es controvertida debido a que las consecuencias clínicas de las aneuploidías sexuales son relativamente leves y no comprometen el estado neurocognitivo del individuo. El hallazgo de determinadas anomalías ecográficas puede sugerir la presencia de una monosomía X, pero en este caso estaría indicada la realización de un procedimiento invasivo. Si se estudian los cromosomas sexuales, la tasa de detección de la monosomía X es del 90.3 % y para las otras aneuploidías sexuales es del 93.0 %, con unas tasas de falsos positivos del 0.23 % y el 0.14 %, respectivamente⁹. Así, si se estudia la dotación de 5 cromosomas (21,18,13, X e Y), la tasa total de falsos positivos es de un 0.67 %.

1.7 EFECTIVIDAD DEL ADNfl EN LA DETECCIÓN DE MICRODELECCIONES.

A pesar de que hay síndromes de microdelección bastante prevalentes (1 / 2000-1 / 4000 para la microdelección 22q11, causante del síndrome de DiGeorge) y que su detección se oferta comercialmente desde hace años, su inclusión en el cribado prenatal a partir del ADNfl es actualmente controvertida debido a la falta de estudios de validación clínica. Así pues, las tasas de detección y valores predictivos positivos y negativos reales de las técnicas de ADNfl en la detección de microdelecciones son actualmente desconocidas. En el caso de la delección 22q11, la microdelección más prevalente y de la que disponemos de más información, tan solo se han publicado tres estudios que presentan varios problemas metodológicos¹⁴⁻¹⁶. El valor predictivo positivo se estima en un 4 % en población de bajo riesgo, muy inferior al reportado para la trisomía 21¹⁷. Los síndromes de microduplicación no son tan prevalentes, tienen un menor impacto clínico y presentan más dificultades para su detección mediante ADNfl, por estos motivos no se ofertan en la actualidad.

2. RECOMENDACIONES

2.1. GESTACIONES DE MUY ALTO RIESGO (ANOMALÍAS FETALES)

Si existe un alto riesgo de aneuploidía, como es en caso de anomalía fetal ecográfica, translucencia nucal aumentada o restricción de crecimiento de segundo trimestre, se recomienda realizar directamente una prueba invasiva con estudio de dosis del genoma fetal mediante un microarray. En caso de anomalía cromosómica en los progenitores también estará indicada una técnica invasiva.

2.2 GESTACIONES DE ALTO RIESGO (CRIBADO SECUNDARIO)

En nuestro entorno asistencial, el alto riesgo se define como un riesgo $\geq 1/250$ en el cribado combinado de primer trimestre o en el cribado bioquímico de segundo trimestre y también incluiría las

gestaciones con trisomía previa. La mayoría de los estudios de ADNfl publicados se han realizado en población de alto riesgo de trisomía 21, 18 y 13 y es en esta población donde está bien establecida la indicación del estudio del ADNfl, como cribado secundario y en sustitución del procedimiento invasivo de entrada^{3,6,9}.

La principal ventaja del estudio del ADNfl es que evita el riesgo de pérdida fetal inherente a los procedimientos invasivos, que un reciente metaanálisis cuantifica del 0,11 % (1 en 910) posamniocentesis y del 0,22 % (1 en 455) posbiopsia corial¹⁸. El tema del coste en un cribado secundario es bastante neutro, ya que en el caso del ADNfl es similar o discretamente superior al de la prueba invasiva actual con realización de cariotipo.

ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNOFETAL 261

Los principales inconvenientes del estudio del ADNfl en sustitución de un procedimiento invasivo es que no detecta el 100 % de las trisomías estudiadas, no detecta las triploidías y que solo estudia entre 3 y 5 cromosomas. Se ha calculado que en la población general se dejarían de detectar un 12 % de las anomalías citogenéticas clínicamente significativas detectables en un cariotipo¹⁹, que representan una incidencia aproximada del 0.1 %²⁰. Estas anomalías no detectables aumentan en incidencia en la población de alto riesgo, aunque su tasa disminuye en el contexto del total de anomalías cromosómicas²⁰. Estos porcentajes aumentarían hasta el 45 % si se tuvieran en cuenta también las anomalías submicroscópicas^{21,22}.

Otra limitación es que los resultados positivos se deben de confirmar finalmente con un procedimiento invasivo, ya que se trata de un test de cribado. De todas formas, los casos doblemente positivos para la trisomía 21 (combinado + ADNfl) presentarán un valor predictivo positivo muy superior en comparación con el del cribado convencional, ya que aumenta del 10 % al 90 %.

Hasta que el estudio del ADNfl no esté cubierto por el sistema público de salud, se contempla mantener la oferta de la prueba invasiva como primera elección, por razones de equidad y porque

ofrece la posibilidad de realizar diferentes tipos de estudios, según la indicación.

2.3. GESTACIONES DE LA POBLACIÓN GENERAL (CRIBADO PRIMARIO)

Publicaciones más recientes en que se ha aplicado al estudio del ADNfl en gestantes de la población general, han confirmado que mantiene una alta tasa de detección y una baja tasa de falsos positivos, independientemente del nivel de riesgo basal²³. Esto ha comportado que varias sociedades científicas (ACOG-SMFM, ACMG, ISPD) actualmente consideren el estudio del ADNfl como una estrategia válida de cribado de primera intención (cribado primario)^{7,24-26}. La principal ventaja del ADNfl como método de cribado primario es su alta efectividad, con una tasa de detección superior para las trisomías 21 y 18 y una tasa de falsos positivos muy inferior a la del cribado combinado de primer trimestre que se está ofreciendo en Cataluña en la actualidad, el cual detecta el 90 % de las 3 trisomías, con un 4-5 % de falsos positivos.

El principal inconveniente del estudio del ADNfl como cribado primario es su coste muy superior al cribado combinado, sobre todo si se tiene en cuenta que la ecografía de primer trimestre se debe mantener con otros fines, como la confirmación de la viabilidad de la gestación, su datación, la detección de gestaciones múltiples y el estudio precoz de la anatomía fetal. Los estudios de coste-efectividad presentan unos resultados controvertidos, ya que el precio de la ecografía y de los procedimientos invasivos es muy variable según los países y los hay que incluyen en su evaluación el coste sanitario total de los síndromes de Down. La mayoría de estudios consideran que la aplicación de la ADNfl es coste-efectivo solo en una estrategia contingente, en el que se ofrece la ADNfl en un grupo de riesgo intermedio. De todos modos, otros estudios demuestran que el cribado primario en la población general es coste-efectivo, o bien que solo lo sería el cribado secundario²⁷⁻²⁹.

2.4 GESTACIONES DE RIESGO INTERMEDIO (CRIBADO CONTINGENTE)

A medio camino entre las opciones de ofrecer el estudio de ADNfl solo en población de alto riesgo, o de oferta universal a toda la población gestante, en la sanidad pública de Europa se abrió camino la estrategia de definir un grupo de riesgo intermedio después del cribado combinado de primer trimestre (por ejemplo el modelo suizo entre 1/380 y 1/1000, o el modelo danés hasta 2016 entre 1/300 y 1/1000) a quien se ofrece este test. En gestaciones de más alto riesgo se ofrecería la realización de una biopsia corial o amniocentesis y en los de más bajo riesgo no ofrecería ninguna prueba más.

En nuestro entorno esta parece ser la opción más coste efectiva: establecer un intervalo de corte de riesgo intermedio donde ofrecer el ADNfl como test para cribado de aneuploidías autosómicas, después de haber realizado un test combinado convencional. El intervalo de riesgo intermedio es arbitrario y puede variar en función de los recursos disponibles. Esta estrategia, dirigida a reducir costes, ya se ha comenzado a explorar en nuestro país en el marco de un plan piloto.

2.5. CONFIRMACIÓN DE RESULTADOS

Debido a que el estudio del ADNfl es una técnica de cribado, se deberán confirmar todos los resultados positivos con una prueba invasiva. Antes de las 15 semanas, la técnica de obtención de muestra fetal será preferentemente la biopsia corial para no diferir los resultados hasta el segundo trimestre. En caso de sospecha de trisomía 13 o monosomía X sin que se observen anomalías fetales en la ecografía, se deberá optar preferentemente por la realización de una amniocentesis³⁰. La primera técnica genética de elección en caso de sospecha de aneuploidía será la QF-PCR para la obtención rápida de un resultado, seguida de un cariotipo para descartar translocaciones robertsonianas en caso de trisomía 21 o 13, o bien mosaicismos de bajo grado en caso de resultado normal. En caso de sospecha de microdelección habrá que realizar un microarray, aunque se realice una QF-PCR previa para descartar contaminación celular materna y determinar el sexo fetal.

3. FORMACIÓN Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

3.1 FORMACIÓN DE LOS PROFESIONALES

El estudio de las anomalías genéticas fetales a partir de fragmentos de ADN fetal en la sangre materna es un ejemplo claro de cómo las nuevas tecnologías permiten mejorar los programas de cribado y de cómo se pueden crear grandes expectativas, tanto por parte de los profesionales implicados como en la población en general. De todas formas, para conseguir una aplicación eficiente y equitativa en la práctica clínica es indispensable lograr una buena formación de los profesionales de la salud, que amplíen su conocimiento sobre esta tecnología, especialmente en relación a las indicaciones y limitaciones de la técnica. También es importante que los profesionales adquieran las habilidades necesarias para poder explicar de forma clara estos conceptos, que a menudo serán nuevos para la gestante / pareja, y para poder resolver satisfactoriamente sus dudas.

3.2 ASESORAMIENTO GENÉTICO PRETEST

Como en cualquier test genético y según la ley 14/2007 de investigación biomédica que regula y ordena el derecho a ser informado y consentir, hay que realizar un asesoramiento genético pretest por parte de profesionales cualificados. Hay que asegurar que la gestante / pareja haya recibido y entendido la información sobre la utilidad de la prueba, sus limitaciones y posibles resultados. El objetivo inmediato de este asesoramiento no es la toma de decisiones, sino aportar información sobre ventajas y limitaciones del test, de forma objetiva y comprensible. Solo así la gestante / pareja podrá escoger libremente entre realizar el test, solicitar otra prueba genética, o no someterse a ningún cribado o prueba prenatal. Finalmente habrá un consentimiento explícito y por escrito de la gestante, para asegurar una aplicación libre y voluntaria³¹⁻³⁴.

El asesoramiento pretest debe contener información sobre:

- El concepto de cribado, test no diagnóstico que solo da información sobre el riesgo de trisomías, algunas microdeleciones y/o de otras anomalías, y que no reemplaza las pruebas invasivas.

- La posibilidad de falsos negativos y falsos positivos y en este caso la necesidad de pruebas invasivas para confirmar o descartar el diagnóstico inicial.
- El tiempo de respuesta necesario para obtener un resultado del test y, en caso de test positivo, para la confirmación diagnóstica.
- Las consecuencias clínicas de las anomalías genéticas objeto del cribado
- Se debe preguntar la opinión de la gestante / pareja sobre si están interesados en ser informados sobre la detección de:
 - Aneuploidías sexuales, ya que son anomalías cromosómicas que no incluyen la discapacidad intelectual entre sus consecuencias fenotípicas
 - Anomalías submicroscópicas, algunas de las cuales presentan una gran variabilidad en sus consecuencias clínicas^{22,35}.

3.3 ASESORAMIENTO GENÉTICO POSTEST

En el asesoramiento posttest en caso de resultado positivo se deberá informar sobre la conveniencia de confirmar los resultados mediante una prueba invasiva y solicitar su consentimiento. En el curso de este nuevo asesoramiento pretest invasivo, se deberá escoger la técnica diagnóstica más adecuada para confirmar la anomalía sospechada: preferentemente cariotipo en las trisomías 21 y 13, y microarray en las microdeleciones.

En caso de resultado negativo también es importante dar una información precisa, para no transmitir una falsa garantía de normalidad. Aunque algunas veces es difícil transmitir el concepto de riesgo residual, la gestante / pareja deben saber cuál es este riesgo para poder optar a otras pruebas de diagnóstico³⁶.

4. ANEXO: SITUACIÓN ACTUAL EN EUROPA

A fecha de 1 de diciembre de 2017, 5 estados europeos financian el cribado prenatal de aneuploidías mediante ADNfl, según nos consta. Hay 2 que ofrecen la ADNfl como alternativa a la prueba

invasiva en un cribado secundario a partir de un riesgo de 1/300 (Dinamarca), 1/250 (Finlandia). En Suiza se ofrece en riesgos altos (1 /11-1/380) como alternativa a la prueba invasiva y en riesgos intermedios como opción única (1/381-1/1000). En Holanda se ofrece como cribado primario con copago y en Bélgica solo para la trisomía 21. A partir del 1 de enero de 2018, el Reino Unido lo ofrecerá como cribado secundario a partir de un riesgo 1/150.

5. MIEMBROS DEL COMITÉ CONJUNTO

Antoni Borrell: Presidente de la Sección Ecografía y Medicina Fetal de la Sociedad Catalana de Obstetricia y Ginecología

Elena Casals: Coordinadora del Grupo de Bioquímica del Programa de Diagnóstico Prenatal de Cataluña

Gerard Albaigés: Miembro de la Sección de Medicina Materno-Fetal de la Sociedad Catalana de Obstetricia y Ginecología

Teresa Vendrell: Grupo de Genética Clínica y Dismorfología

Rosa Ana de la Chica: Coordinadora de la Comisión de Genética y Reproducción Humana del Colegio de Biólogos de Cataluña

Alberto Plaja: Asesor (Hospital Vall d'Hebron)

Lluís Armengol: Asesor (Q-Genomics)

Vincenzo Cirigliano: Asesor (Labco Diagnostics) APROBACIÓN
Marzo 2017

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Lo YM, Chiu RW. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis. *Clin Chem* 2008; 54: 461-6.
2. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16266-71.
3. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study *Genet Med*. 2011 Nov;13(11):913-20.
4. Bianchi DW, Rava RP, Sehnert AJ. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014; 371: 578.
5. Stokowski R, Wang E, White K, Batey A, Jacobsson B, Brar H, Balanarasimha M, Hollemon D, Sparks A, Nicolaides K, Musci TJ. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn*. 2015 Dec;35(12):1243-6.
6. Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, Hall MP, Stosic M, Demko Z, Zimmermann B, Hill M, Sigurjonsson S, Ryan A, Banjevic M, Kolacki PL, Koch SW, Strom CM, Rabinowitz M, Benn P. Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:527.e1-17.
7. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Jan 18;6(1):e010002.
8. Cirigliano V, Ordóñez E, Rueda L, Syngelaki A, Nicolaides KH. Performance evaluation of the NeoBona test, a new paired-end massive parallel shotgun sequencing approach for cfDNA based aneuploidy screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Dec 15.
9. Gil MM, Quezada MS, R. Revello, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):249-66.
10. Quezada MS, Del Mar Gil M, Francisco C, Oròsz G, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Jan;45(1):36-41.
11. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jun;47(6):698-704.
12. Borrell A, Stergiotou I. Cell-free DNA testing: inadequate implementation of an outstanding technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 May;45(5):508-11.

13. Fosler L, Winters P, Jones KW, Curnow KJ, Sehnert AJ, Bhatt S, Platt LD. Aneuploidy Screening Using Noninvasive Prenatal Testing in Twin Pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 May 19.
14. Gross SJ, Stosic M, McDonald-McGinn DM, Bassett AS, Norvez A, Dhamankar R, Kobara ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNOFETAL 265 K, Kirkizlar E, Zimmermann B, Wayham N, Babiarz JE, Ryan A, Jinnett KN, Demko Z, Benn P. Clinical experience with single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal screening for 22q11.2 deletion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 177–183.
15. Helgeson J, Wardrop J, Boomer T, Almasri E, Paxton WB, Saldivar JS, Dharajiya N, Monroe TJ, Farkas DH, Grosu DS, McCullough RM. Clinical outcome of subchromosomal events detected by whole-genome noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2015; 35: 999–1004.
16. Taneja P, Curnow K, Halks-Miller M, Seltzer W, de Feo E, Bhatt S. Noninvasive prenatal screening for microdeletions: Clinical population and outcomes. *Prenat Diagn* 2015; 35 (Suppl. 1): 15.
17. Hui L. Cell-free DNA testing for 22q11.2 deletion syndrome: appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016. 47: 137-141.
18. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jul 17.
19. Caine A, Maltby AE, Parkin CA, Waters JJ, Crolla JA, for the UK Association of Clinical Cytogeneticists (ACC) Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment. *Lancet* 2005; 366: 123–28.
20. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group; Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Mar;43(3):265-71.
21. Shani H, Goldwasser T, Keating J, Klugman S. Chromosomal abnormalities not currently detected by cell-free fetal DNA: a retrospective analysis at a single center. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):729.e1-729.e11.
22. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, Plaja A, Mediano C, García-Santiago FA, García-Aragonés M, Villa O, Mansilla E, Preciado C, Fernández L, Ángeles Mori M, García-Pérez L, Lapunzina PD, Pérez-Jurado LA. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet*. 2012 Mar;131(3):513-23.
23. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Hollemon D, Cuckle H, Musci TJ, Wapner RJ. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1589-97.
24. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, Klugman S, Watson MS. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position

statement of the American College of Medical Genetics and Genomics Genet Med. 2016 Oct;18(10):1056-65.

25. Benn P, Borrell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Prenat Diagn. 2013 Jul;33(7):622-9.

26. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 545: Noninvasive 266 ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNOFETAL prenatal testing for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol. 2012 ;120(6):1532-4.

27. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Aug 30;182C:53- 61.

28. Fairbrother G, Burigo J, Sharon T, Song K. Prenatal screening for fetal aneuploidies with cell-free DNA in the general pregnancy population: a cost-effectiveness analysis. JMatern Fetal Neonatal Med. 2016;29 (7)1160-4.

29. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome--a cost sensitivity analysis. Prenat Diagn. 2013 Jul;33(7):636-42.

30. Grati FR, Bajaj K, Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Malvestiti B, Pompilli E, Maggi F, Gross S, Simoni G, Ferreira JC. The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. Prenat Diagn. 2015 Oct;35(10):994-8.

31. Hui L, Bianchi DW. Noninvasive Prenatal DNA Testing: The Vanguard of Genomic Medicine. Annu Rev Med. 2016 Oct 10.

32. Chen A, Tenhunen H, Torkki P, Heinonen S, Lillrank P, Stefanovic V. Women's choices for invasive or non-invasive testing: influence of gestational age and service delivery. Prenat Diagn. 2016 Nov 8.

33. Lewis C, Hill M, Chitty LS. A qualitative study looking at informed choice in the context of non-invasive prenatal testing for aneuploidy. Prenat Diagn. 2016 Sep;36(9):875-81.

34. www.comitedebioetica.es/files/documentacion/consejo-genetico-prenatal.pdf.

35. Oepkes D, Yaron Y, Kozlowski P, Rego de Sousa MJ, Bartha JL, van den Akker ES, Dornan SM, Krampl-Bettelheim E, Schmid M, Wielgos M, Cirigliano V, Di Renzo GC, Cameron A, Calda P, Tabor A. Counseling for non-invasive prenatal testing (NIPT): what pregnant women may want to know. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Jul;44(1):1-5.

36. Wittman AT, Hashmi SS, Méndez-Figueroa H, Nassef S, Stevens B, Singletary CN. AJP Patient Perception of Negative Noninvasive Prenatal Testing Results. Rep. 2016 Oct;6(4):e391-e406.

19

ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA FETAL

19. ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA FETAL

Antoni Borrell

ANEMIA FETAL EN LA ISOINMUNIZACIÓN

La causa más frecuente de anemia fetal es la isoinmunización, especialmente la isoinmunización anti-D. Otras causas conocidas de anemia en el feto son la isoinmunización por otros antígenos, la infección por parvovirus, la hemorragia fetomaterna y la hemorragia fetofetal en gemelos monocoriales. (Tabla I)

La isoinmunización se define por el desarrollo de anticuerpos maternos, del tipo IgG, contra antígenos de membrana de los hematíes fetales en respuesta a un contacto previo con el antígeno. Sin tratamiento, estos anticuerpos provocan un cuadro de hemólisis en el feto conocido como enfermedad hemolítica fetal o eritroblastosis perinatal.

En función del grado de anemia hemolítica las manifestaciones clínicas de la isoinmunización variarán. En la anemia leve, que aparece en un 45-50 % de casos, el feto está asintomático. En la anemia moderada, presente en un 25-30 % de los casos, existe hepatoesplenomegalia e ictericia neonatal, que puede progresar a daño cerebral (kernícterus), secuelas mayores (sordera, espasticidad, coreoatetosis) y eventual muerte posnatal. En el 20-25 % de casos más severos, la enfermedad se manifiesta con hidrops fetal y muerte intraútero o en el período perinatal.

Existen al menos 100 antígenos de superficie de hematíes diferentes y, de estos, aproximadamente 30 pueden desencadenar enfermedad hemolítica fetal. La gran mayoría de casos son el resultado de incompatibilidad ABO (2/3) o incompatibilidad Rhesus. La incompatibilidad ABO no presenta nunca anemia prenatal y sus anticuerpos son los únicos que se consideran «regulares» y, por tanto, no incluidos en el test de Coombs indirecto. El manejo clínico es similar para los diferentes tipos de isoimmunización con mayor riesgo de isoimmunización, anti-D, anti-Kell y anti-c, con la particularidad de que la anemia en isoimmunización Kell no es exclusivamente de origen hemolítico y, por lo tanto, el análisis espectral de líquido amniótico no sería fiable ni existe buena correlación entre el título de anticuerpos con la severidad de la enfermedad. (Tabla II)

TIPOS DE ISOINMUNIZACIÓN

Incompatibilidad ABO

Es el tipo más frecuente de isoimmunización (2/3 de los casos). Aparece en un 20 % de los embarazos, en fetos del grupo A y B de madres del grupo O que han desarrollado anticuerpos IgG anti-A y anti-B los cuales atraviesan la placenta. Raramente se asocia a enfermedad hemolítica fetal (<2 %), por lo que el diagnóstico suele ser posnatal por la aparición de hiperbilirrubinemia, que excepcionalmente requerirá de exanguinotransfusiones. Los anticuerpos antieritrocitarios anti-A y anti-B son los únicos que se consideran anticuerpos regulares.

Incompatibilidad RhD

Es la segunda causa más frecuente de isoinmunización. El locus Rhesus se localiza en el brazo corto del cromosoma 1. Se han identificados dos genes en el locus Rhesus: gen RhD y gen RhCcEe. En madres RhD negativas, el estatus RhD lo determina el padre. La transmisión es autosómica codominante. Si un padre RhD positivo es homocigoto para el antígeno D, todos sus hijos serán RhD positivos. Si en cambio es heterocigoto, presentará un 50 % de riesgo en cada embarazo de tener descendencia RhD positiva.

La incidencia de la incompatibilidad RhD varía en función de la raza y etnia. Aproximadamente un 15 % de los blancos, un 5-8 % de los africanos americanos y un 1-2 % de los asiáticos y americanos nativos son RhD negativos. La isoinmunización RhD requiere de al menos dos exposiciones al antígeno RhD. La primera exposición produce una inmunización primaria («sensibilización»). La segunda exposición se caracteriza por una rápida y marcada producción de anticuerpos («anamnésica»). La exposición prolongada al antígeno RhD activa la producción de anticuerpos maternos del tipo IgM, que rápidamente son sustituidos por IgG que pueden atravesar la barrera placentaria. Estos anticuerpos IgG producen la hemólisis de los hematíes RhD-positivos fetales, dando lugar a un cuadro de anemia fetal que puede culminar en hidrops y éxitus fetal.

Incompatibilidad no-ABO no-RhD

Derivada de transfusiones sanguíneas, entre 1-2 % de los receptores desarrollan anticuerpos atípicos. El tipo más frecuente es Lewis (LeA o LeB). La mayoría o producen IgM que no atraviesan la barrera placentaria o son poco inmunogénicos y no producen enfermedad hemolítica fetal (por ejemplo, anti-P, anti-Lewis, anti-I) o su prevalencia es muy baja (por ejemplo, anti-M, anti-N, anti-S). Algunos de estos, sin embargo, como el anti-Kell y anti-c pueden provocar cuadros de enfermedad hemolítica severa y muerte intrauterina. El manejo antenatal de este tipo de isoinmunización es

el mismo que en el caso de isoinmunización RhD, con la particularidad que en la isoinmunización anti-Kell la concentración de anticuerpos maternos no se correlaciona con la severidad de la anemia.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA

La isoinmunización RhD requiere de al menos dos exposiciones al antígeno RhD. Inicialmente, la paciente sintetiza IgM que no pueden atravesar la placenta y que rápidamente son substituidos por anticuerpos del tipo IgG. Los anticuerpos IgG atraviesan la barrera placentaria y se unen a los antígenos de membrana de los hematíes fetales, produciendo su hemólisis por parte del sistema retículo-endotelial. Si el proceso hemolítico es leve, el feto compensa la situación de hemólisis aumentando la producción de eritrocitos. En estos casos, la concentración de hemoglobina y de bilirrubina en sangre de cordón umbilical suelen ser normales. Si la anemia es severa puede provocar un cuadro de hidrops fetal (ya sea por aumento del gasto cardíaco o bien por hipoproteinemia secundaria al aumento de eritropoyesis extramedular consecuencia del estado anémico) que puede culminar en la muerte fetal.

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FETAL

Factores predictores de anemia fetal

1. Historia obstétrica de embarazos previos afectos. La historia natural tiende a ser progresivamente más severa en embarazos sucesivos. Así, con el antecedente de hidrops, muerte intrauterina o

neonatal por isoinmunización RhD existe un 90 % de riesgo de muerte in-útero en el siguiente feto RhD-positivo.

2. Titulación de anticuerpos irregulares maternos que se detectan en suero materno (test de Coombs indirecto):

- Títulos $<1/16$ se relacionan con enfermedad hemolítica fetal leve.
- Títulos $\geq 1/16$ se relacionan con enfermedad hemolítica severa.

La titulación a partir de la cual puede correlacionarse con anemia fetal debe definirse en cada centro. Alternativamente, la concentración de anticuerpos maternos puede medirse mediante unidades internacionales por mililitro.

3. Actividad de los anticuerpos *in vitro*: se puede medir la actividad de los anticuerpos, aunque no mejora de manera significativa la predicción de anemia fetal.

4. Determinación del estatus antigénico paterno. Si es homocigoto para antígeno RhD, 100 % de riesgo RhD positivo en la descendencia. Ha quedado en desuso con la introducción del genotipado fetal en sangre materna, a excepción de su uso como asesoramiento para gestaciones posteriores.

5. Genotipado fetal mediante técnicas de PCR en plasma materno, líquido amniótico, tejido corial o preimplantacional para conocer el estatus RhD fetal. En la actualidad, el genotipado RHD fetal en sangre materna es un método asequible y muy fiable a partir del segundo trimestre.

6. Concentración de bilirrubina en líquido amniótico. Es un método indirecto de valoración del grado de hemólisis fetal. Liley observó cambios en la densidad óptica a 450 nm (delta OD450) predictores de severidad en la enfermedad hemolítica fetal. Este análisis espectral del líquido amniótico está en desuso desde la introducción del estudio Doppler de la arteria cerebral media, ya que este último es un método indirecto no invasivo, con una mejor correlación con la anemia fetal.

7. Alteraciones ecográficas sugestivas de anemia fetal: ascitis, derrame pericárdico, hepatomegalia, esplenomegalia, polihidramnios y engrosamiento placentario. Son signos ecográficos tardíos.

8. Patrón sinusoidal en el registro cardiotocográfico: relacionado con anemia severa fetal o déficit severo de oxígeno.

9. Estudios hemodinámicos mediante Doppler. El aumento del gasto cardíaco debido a la anemia produce una hiperdinamia circulatoria que es observable a nivel de la vena umbilical, vena cava inferior, aorta torácica descendente, arteria carótida y arteria cerebral media. Sin embargo, se utiliza casi exclusivamente la arteria cerebral media por ser un vaso en que su isonación con un ángulo de 0° es factible en la mayoría de los casos. Existe una relación inversamente proporcional entre la medición de la velocidad del pico sistólico (PVS) en la arteria cerebral media y la concentración de hemoglobina fetal. Valores de PVS > 1.5 MoM se asocian a anemia moderada o severa con una alta sensibilidad (cercana al 100 %) y un porcentaje de falsos positivos cercano al 12 %. Mediante estudio Doppler podemos hallar también regurgitación tricuspídea que precede el desarrollo de ascitis e hidrops.

10. Hemograma en sangre fetal. La cordocentesis permite el acceso a la sangre fetal para poder realizar la medición de la concentración de hemoglobina o del hematocrito fetal, así como de otros valores bioquímicos y hematológicos predictores del grado de anemia como la reticulocitosis.

DOPPLER ARTERIA CEREBRAL MEDIA

Técnica de medición de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (ACM)

- 1-Feto en reposo y madre en apnea.
- 2-Sección transversal de la cabeza a nivel del esfenoides sin ejercer presión.
- 3-Color Doppler para identificación del polígono de Willis.
- 4-Zoom del polígono de Willis.
- 5-Ventana del Doppler pulsado a nivel porción proximal ACM con un ángulo de isonación cercano a 0°.
- 6-Zoom de la ACM.
- 7-Doppler espectral con 5-10 ondas de velocidad de flujo señalando el pico sistólico. Repetir la secuencia en 3 ocasiones.
- 8-Calcular la velocidad máxima del pico sistólico. Los valores son normales si no superan 1.5 MoM para la edad gestacional. (Tabla III)

MANEJO CLÍNICO EN CASO DE ISOINMUNIZACIÓN RhD

1. Gestantes con isoinmunización RhD sin antecedentes con titulación inferior a 1/16:

- Determinación mensual o bimensual de títulos de anticuerpos irregulares (test de Coombs indirecto).
- Genotipado RHD fetal en sangre materna a partir de la semana 16 de gestación.
- Monitorización de PSV mensual de la ACM. Indicación de cordocentesis si PS > 1.5 MoM para la edad gestacional.

2. Gestantes con isoinmunización RhD sin antecedentes con titulación $\geq$ a 1/16:

- Determinación periódica de títulos de anticuerpos irregulares (test de Coombs indirecto).
- Genotipado RHD fetal en sangre materna a partir de la semana 16 de gestación.
- Monitorización de PSV de la ACM semanal o bisemanal. Indicación de cordocentesis si PS > 1.5 MoM para la edad gestacional.
- Inducción del parto a las 38 semanas de gestación.

3. Gestantes con antecedentes previos de feto o recién nacido afecto de enfermedad hemolítica o transfusión intrauterina previa o exanguinotransfusión previas:

- Derivación a un centro hospitalario de nivel III. En estos casos los títulos maternos no son predictivos del grado de anemia.
- Genotipado RHD fetal a partir de la semana 16 de gestación.
- Monitorización de PS de ACM desde las 17 semanas con un intervalo de 1-2 semanas.
- Indicación de cordocentesis cuando PS ACM > 1.5 MoM para la edad gestacional.

- Indicación de transfusión cuando el hematocrito fetal sea $< 30 \%$ o la hemoglobina fetal < 2 SD para la edad gestacional.

4. Gestantes con antecedentes de hidrops fetal o muerte fetal antes de las 20 semanas de gestación. Son los casos más complejos debido a la temprana aparición de la anemia fetal. Se tendrán en cuenta como alternativas terapéuticas el uso de inmunoglobulinas endovenosas a altas dosis y la plasmaféresis.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

Monitorización de la anemia fetal

El método diagnóstico más importante como predictor de anemia es la medición de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (PS-ACM). Una velocidad > 1.5 MoM en función de la edad gestacional tiene una sensibilidad del 70-100 % para predecir anemia moderada o grave, con un 12 % de falsos positivos. El diagnóstico certero de la anemia fetal necesita un método invasivo fetal para obtener sangre fetal.

Indicaciones de cordocentesis

1-Feto hidrópico o con ascitis.

2-Estado de hiperdinamia circulatoria con PS-ACM > 1.5 MoM para edad gestacional.

Indicación de la primera transfusión intravascular

Hematocrito fetal < 30 % o hemoglobina fetal < 2 SD para edad gestacional.

Complicaciones transfusión intravascular

Las transfusiones intravasculares se pueden realizar a nivel de la inserción placentaria del cordón umbilical (en placentas anteriores), trayecto intrahepático de la vena umbilical (en placentas posteriores) o en un asa libre de cordón (como última opción).

El riesgo de complicaciones se estima en 1-5 %, pero si el feto está hidrópico el riesgo de complicaciones en relación con la transfusión aumenta al 20 %:

- 1-Bradycardia fetal (sobre todo en punción de la arteria umbilical).
- 2-Hemorragia intraamniótica (sobre todo en punción de la arteria umbilical).
- 3-Hematoma de cordón (en punción del cordón).
- 4-Corioamnionitis.
- 5-Muerte fetal.

Indicación de transfusiones sucesivas

Generalmente, las transfusiones se repiten en intervalos de 3 a 5 semanas hasta la semana 35 y el parto se planificará a las 36-38 semanas. Si existe alguna complicación relacionada con la transfusión intravascular más allá de las 32 semanas de gestación, se optará por finalizar la gestación. Las transfusiones sucesivas se planificarán en función de los siguientes parámetros:

- 1-Hemoglobina fetal conseguida postransfusión.
- 2-Aparición de ascitis o hidrops.
- 3-Hiperdinamia circulatoria (estudio Doppler): PS-ACM > 1.5 MoM para la edad gestacional.
- 4-Después de 2 o más transfusiones se estimará la caída del hematocrito fetal en un 0.9 % diario después de 2 transfusiones, y del 0.6 % después de 3 transfusiones.

Técnica transfusión intravascular

- 1-Electivamente se transfunde la vena umbilical a nivel de inserción placentaria o en su porción intrahepática.
- 2-Administración de un agente paralizante para provocar el cese del movimiento fetal (vecuronio 0.1 mg/kg del peso fetal estimado) por vía intravascular en punción de la inserción placentaria y por vía intramuscular previa en trayecto intrahepático.
- 3-Determinación del hematocrito fetal.
- 4-El total de hematíes transfundidos dependerá del hematocrito pretransfusión, de la edad gestacional y del hematocrito del donante (generalmente este último suele ser 70-80 %).
- 5-Ritmo de infusión de la transfusión 10 ml/min para evitar bradicardias fetales.
- 6-Determinación del hematocrito postransfusión (se considera exitoso si el hematocrito fetal se remonta por encima del 40 %).

RESULTADOS NEONATALES POS-TRa

El porcentaje de supervivencia de los embarazos con isoimmunización tratados con transfusiones intravasculares es

superior al 85 %. El porcentaje de supervivencia en fetos no hidróticos es del 94 %; en cambio, en fetos hidróticos la supervivencia es aproximadamente del 75 %. Signos de mal pronóstico son la isoinmunización anti-Kell, la aparición de hidrops antes de las 21 semanas y la no reversión de un hidrops postransfusión.

Al nacimiento pueden presentar un cuadro de anemia como consecuencia del paso pasivo de anticuerpos maternos. La indicación de exanguinotransfusión dependerá del incremento de la bilirrubina a niveles que no respondan a fototerapia. En casos de fetos politransfundidos in-útero puede desarrollarse una anemia aplásica durante algunas semanas —y hasta meses— que requiera el tratamiento con transfusiones seriadas y eritropoyetina.

El desarrollo neurológico de estos niños es normal en la gran mayoría de los casos. Se han demostrado un 4 % de secuelas neurológicas graves postransfusión intrauterina. En nuestro medio ya no existen complicaciones como el kernícterus o la sordera por el efecto tóxico de la bilirrubina en el desarrollo del 8.º par craneal.

PREVENCIÓN ISOINMUNIZACIÓN RhD

Sin inmunoprofilaxis, la isoinmunización RhD se produce en un 17 % de las gestantes RhD negativas. La inmunoprofilaxis consiste en la administración de inmunoglobulinas IgG anti-D hiperinmunes que producen la destrucción de los hematíes fetales que han pasado a la circulación materna para evitar la síntesis de anticuerpos maternos.

Indicaciones de inmunoprofilaxis

- 1) Aborto espontáneo (riesgo de isoinmunización 3.5 %).

- 2) Aborto inducido (riesgo 5.5 %).
- 3) Embarazo ectópico (riesgo < 1 %).
- 4) Procedimiento invasivo —amniocentesis, biopsia corion, cordocentesis, cerclaje— (riesgo 35 %).
- 5) Reducción multifetal (riesgo bajo-moderado no cuantificado).
- 6) Transfusión sanguínea de sangre RhD positiva (riesgo 55-80 %).
- 7) Contagio mediante agujas (riesgo alto, indeterminado).
- 8) Hemorragia en la segunda mitad de la gestación.
- 9) Traumatismo abdominal materno.
- 10) Versión externa (riesgo 1-6 %).
- 11) Tercer trimestre (riesgo 1-2 % entre las 28 semanas y el parto).
- 12) Parto de un feto RhD-positivo (riesgo 14-17 %)

Dosis de inmunoprofilaxis

La dosis estándar de inmunoglobulina anti-D im es de 300 µg o 1500UI. La dosis puede variar en función de la causa de la exposición (Tabla I), aunque en la práctica clínica es mejor administrar como mínimo siempre dosis enteras. En el posparto puede estar indicada una dosis superior.

Protocolo de protección contra la isoimmunización RhD:

1. RhD negativas durante el embarazo:

- Visita inicial: grupo sanguíneo y RhD. Determinación de anticuerpos irregulares (Coombs indirecto).
- 24 semanas: genotipado RHD en sangre materna de rutina en gestantes RhD negativas.
- 28 semanas: anticuerpos irregulares. Si el feto es RHD positivo y el test negativo, administración de 300 µg de inmunoglobulina IgG anti-D.
- Parto: RhD en sangre de cordón. Si positivo, administrar 300 µg de inmunoglobulina IgG anti-D a la madre en las primeras 72 horas. En caso de olvido, se puede administrar hasta un máximo de 28 días posparto, ya que existe todavía un efecto leve. Si el parto ocurre en menos de 3 semanas de la administración de la inmunoglobulina, no es necesaria la repetición de esta, salvo si existe una importante hemorragia fetomaterna intraparto.

2. Si se sospecha hemorragia fetomaterna:

- Realizar test Kleihauer o HbF para cuantificar la hemorragia fetomaterna y administrar al menos 300 µg de inmunoglobulina IgG anti-D por cada 30 ml de sangre fetal total (se administrará aproximadamente 10 µg de inmunoglobulina IgG anti-D por cada 1 ml de hemorragia fetomaterna).

OTRAS CAUSAS DE ANEMIA FETAL

Adicionalmente a la isoinmunización hay otras causas de anemia fetal no tan frecuentes.

Infección por parvovirus B19

La infección materna por parvovirus B19 puede producir una anemia fetal de causa aplásica transitoria que conduce al hidrops fetal —especialmente cuando la infección materna ocurre entre las 13-20 semanas—, que aparece en el 12 % de los casos. Típicamente su aparición se da entre 2 y 8 semanas posinfección materna. El diagnóstico de la infección materna se realiza mediante serología materna IgG y IgM.

El parvovirus B19 es la causa de anemia fetal más grave en hidrops no inmune y es mucho más frecuente que en infección fetal por citomegalovirus y toxoplasmosis. En el 30 % de los casos de hidrops por parvovirus B19 evoluciona hacia una resolución espontánea, mientras que en el restante 70 % conduce a un éxitus fetal. La transfusión intrauterina permite una supervivencia del 80 %. El estudio Doppler mediante la determinación de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media, que inicialmente se describió en la isoinmunización, se ha mostrado también útil para la detección de la anemia fetal causada por el parvovirus B19.

Hemorragia fetomaterna

La hemorragia fetomaterna es una causa infrecuente de anemia fetal que debe sospecharse cuando disminuyen los movimientos fetales, aparece un patrón sinusoidal, disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal en la cardiotocografía fetal o cuando existe un hidrops fetal anémico. El diagnóstico se realiza mediante el test de Kleihauer o la determinación de la HbF. La hemorragia fetomaterna, que habitualmente es un proceso agudo, también puede producirse de manera crónica. Existen pocos casos reportados en la literatura de tratamiento mediante una transfusión intrauterina, ya que normalmente se finaliza la gestación mediante cesárea después del diagnóstico. El estudio Doppler también es útil para la detección de la anemia fetal causada por hemorragia fetomaterna.

Exanguinación del gemelo monocorial superviviente

Cuando se produce un éxitus fetal in-útero de un gemelo monocorial, se produce una anemia en la mitad de los cogemelos supervivientes, ya que el gemelo superviviente se exanguina en el feto agonizando debido a una caída de sus resistencias vasculares periféricas. El Doppler de la arteria cerebral media también ha mostrado su utilidad para la detección de la anemia causada por esta causa, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 90 %. El pronóstico del gemelo monocorial superviviente es desfavorable cuando este presenta una anemia fetal y se ha propuesto realizar una transfusión intrauterina para mejorarlo.

Hemoglobinopatías

La causa genética más frecuente de anemia fetal es la alfa-talasemia, que es la hemoglobinopatía con mayor asociación a hidrops fetal. Supone el 75 % de hidrops no inmunes en Sureste asiático y comporta un 20 % de la mortalidad perinatal. El estudio Doppler de la arteria cerebral media es útil también en la detección de la anemia.

TROMBOCITOPENIA MATERNOFETAL

La trombocitopenia aloinmune es una causa de trombocitopenia que afecta al feto sin afectación materna, con un mecanismo parecido al de la isoinmunización. (Tabla V)

La trombocitopenia autoinmune —PTI— (Tabla V), así como las infecciones por parvovirus B19, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana o de la hepatitis C pueden producir simultáneamente una trombocitopenia materna y fetal. Finalmente, existen diversas causas de trombocitopenia materna, como son la preeclampsia/síndrome de HELLP, enfermedades autoinmunes, lupus, el síndrome antifosfolípido y la trombocitopenia gestacional.

PUNTOS CLAVE

1-En la isoinmunización anti-D existe riesgo de anemia fetal a partir de un título de 1/16 de Ac irregulares; sin embargo, no existe una buena correlación entre titulación y grado de anemia.

2-Los Ac irregulares deben determinarse de manera universal en el primer trimestre para detectar también las isoinmunizaciones no-anti-D.

3-Debe realizarse el genotipado RHD fetal en sangre materna para confirmar la isoinmunización anti-D.

4-Ante la sospecha de anemia fetal, sea o no de causa inmune, debe monitorizarse el Doppler de la ACM de manera seriada. A partir de una VS-ACM >1.5 MoM existe riesgo de anemia moderada o severa.

5-El diagnóstico de la anemia fetal se establece mediante cordocentesis y hemograma en sangre fetal.

6-La inmunoprofilaxis de la isoinmunización anti-D debe incluir administración de gammaglobulina en el tercer trimestre en gestantes RhD negativas, idealmente después de comprobar que el feto es RHD positivo en sangre materna.

7-La infección por parvovirus B19 es una causa de anemia fetal grave que se presenta alrededor de las 20 semanas.

8-La trombocitopenia fetal aloinmune es una causa de hemorragia intracraneal durante el tercer trimestre y el periodo neonatal.

1.

TABLA I. Causas de anemia fetal

- Isoinmunización RhD
- Isoinmunización anti-Kell, anti-c, anti-E
- Infección por parvovirus B-19
- Hemorragia fetomaterna
- Transfusión feto-fetal/exanguinotransfusión en gemelo monocorial
- Alfa-talasemia

TABLA II. Sistemas de antígenos eritrocitarios

Anticuerpos asociados a afectación fetal severa:

Sistema	Ac
Rhesus	D, c
Kell	Kell (k1)

Anticuerpos raramente asociados a afectación fetal severa:

Sistema	Ac
Colton	Coa, Co3
Diego	ELO, Dia, Dib, Wra, Wrb
Duffy	Fya
Kel	Jsa, Jsb, k (K2), kpa, kpb, K11, K22, Ku, Ula
Kidd	Jka
MNS	Ena, Far, Hil, Hut, M, Mia, Mit, Mta, MUT, Mur, Mv, s, sD, S, U, Vw
Rhesus	Bea, C, Ce, Cw, Cx, ce, Dw, E, Ew, Evans, e, G, Goa7, Hr, Hro, JAL, HOFM, LOCR, Riv, Rh29, Rh32, Rh42, Rh46, STEM, Tar
Otros	HJK, JFV, JONES, Kg, MAM, REIT, Rd

Anticuerpos no asociados a afectación fetal severa:

Sistema	Ac
Dombrock	Doa, Gya, Hy, Joa
Duffy	Fyb, Fy3
Gerbich	Ge2, Ge3, Ge4, Lsa
Kidd	Jkb, Jk3
Scianna	Sc2
Otros	Vel, Lan, Ata, Jra

TABLA III. Valores del PS-ACM correspondientes a 1.5 MoM para cada semana gestacional (Mari. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:323-30)

<i>Edad gestacional (semanas)</i>	<i>Mediana</i>	<i>1.5 MoM</i>
14	19.3	28.9
15	20.2	30.3
16	21.1	31.7
17	22.1	33.2
18	23.2	34.8
19	24.3	36.5
20	25.5	38.2
21	26.7	40.0
22	27.9	41.9
23	29.3	43.9
24	30.7	46.0
25	32.1	48.2
26	33.8	50.4
27	35.2	52.8
28	36.9	55.4
29	38.7	58.0
30	40.5	60.7
31	42.4	63.6
32	44.4	66.6
33	46.5	69.8
34	48.7	73.1
35	51.1	76.6
36	53.5	80.2
37	56.0	84.0
38	58.7	88.0
39	61.5	92.2
40	64.4	96.6

TABLA IV. Concentraciones de la Hb fetal correspondientes a la mediana y a - 4 SD, valor límite para la anemia moderada según Sheier *et al.* (Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:432-6)

Semana gestacional	Hb mediana	- 2 SD	- 4 SD
18	11.0	9.1	7.2
19		9.3	7.4
20	11.3	9.4	7.5
21		9.6	7.7
22	11.6	9.7	7.8
23		9.9	8.0
24	11.9	10.0	8.2
25		10.2	8.3
26	12.2	10.3	8.5
27		10.5	8.6
28	12.5	10.6	8.8
29		10.8	8.9
30	12.8	10.9	9.1
31		11.1	9.2
32	13.1	11.2	9.4
33		11.4	9.5
34	13.5	11.6	9.7
35		11.8	9.9
36	13.8	11.9	10.0
37		12.1	10.2
38	14.1	12.2	10.3
39		12.4	10.5
40	14.4	12.5	10.7

TABLA V: La trombocitopenia aloinmune y autoinmune (PTI) comparadas

	Trombocitopenia aloinmune	Trombocitopenia autoinmune
Patogenia	IgG anti Ag plaquetarios incompatibilidad	Ac antiplaquetarios maternos
Trombocitopenia materna	No	Si < 100 000 primer trimestre
Trombocitopenia fetal	90 % < 50 000	90 % > 50 000
Hemorragia intracraneal	20 %	<1 %
Cordocentesis	¿A partir 18-20 semanas?	No indicada
Tratamiento	IGIV, prednisona transfusión plaquetas	prednisona, IGIV, esplenectomia 2.º T
Parto	¿Parto vaginal si no antecedentes de HIC?	Cesárea: indicación obstétrica Contaje < 20 000 Muestra calota o cordocentesis no necesaria

20

GESTACIÓN MÚLTIPLE

20. GESTACIÓN GEMELAR

Júlia Ponce, Elisenda Eixarch, Eduard Gratacós, Anna Goncé

1. INTRODUCCIÓN

La gestación múltiple presenta una proporción muy importante de complicaciones perinatales graves, tanto fetales como maternas, siendo una de las causas del aumento de consumo de recursos sanitarios como consecuencia del incremento asociado a la utilización creciente de la reproducción asistida. En los últimos años se ha producido un importante cambio en nuestros conceptos sobre gestación múltiple derivado del desarrollo en el conocimiento sobre la gestación gemelar monocorial y actualmente es inaceptable hablar de gestación gemelar simplemente sin precisar la corionicidad. La gestación gemelar monocorial y bicorial representan entidades completamente diferentes que comparten algunos riesgos maternos y obstétricos, pero el tipo y gravedad de la patología fetal asociada es marcadamente independiente. En consecuencia, los protocolos de control clínico deben ser propios de cada gestación, ya que las decisiones clínicas pueden variar notablemente en algunos puntos según la corionicidad.

La incidencia de gestación múltiple ha aumentado notablemente en las tres últimas décadas por la implementación y difusión creciente de las técnicas de reproducción asistida¹. La incidencia de la gestación múltiple espontánea es de aproximadamente 1 %. La cifra clásica mencionada es de 1/90, regla que sirve para estimar la incidencia de las gestaciones de orden superior ($1/90^2$ para la gestación triple, $1/90^3$ para la cuádruple, y así sucesivamente). En todo caso, lo que interesa al clínico es la incidencia real, que en este momento representa el 3-4 % de todas las gestaciones, porcentaje que varía notablemente en diferentes áreas según la difusión de las

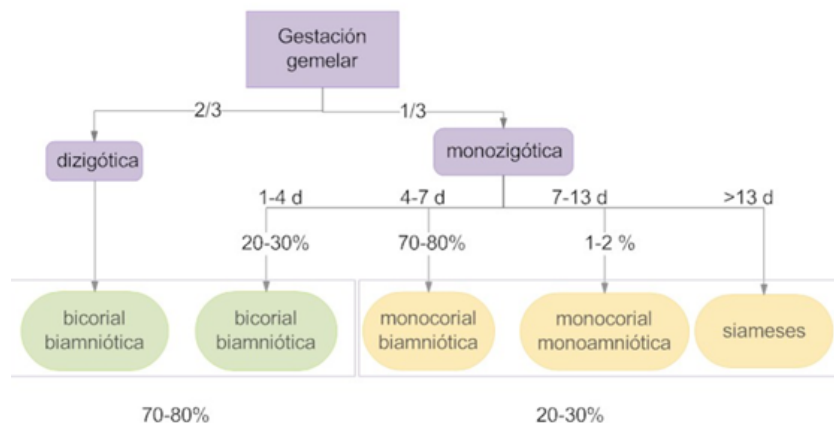
técnicas de reproducción asistida. Aparte de la reproducción asistida, existen otros factores de menor relevancia que también incrementan el riesgo de que se produzca una gestación dicigótica, y que son la edad materna avanzada (> 35 años) y ciertos factores étnicos y familiares.

2. EMBRIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La gestación gemelar se clasifica según su cigosidad y corionicidad, aunque respecto a los resultados perinatales lo único que tiene relevancia es la corionicidad. Aproximadamente dos terceras partes de las gestaciones gemelares espontáneas son dicigóticas, de forma que se originan en dos ovocitos fecundados y, por definición, son bicoriales. El otro tercio son monocigóticas, habitualmente referidos como gemelos idénticos, y provienen de un solo óvulo fecundado que se ha dividido después de la fecundación. El momento exacto de esta división condiciona importantes diferencias respecto al tipo de placentación y amnionicidad. Aproximadamente el 70 % de las gestaciones monocigóticas son monocoriales, y el 30 % bicoriales. Dentro de las monocoriales, el 99 % son biamnióticas, y el 1 % restante se reparte entre monoamnióticas (mayoritariamente) y la excepcionalidad de los gemelos siameses. (Figura 1)

En resumen, aproximadamente el 70-80 % de los embarazos múltiples espontáneos son bicoriales y el 20-30 % monocoriales. La reproducción asistida puede distorsionar ligeramente estos porcentajes dado que hay más casos de gestaciones dicigóticas, pero también se ha demostrado que la reproducción asistida se asocia a un mayor número de gemelos monocoriales. De forma aproximada se podría considerar que, en la actualidad, en España de cada 1000 gestaciones, habría unas 23 bicoriales y unas 7 monocoriales.

Figura 1. Distribución de la cigosidad y corionicidad



En este diagrama de flujo se pueden ver los diferentes tipos de gestaciones gemelares en función de su cigosidad. En el caso de los gemelos monocigóticos, la definición de la corionicidad así como de la amnionicidad viene condicionada en función del momento de división. En los 3 primeros días (fase preimplantatoria de mórula) se produce una separación total de los cigotos; entre el día 4 a 7 (fase de blastocisto) se ha diferenciado el trofoblasto pero no el disco embrionario; entre el día 7 a 13 ya se ha diferenciado la cavidad amniótica y el disco embrionario; y del día 13 en adelante, la división del disco embrionario se produce de forma incompleta.

3. DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE CORIONICIDAD Y AMNIONICIDAD

Como ya hemos dicho anteriormente, la corionicidad es el factor determinante de las complicaciones fetales en la gestación gemelar. La gestación monocorial presenta unas tasas de complicaciones superiores a las que presentan los gemelos bicoriales y, evidentemente, a las observadas en las gestaciones únicas. La mortalidad es 2-3 veces superior en los monocoriales (además de presentar un mayor porcentaje de lesión neurológica), explicándose esta elevada mortalidad y morbilidad por la existencia de una circulación compartida a través de las anastomosis vasculares placentarias. La unión entre las dos circulaciones fetales puede ser mayor o menor, pero siempre existe una conexión vascular entre los dos sistemas que va a condicionar un riesgo fetal anormalmente elevado con respecto a la placentación bicorial. A este requisito

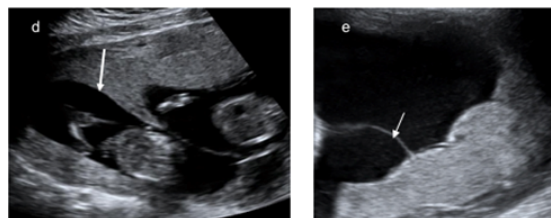
básico se unen otros condicionados por el reparto desigual de placenta y el incremento en la incidencia de malformaciones. En definitiva, se estima que al menos una de cada tres gestaciones monocoriales presentará algún tipo de complicación en la gestación.

Es obligatorio establecer la corionicidad en el momento del diagnóstico inicial de una gestación múltiple, ya que la corionicidad nos va a definir qué tipo de seguimiento debemos hacer y cuáles son las complicaciones que debemos vigilar a lo largo del embarazo. (Figura 2)

Figura 2. Diagnóstico ecográfico de corionicidad y amnionicidad



(a) Gestación gemelar inicial bicorial < 11 semanas: 2 corion gruesos envoltantes y 2 vesículas vitelinas. (b) Gestación gemelar monocorial biamniótica < 11 semanas: 1 único corion y membrana interamniótica (no aparece hasta las 8 semanas). En general, 2 vesículas vitelinas. (c) Gestación gemelar monocorial monoamniótica < 11 semanas: 1 único corion y ausencia de membrana amniótica. En general, 1 única vesícula vitelina.



(d) Gestación bicorial de 15 semanas: signo «delta». La presencia de corion entre las dos membranas amnióticas resulta en la gestación bicorial en un signo característico en forma de V invertida, o delta griega. (e) Gestación monocorial de 15 semanas: signo «T». La ausencia de corion entre las dos membranas amnióticas configura una forma de T invertida.

La corionicidad y la amnionicidad deberían establecerse idealmente antes de las 14 semanas², cuando los signos ecográficos tienen una sensibilidad y especificidad cercanas al 100

%. Más adelante, el diagnóstico ecográfico pierde efectividad. (Tabla 1)

Tabla 1. Diagnóstico ecográfico de corionicidad y amnionicidad

	BC	MCDA	MCMA
<11 sem	2 corion envolventes	1 corion	1 corion
	2 sacos amnióticos	2 sacos amnióticos (membrana no visible hasta las 8 semanas)	1 saco amniótico (no membrana)
	2 vesículas vitelinas	2 vesículas vitelinas (15 % 1 vesícula vitelina)	1 vesícula vitelina (ocasionalmente 2)
	(Figura 2a)	(Figura 2b)	(Figura 2c)
11-15 sem	Signo lambda (Figura 2d)	Signo T (Figura 2e)	No membrana amniótica
>15 sem	Signo lambda +/-	Signo T	No membrana amniótica
	Sexo fetal discordante +/-	Sexo fetal concordante	Sexo fetal concordante

Por ejemplo, a las 16 semanas el 3 % de las gestaciones bicoriales ya no muestra el signo de lambda o delta, aunque la presencia del mismo sigue siendo diagnóstica. A medida que avanza la gestación, resulta muy difícil o imposible establecer con certeza un diagnóstico de corionicidad si los sexos fetales son concordantes. En caso de duda, y si los sexos son idénticos, el seguimiento se deberá hacer como si se tratara de una gestación monocorial.

En la gestación monocorial, el diagnóstico de amnionicidad es siempre difícil porque la membrana amniótica es muy fina y antes de las 8-10 semanas puede no ser visible, imposibilitando el

diagnóstico de amnionicidad hasta después de las 10 semanas. (Figura 2)

En la gestación monoamniótica, la aplicación de Doppler color evidencia casi siempre entrecruzamientos del cordón umbilical. Contrariamente a lo que se sugería, el número de vesículas vitelinas presenta falsos positivos y negativos para el diagnóstico de amnionicidad al inicio de la gestación³.

A partir del segundo trimestre, como regla general, una gestación monocorial es biamniótica hasta que no se demuestre lo contrario y si no se visualiza la membrana amniótica es necesario descartar una transfusión feto-fetal (TFF) precoz, en la que el anhidramnios de un feto produce la falsa impresión de que no existe membrana. Debe recordarse que la probabilidad de observar una TFF (10-15 % de monocoriales) es claramente superior a la probabilidad de encontrarse ante una gestación monocorial monoamniótica (1 % de monocoriales). La presencia de un feto inmóvil y siempre en la misma posición, muy cercano o prácticamente «pegado» a la pared uterina, debe hacer sospechar una TFF en vez de una gestación monoamniótica. Si ambos fetos son claramente móviles y con vejigas normales es posible que se trate de una gestación monoamniótica, pero siempre se debería establecer el diagnóstico después de una exploración concienzuda.

4. DATACIÓN DE LA GESTACIÓN. DISCORDANCIA DE LCC. IDENTIFICACIÓN DE LOS FETOS

Uno de los pasos más importantes en el diagnóstico de cualquier gestación es la datación. En nuestro centro siempre utilizamos la longitud cráneo-caudal (LCC) para ello, y modificamos la fecha de la última regla en función de la fecha teórica que nos proporciona la LCC; también en los casos de fecundación *in vitro*, ya que frecuentemente no es posible precisar con exactitud la edad embrionaria en el momento de la transferencia. En el caso de las

gestaciones gemelares, debido a que en aproximadamente un 20 % de los casos existe una diferencia como mínimo de 5 mm entre ambos gemelos, se debe datar en función de la LCC más grande para evitar subestimaciones en caso de un crecimiento restringido inicial.

Las diferencias de LCC $>10\%$ (y, sobre todo, las $>15\%$) incrementan el riesgo de resultado perinatal adverso, tanto en gestaciones monocoriales como bicoriales (muerte fetal, pérdida gestacional <24 semanas, parto prematuro <32 semanas, anomalías cromosómicas o estructurales, discordancia ponderal de $>20\%$ y CIR selectivo o requerimiento de fetoscopia en monocoriales), aunque el valor predictivo de este hallazgo es bajo^{4,5}. En estos casos, el seguimiento gestacional debe ser más exhaustivo e incluir una exploración anatómica precoz detallada (entre las 14-16 semanas), que incluya también una ecocardiografía del feto de menor tamaño y utilizar el cribado de aneuploidía más sensible. Es cuestionable si una LCC discordante justifica un procedimiento invasivo para descartar una anomalía cromosómica discordante. Algunos estudios han reportado también una asociación entre la discordancia interfetal de translucencia nuchal (TN) o presencia de ductus venoso (DV) reverso en la ecografía de primer trimestre en las gestaciones monocoriales y el desarrollo de una TFF, pero su valor predictivo es bajo y no modifica el seguimiento ecográfico habitual de las gestaciones monocoriales⁶.

En las gestaciones múltiples es importante identificar bien a cada uno de los fetos en el primer trimestre. Se recomienda dejar constancia de la localización de cada uno respecto al abdomen materno, la localización de la placenta y la inserción de cordón. Una vez identificados se recomienda no hacer modificaciones en posteriores controles ecográficos para asegurar un adecuado seguimiento de cada uno de ellos independientemente de la presentación fetal, que puede variar.

5. CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

El cribado de aneuploidías en gestaciones gemelares se debe realizar de forma preferente en el primer trimestre. El test combinado sigue siendo el cribado de elección. Después de aplicar un factor de corrección para cada uno de los marcadores bioquímicos, permite en gestaciones bicoriales un cálculo de riesgo para trisomía 21 y trisomía 13/18 de forma individual para cada uno de los fetos, asociando la TN de cada uno y la edad materna; y en gestaciones monocoriales, un cálculo de riesgo global para la gestación mediante la media de la medición de ambas TN y la edad materna. Presenta una tasa de detección de trisomía 21 cercana al 90 %, similar a la detección en gestaciones únicas, con una tasa de falsos positivos (FP) del 5-6 % de las gestaciones⁷. La utilización aislada de la TN asociada a la edad materna presenta una sensibilidad menor (75 %) y más FP (8 %), y se reserva para las gestaciones de más de 2 fetos en las que la bioquímica materna no es aplicable

El cribado bioquímico de segundo trimestre (Quad Test) se reserva para aquellas gestaciones que inician un control tardío, a partir de las 14 semanas. Debido a que únicamente utiliza la bioquímica materna (asociada a la edad) da un riesgo global para toda la gestación y la sensibilidad disminuye hasta un 63 %, para un 11 % de FP. En estos casos sería recomendable realizar de forma complementaria un sonograma genético de segundo trimestre.

Respecto al ADN fetal libre en sangre materna, en gestaciones bicoriales la sensibilidad podría ser menor dado que, para obtener un resultado, la fracción fetal de cada gemelo debe contribuir con un mínimo del 4 %. Los últimos estudios han demostrado una tasa de detección ligeramente inferior para la trisomía 21 respecto a la gestación única: 98.2 % (con FP 0.05 %), mientras que para la trisomía 18 la tasa de detección es sensiblemente inferior 88.9 %

(FP 0.03 %), y no hay resultados concluyentes para la trisomía 13. Actualmente se acepta que el rendimiento del ADN fetal libre en sangre materna para la trisomía 21 sería similar al de la gestación única en gestación monocorial y superior al del test combinado tanto en gestaciones bicoriales como monocoriales, con la ventaja suplementaria de disminución de falsos positivos y de procedimientos invasivos innecesarios⁸. No obstante, la tasa de resultado no informativo es superior, sobre todo en gestaciones bicoriales (resultado no informativo hasta 12 %), probablemente influido también por las técnicas de reproducción asistida. El ADN fetal libre no es aplicable en gestaciones multifetales (3 o más fetos) y su indicación es dudosa en caso de *vanishing twin*, dado que se puede encontrar ADN del feto no evolutivo más allá de las 15 semanas, con un alto incremento de falsos positivos.

Las indicaciones de procedimiento invasivo son la obtención de un riesgo $>1/250$ en uno o ambos gemelos o la confirmación de un resultado de ADN fetal libre en sangre materna de alto riesgo. La técnica de elección es la biopsia corial, que en el caso de la gestación monocorial solo precisa una única toma de muestra, mientras que en la gestación bicorial se obtendrán 2 muestras. En la gestación bicorial con riesgo de aneuploidía discordante es especialmente importante obtener la confirmación diagnóstica lo antes posible mediante biopsia corial, ya que, si la interrupción selectiva es una eventual opción para la pareja, el riesgo asociado al procedimiento disminuye de forma significativa si se realiza de forma precoz. Además, es recomendable la derivación a un centro de referencia para que el procedimiento invasivo diagnóstico y la interrupción se realicen en la misma unidad, y minimizar así los riesgos de confusión entre gemelos para no retrasar la interrupción. La amniocentesis únicamente estaría indicada en casos con diagnóstico tardío de la gestación, en el segundo trimestre, y con riesgo de aneuploidía calculado con el cribado bioquímico o con la ecografía; también en el caso de gestaciones monocoriales con anomalía ecográfica discordante, en las que estaría indicado posponer el procedimiento para asegurar la obtención de dos

muestras diferentes de líquido amniótico por la hipotética posibilidad de una gestación heterocariocítica. Diversos estudios han evidenciado que cuando los realizan operadores con experiencia, tanto la amniocentesis como la biopsia corial presentan un riesgo de pérdida gestacional adicional similar, entre el 1.5-2 %, aunque superior a la gestación única (0.1-0.2 %)⁹⁻¹¹.

6. RIESGOS MATERNOS Y FETALES DE LA GESTACIÓN GEMELAR

6.1. Prematuridad y prevención

El principal riesgo de la gestación múltiple es la prematuridad, que es responsable de una importante proporción de malos resultados perinatales. En el 50 % de las gestaciones gemelares el parto se produce antes de las 37 semanas, con un 15-18 % de partos por debajo de las 34 semanas, un 12 % por debajo de las 32, y un 5 % por debajo de las 28.

La longitud cervical es un marcador útil para la identificación de las pacientes con riesgo de parto pretérmino, pero hay que tener en cuenta también que, en las gestaciones gemelares, el cérvix experimenta de forma fisiológica un descenso muy marcado respecto a las gestaciones únicas, sobre todo a partir de las 24 semanas, y deberían utilizarse tablas específicas para su valoración¹². (Tabla 2)

Una longitud cervical ecográfica <25mm a las 20-24 semanas en pacientes asintomáticas con gestación gemelar es un predictor moderado-bueno de parto prematuro espontáneo <28, <32 y <34

semanas. Por este motivo es la herramienta utilizada, hasta la fecha, para la predicción del parto prematuro¹³. A pesar del riesgo incrementado de prematuridad, ninguna de las estrategias preventivas propuestas ha demostrado prevenir la prematuridad de forma significativa, especialmente en gestaciones gemelares no seleccionadas¹⁴.

Tabla 2. Media y percentiles 5 y 95 de la longitud cervical efectiva en gestaciones gemelares según semana de gestación (medidas en mm)

Semana de gestación	Percentil 5	Media	Percentil 95
12	35.6	41.9	48.1
13	34.1	41.3	48.5
14	32.9	40.8	49.7
15	31.6	39.9	49.3
16	30.1	39.6	49.0
17	28.7	38.9	49.1
18	27.3	38.2	49.2
19	25.8	37.5	49.1
20	24.4	36.7	49.0
21	22.9	35.9	48.8
22	21.5	35.0	48.5
23	20.0	34.1	48.1
24	18.6	33.1	47.7
25	17.1	32.1	47.1
26	15.6	31.0	46.4
27	14.2	29.9	45.5
28	12.7	28.6	44.6
29	11.2	27.4	43.5
30	9.7	26.0	42.3
31	8.3	24.6	41.0
32	6.8	23.2	39.5
33	5.3	21.6	37.9
34	3.8	20.0	36.1
35	2.4	18.3	34.2
36	0.9	16.5	32.2

Crispi, F., *et al.*, Prog Obstet Ginecol, 2004. 47(6): p. 264-71

- Progesterona: la administración de progesterona vaginal micronizada (200 mg) a partir del

segundo trimestre no ha demostrado reducir la prematuridad, ni tampoco la administración a dosis mayores, en población gemelar no seleccionada. En cambio, en gestaciones gemelares asintomáticas con acortamiento cervical <25mm entre las 18-24 semanas, la administración de progesterona vaginal (400 mg) ha

mostrado una tendencia a la reducción del riesgo de parto prematuro y mejoría de los resultados perinatales¹⁵.

- Cerclaje cervical: ni el cerclaje cervical sistemático ni aquel indicado por historia obstétrica (cerclaje primario) han demostrado beneficio en la reducción del riesgo de parto pretérmino en gestación gemelar. En situación de acortamiento cervical (cerclaje secundario), con la evidencia disponible actual no se ofrecerá de forma sistemática a estas pacientes y su uso se deberá individualizar en casos de acortamiento progresivo a pesar de progesterona vaginal. En los casos de incompetencia cervical (cerclaje terciario), se indicará —cuando por exploración física se identifique una dilatación cervical asintomática $>1\text{cm}$ y $<5\text{cm}$, con membranas visibles a través de orificio cervical externo— antes de las 24 semanas de gestación, ya que hay estudios que han demostrado una disminución del riesgo de parto prematuro y una mayor latencia al parto¹⁶.

- Pesario cervical: su uso sistemático en gestaciones gemelares asintomáticas no ha demostrado beneficio en cuanto a reducción del riesgo de parto prematuro. Los resultados en gestaciones seleccionadas con longitud cervical $<25\text{mm}$ son contradictorios y los metaanálisis actuales no permiten tampoco recomendar su uso¹⁷.

6.2. Preeclampsia y prevención

La gestación múltiple se considera un factor de riesgo de preeclampsia (sobre todo de preeclampsia tardía) y, según la US Task Force Recommendation Statement, esta se considera un criterio epidemiológico mayor para la prevención de preeclampsia con AAS, por lo que es recomendable iniciar un tratamiento preventivo con AAS 150mg/24h en todas las gestaciones múltiples.

Idealmente se iniciará entre las 12-16 semanas (y no después de las 20 semanas), hasta la semana 36.

Es importante recordar la valoración del **peso, TA y proteinuria cualitativa en cada visita gestacional** para despistaje de trastornos hipertensivos del embarazo.

En gestación múltiple los factores angiogénicos se utilizarán para descartar preeclampsia, ya que un ratio de sFlt-1/PIGF <38 pg/mL tiene un alto valor predictivo negativo. No existe todavía evidencia suficiente sobre la utilidad de los factores angiogénicos para el diagnóstico de preeclampsia en gestación gemelar, y este se establecerá ante la presencia de HTA $>140/90$ mmHg junto a signos/síntomas de afectación de órgano diana no atribuibles a otro diagnóstico más probable.

6.3. Otros riesgos de la gestación múltiple

La gestación gemelar comporta una mayor incidencia de anemia materna, un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica y un ligero incremento de diabetes gestacional y colestasis intrahepática del embarazo. También existe un mayor riesgo de presentar edema asociado a retención hídrica y estasis venoso. El reposo en decúbito lateral y las medias de compresión suelen mejorar la situación y raramente es necesario recurrir a la utilización de diuréticos, siempre con estricto control de balance hídrico y ionograma. En las situaciones de ingreso, especialmente por amenaza de parto prematuro con tratamiento tocolítico y maduración pulmonar con corticoides, existe un mayor riesgo de edema agudo de pulmón y es importante ser muy cuidadoso en el manejo de los fluidos, evitando sobrecargas y realizando un control estricto del balance hídrico. En situación de reposo se debe recordar la administración de

tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular para reducir el riesgo de enfermedad tromboembólica.

¿Cuáles son las recomendaciones generales que daremos a una gestante gemelar sin complicaciones?

- Aumento ponderal materno en función del índice de masa corporal (IMC)¹⁸:
 - IMC 18.5-24.9: incremento 17-25 kg
 - IMC 25-29.9: incremento 14-23 kg
 - IMC $\geq$ 30: incremento 11-19 kg
- Ferroterapia y suplementos de ácido fólico hasta el final del embarazo. Suplemento de omega-3. El suplemento de calcio y resto de minerales y vitaminas se individualizará según la dieta.
- Adaptar la actividad física teniendo en cuenta la aparición de complicaciones y en función de la longitud cervical. El reposo estricto en cama no ha demostrado disminuir la prematuridad y, en cambio, incrementa el riesgo de enfermedad tromboembólica, osteoporosis y disminuye la masa muscular materna¹⁹. No obstante, parece razonable recomendar reposo relativo en pacientes con una longitud cervical <percentil 5. (Tabla 2)

¿Qué controles debemos añadir con respecto a una gestación única?

- Añadir hemograma entre la analítica habitual del 2.º y 3.º trimestre.
- Incluir en la analítica de 3.º trimestre un perfil de despistaje de preeclampsia que incluya perfil hepático, LDH, perfil renal, ácido úrico y ratio proteínas/creatinina en orina.
- Adelantar el **cribado de SGB vaginal y rectal** a las 34 semanas, y 32 semanas en gestaciones triples.
- **Visita preanestésica**: debido al riesgo incrementado de cesárea intraparto y de complicaciones anestésicas, se programará una visita de control con el anestesiólogo hacia las

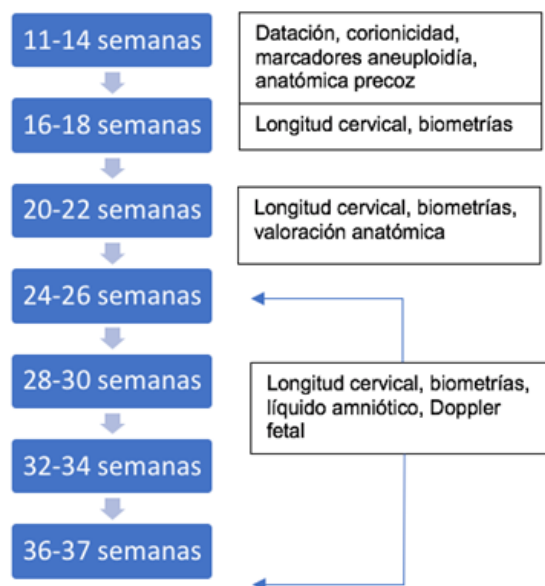
32 semanas, independientemente de la intención de la vía del parto.

7. GESTACIÓN BICORIAL

7.1. Control gestacional y finalización

En las gestaciones múltiples es recomendable realizar la visita y el control ecográfico de forma simultánea, ya que nuestro objetivo será valorar la presencia de dos de las complicaciones más frecuentes de la gestación gemelar bicorial, la restricción de crecimiento y la prematuridad, y para ello es imprescindible estimar el crecimiento fetal y medir la longitud cervical. Debemos destacar que el riesgo de malformaciones y aneuploidías es similar al de la gestación única. En la Tabla 3 se representa el control ecográfico que se debe realizar²⁰. Las visitas se realizarán cada 4 semanas tras la ecografía de primer trimestre hasta la semana 28; posteriormente, visitas cada 2 semanas hasta la 36; y, finalmente, visita semanal.

Tabla 3. Control ecográfico gestacional gestación gemelar bicorial



En las gestaciones gemelares bicoriales no complicadas parece prudente finalizar la gestación de forma electiva a partir de las 37.0 semanas y antes de las 38.0 semanas²¹. A partir de las 38 semanas se ha observado un ligero incremento del riesgo de muerte intrauterina.

7.2. Complicaciones de la gestación bicorial

Después de la prematuridad, la restricción de crecimiento es la complicación más frecuente. Afecta al 10 % de las gestaciones bicoriales y al 20-25 % de las monocoriales. Es importante tener en cuenta a la hora de calcular las biometrías que, debido a factores inherentes a la propia gemelaridad, el patrón de crecimiento fetal presenta un aplanamiento a partir de las 28 semanas, más patente en las gestaciones monocoriales. Existe debate sobre si esto representa un patrón de normalidad y se deben utilizar tablas de crecimiento costumizadas a partir del tercer trimestre o si representa una restricción de crecimiento real²²⁻²⁴. En nuestro centro, el control

de crecimiento de los fetos se hace en base a tablas de crecimiento específicas para gestación múltiple en función de la corionicidad.

La restricción de crecimiento puede afectar a ambos fetos, pero lo más habitual es que afecte únicamente a uno. La exploración ecográfica es exactamente la misma que en la gestación única e incluye la evaluación de la arteria umbilical, la arteria cerebral media y el ductus venoso, pero las arterias uterinas no se consideran debido a que presentan un patrón distinto al de la gestación única y no se dispone de curvas de normalidad.

Se considera restricción de crecimiento un peso fetal estimado inferior al percentil 10. Además, en el cálculo de crecimiento fetal hay que tener en cuenta la discordancia entre los dos gemelos que se calcula como: $[(\text{peso mayor} - \text{peso menor}) \times 100 / \text{peso mayor}]$ y que se considera discordante cuando supera el 25 %. Una discordancia ponderal superior al 25 % se considera un factor independiente de mal pronóstico, incluso cuando el crecimiento del feto menor esté por encima del percentil 10²⁵.

Para el manejo de la gestación, en las gestaciones bicoriales se sigue el mismo criterio de clasificación que en las gestaciones únicas. Sin embargo, existen diferencias en el comportamiento clínico que se pueden explicar por su etiopatogenia mixta, ya que el CIR en gestaciones bicoriales tiene su origen en la combinación variable de una invasión anómala de trofoblasto con un espacio de implantación reducido.

Clasificación CIR gestaciones bicoriales

- PEG: peso fetal estimado (PFE) percentil ≥ 3 y < 10 con Doppler normal.
- CIR estadio I: PFE < 3 o PFE $< p10$ + índice cerebroplacentario $< p5$ (en 2 ocasiones $> 12h$) o IP arteria cerebral media (ACM) $< p5$ (en 2 ocasiones $> 12h$).

- CIR estadio II: PFE <p10 con flujo diastólico ausente en arteria umbilical (AU) (>50 % de

ciclos en asa libre en ambas arterias y en 2 ocasiones >12h).

- CIR estadio III: PFE <p10 con flujo reverso diastólico en AU (>50 % de ciclos en asa libre en ambas arterias y en 2 ocasiones >6-12h) o IP ductus venoso (DV) >p95 o flujo diastólico ausente DV o pulsaciones venosas de manera dícrota y persistente (en 2 ocasiones >6-12h).

- CIR estadio IV: PFE <p10 con RCTG patológico (variabilidad <5 en ausencia de medicación sedante o patrón desacelerativo) o flujo diastólico reverso DV (en 2 ocasiones >6-12h).

En la Tabla 4 se recoge el control y momento de finalización en función de la clasificación del CIR. En el caso de CIR grave discordante en edades gestacionales límite (por debajo de las 30 semanas), el manejo y las decisiones pueden ser muy comprometidos por el dilema de actuar en beneficio del feto afecto contra la amenaza de extraer un prematuro extremo sano. Nuestra actitud habitual en estos casos es la individualización y el consenso con la familia de la actitud adoptada previo asesoramiento por los neonatólogos.

Tabla 4. Control y finalización de la gestación gemelar bicorial con CIR

	Control	Finalización	Vía
PEG	cada 2 semanas	37 semanas	vaginal
CIR tipo I	Semanal	37 semanas	vaginal
CIR tipo II	2-3 días	34 semanas	cesárea
CIR tipo III	24-48 horas	30 semanas*	cesárea
CIR tipo IV	12-24 horas	28 semanas*	cesárea

Aunque el riesgo de muerte intraútero de un gemelo bicorial durante el 2.º-3.º trimestre es menos frecuente y grave que en gestación monocorial, si está asociado a un incremento del riesgo de prematuridad. En estos casos estará indicado recomendar reposo domiciliario y hacer controles seriados de longitud cervical. Dado que la literatura más reciente no ha demostrado el hipotético riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) sugerido antiguamente, parece justificada la conducta expectante hasta llegar a término. Se finalizará la gestación preferentemente entre 37.0 – 38.0 semanas según criterio de la gestación bicorial.

7.3 Gestación tricorial y reducción electiva

En las gestaciones multifetales (≥ 3 fetos) todos los riesgos descritos en las gestaciones gemelares se ven incrementados, sobre todo la prematuridad. Debido al mejor control de los tratamientos de fertilidad, las gestaciones >3 fetos son excepcionales hoy en día. No obstante, si se producen, debido al riesgo importantísimo de prematuridad extrema (edad gestacional media del parto 29 semanas y riesgo de parálisis cerebral de al menos un recién nacido del 43 %), no existen dudas sobre el beneficio de la reducción embrionaria a 2 fetos.

Más controvertida es la decisión a tomar en las gestaciones triples triciales. Es importante informar a los padres de los riesgos de una actitud expectante versus los riesgos de una reducción electiva a 2 o 1 feto. En la decisión de los padres pueden intervenir también factores sociales o éticos. Si se decide la reducción de 3 a 2, el parto prematuro extremo (entre 24 y 32 semanas) se reduce en un 15 % (10 % versus 25 %) a expensas de un ligero incremento (3 %) de la pérdida gestacional precoz (<24s) (7 % versus 4 %). La supervivencia global (de los supervivientes) es similar (88 %), pero con menor morbilidad neonatal en el grupo de gestaciones reducidas. En el caso de reducción de 3 a 1 feto, la mayoría de los partos serán a término a expensas de un incremento de pérdida gestacional precoz del 5 %, aunque la mayoría de los progenitores, especialmente los que proceden de tratamientos de fertilidad, no contemplan la posibilidad de conservar únicamente 1 feto^{26,27}.

Metodología y aspectos prácticos de la reducción electiva:

La reducción fetal se realizará a partir de las 11 semanas, preferiblemente a las 12 semanas. Los objetivos de hacer la reducción a partir de las 11 semanas son:- Posibilidad de pérdida espontánea de uno de los fetos.

- Realización de *screening* de aneuploidía ecográfico.
- Estudio anatómico precoz para descartar malformaciones de alguno de los fetos.
- El feto reducido de forma electiva será el que esté más distante del canal cervical. En caso de que se detecten anomalías morfológicas o ante la presencia de marcadores de aneuploidía, se escogerá el feto afecto.

La técnica de elección es la instilación percutánea de sustancias que producen asistolia en la circulación fetal.

8. GESTACIÓN MONOCORIAL

8.1. Control gestacional y finalización

La gestación monocorial representa una situación de alto riesgo para los fetos y podría considerarse que al menos un tercio de las gestaciones monocoriales presentan algún tipo de problema. Los controles en las gestaciones monocoriales van dirigidos a diagnosticar las principales complicaciones: transfusión feto-fetal (TFF) grave, secuencia anemia-policitemia, crecimiento intrauterino restringido selectivo (CIRs) y un mayor riesgo de malformación^{28,29}. En la Figura 3 se muestra el algoritmo para el diagnóstico diferencial de las diferentes complicaciones asociadas.

Con el objetivo de detectar las complicaciones asociadas a estas gestaciones, se deben realizar controles ecográficos periódicos²⁰. (Tabla 5)

Además, dado el riesgo aumentado de malformaciones graves en estas gestaciones, se solicitará una ecocardiografía fetal a las 14-15 semanas, y a las 20-22 semanas por el mayor riesgo de defectos cardíacos.

Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de complicaciones en gestaciones monocoriales

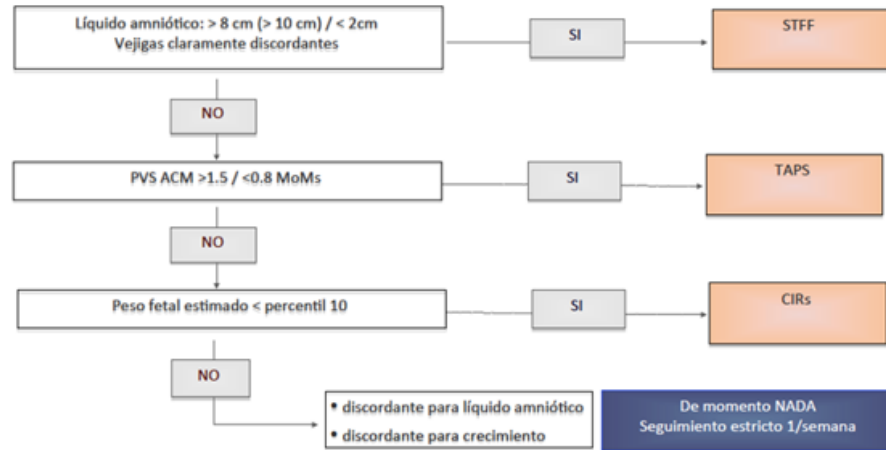
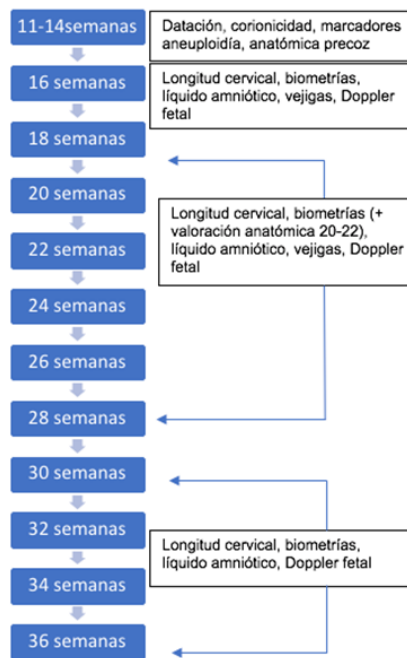


Tabla 5. Control ecográfico gestacional gestación gemelar monocorial



En las gestaciones gemelares monocoriales no complicadas parece prudente finalizar la gestación de forma electiva. En nuestro centro decidimos el momento en función de la amnionicidad:

- Monocorial-biamniótica: finalización a partir de las 36.0 semanas y antes de las 37.0 semanas²¹.
- Monocorial-monoamniótica: finalización a partir de las 32.0 semanas (preferiblemente entre 32-33 semanas). Se administrará una tanda de maduración pulmonar (betametasona 12 mg/24h x 2 dosis) y neuroprofilaxis con SO₄Mg, previa a la finalización mediante cesárea electiva.

8.2. Complicaciones de la gestación monocorial

8.2.1. Transfusión feto-fetal

Bases fisiopatológicas e historia natural

La base anatómica son las anastomosis vasculares interfetales de la placenta monocorial, que facilitan un desequilibrio crónico en el intercambio de sangre. En la placenta monocorial cada feto dispone de un territorio vascular propio, pero existe una zona intermedia, o «ecuador vascular», en la cual se establecen conexiones vasculares o anastomosis interfetales. Las anastomosis pueden ser de varios tipos, pero esencialmente debe distinguirse entre directas vaso con vaso (arterio-arteriales o veno-venosas) y conexiones arteriovenosas, que en realidad son cotiledones compartidos, perfundidos por una arteria de uno y drenados por una vena del otro feto. En una parte mayoritaria de casos resulta en un intercambio sanguíneo permanente *equilibrado*. Sin embargo, la distribución y número de anastomosis en una y otra dirección condiciona que en un 10-12 % de los casos el intercambio de sangre sea desequilibrado y se produzca una transfusión feto-fetal grave. En esta situación, un feto se comportará como donante —desarrollando hipovolemia e hipertensión—, y su hermano como receptor —desarrollando hipervolemia y, paradójicamente, también hipertensión al recibir sustancias vasoactivas del donante—. La evolución

espontánea de la TFF se asocia a una mortalidad del 100 % antes de las 20 semanas, y más del 80 % entre las 21-26 semanas, con más de un 50 % de secuelas graves en supervivientes.

Diagnóstico y estadificación

La presencia de un ductus venoso reverso en el primer trimestre en alguno de los fetos³⁰, así como la existencia de discordancia precoz en la cantidad de líquido amniótico en cada saco en la ecografía, son signos predictivos de mayor riesgo de TFF y nos puede ayudar a identificar las pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el diagnóstico lo hacemos ante la presencia de la secuencia polioligohidramnios cuando cumple los siguientes criterios:

- Diagnóstico confirmado de monocorionicidad
- Secuencia polioligohidramnios:
 - Receptor: columna máxima vertical > 8 cm
 - Donante: columna máxima vertical < 2 cm

El Doppler no es necesario para el diagnóstico, pero es útil para estadiar la progresión de la enfermedad. Quintero *et al.* definieron cinco estadios evolutivos³¹. (Tabla 6), teniendo en cuenta el grado de severidad del cuadro, en los cuales el pronóstico global de la gestación es diferente.

Tabla 6. Estadios evolutivos del síndrome transfusión feto-fetal

Estadio	Polihidramnios/ Oligohidramnios	Vejiga donante ausente	Alteraciones Doppler*	Hidrops	Éxito fetal
I					
II					
III					
IV					
V					

* Flujo ausente o reverso en arteria umbilical de donante o flujo reverso en ductus venoso o vena umbilical pulsátil en receptor

Tratamiento y resultados

El tratamiento de elección es la coagulación láser de las anastomosis placentarias por vía fetoscópica, que elimina las anastomosis interfetales y revierte el proceso hemodinámico. Como tratamiento alternativo si no se dispone de fetoscopia se puede realizar amniodrenaje agresivo. Sin embargo, no debemos olvidar que su papel es paliativo con el único objetivo de reducir el polihidramnios sin actuar sobre la causa de la enfermedad^{32,33}.

La coagulación láser se realiza a través de fetoscopia, con endoscopios de 1.2 a 2 mm y cánulas externas de diámetro máximo aproximado de 2.5 a 3.5 mm, y puede realizarse con anestesia local. El objetivo de la técnica es la identificación y coagulación de las anastomosis para intentar interrumpir la conexión vascular que une a los dos fetos y por tanto el proceso de transfusión. La evaluación preoperatoria de la localización de la placenta es imprescindible para decidir el punto de entrada en función de la posible localización del ecuador placentario y, por lo tanto, de la zona donde nos encontraremos las anastomosis. La técnica de coagulación utilizada en la mayoría de grupos, denominada coagulación «selectiva», consiste en la realización de un correcto mapa placentario y la posterior obliteración únicamente de las comunicaciones interfetales.

Los resultados de la coagulación láser en centros con experiencia publicados en los últimos diez años oscilan entre un 75 y 90 % de supervivencia para al menos un feto. La tasa de secuelas neurológicas graves al año de vida oscila alrededor del 6 %, siendo en los gemelos monocoriales no complicados del 3-4 %. El amniodrenaje obtiene peores resultados, con supervivencias de al menos un feto alrededor del 50 % y tasas de secuelas muy superiores, que alcanzan el 40 % al año³⁴.

8.2.2. Secuencia anemia-policitemia

Prevalencia e historia natural

El origen de la secuencia anemia-policitemia conocida como TAPS (Twin Anemia-Polycytemia Sequence) es el mismo que en la TFF, la presencia de un patrón de anastomosis vasculares que producen un paso de sangre desequilibrado de un gemelo a otro. En realidad, la TAPS es como una TFF de menor magnitud, ya que las comunicaciones son de menor tamaño y permiten el paso de pequeñas cantidades de sangre de un gemelo a otro de forma muy lenta. Esto produce un desequilibrio entre las concentraciones de hemoglobina sin producir cambios a nivel del volumen intravascular, que es lo que ocurre en la TFF. La forma espontánea afecta aproximadamente a un 3-5 % de las gestaciones monocoriales, mientras que aparece hasta en un 10 % de los casos de STFF tratados con láser³⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la evaluación del pico sistólico de la arteria cerebral media (PS-ACM), cuyos cambios se relacionan con

la presencia de alteraciones a nivel del hematocrito fetal. Los criterios diagnósticos son:

- Diagnóstico confirmado de monocorionicidad.
- PS-ACM >1.5 MoMs en uno de los gemelos.
- PS-ACM <1 MoMs en el otro.

Debido a que no existe ningún otro signo ecográfico que nos pueda ayudar en su identificación, se recomienda realizar la medición del PS-ACM en la exploración ecográfica que haremos cada dos semanas en todas las gestaciones monocoriales, y en especial en los casos de TFF tratados con láser.

En el periodo posnatal, el criterio diagnóstico se basa en la presencia de discordancia de hemoglobina (discordancia >8 g/dl) asociada al incremento de reticulocitos (>1.7) o a la presencia de comunicaciones vasculares de pequeño tamaño.

Tratamiento y resultados

En el caso de que no aparezcan signos de compromiso fetal (alteración función cardíaca o hidrops), el manejo debe ser expectante con controles ecográficos semanales. En el caso de que aparezcan signos de severidad se puede plantear la realización de una transfusión intrauterina para revertir el estado anémico. La coagulación de las comunicaciones vasculares es el único tratamiento que trata la causa de la TAPS, pero debe valorarse siempre en función de la edad gestacional y factores que influyencien la dificultad de la intervención (posición placenta, líquido amniótico...).

8.2.3. Crecimiento intrauterino restringido selectivo

Bases fisiopatológicas

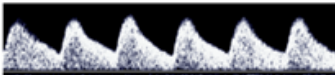
Se trata de la presencia de CIR en un solo feto producida por un reparto asimétrico de la placenta, que condiciona una insuficiencia placentaria en un feto. Esta situación provocará en aproximadamente un 15 % de casos una restricción de crecimiento grave en uno de los fetos. A diferencia de un embarazo único o un gemelar bicorial, la existencia de anastomosis interfetales interfiere en la historia natural del crecimiento intrauterino restringido selectivo y determina diferentes patrones clínicos, con cursos clínicos y pronósticos muy diferentes.

Diagnóstico, clasificación e historia natural

El diagnóstico se establece por un crecimiento inferior al percentil 10 en un feto. Esta situación suele asociarse a discordancia interfetal de peso mayor al 25 %, pero esto no es imprescindible para el diagnóstico.

El CIRs representa un riesgo muy elevado para el gemelo con crecimiento normal ya que, si el gemelo con restricción de crecimiento muere, el feto normal presenta un riesgo del 25 % de muerte y del 25-45 % de secuela neurológica grave. Sin embargo, las tasas de muerte intrauterina, así como las secuelas en el hermano con crecimiento normal, no se distribuyen de forma homogénea a lo largo de todas las gestaciones con un CIRs. Dentro de este grupo se diferencian tres tipos de CIRs en función del estudio Doppler del flujo en la arteria umbilical del feto afecto, que presentarán patrones de comportamiento clínico muy diferentes^{36,37}. (Tabla 7)

Tabla 7. Clasificación CIRs en función del Doppler arteria umbilical

Tipo	Doppler AU	Pronóstico	Evolución
I		Bueno	Casi siempre buena Crecimiento menor pero lineal, «en paralelo» con el hermano Raramente progresa a flujo ausente o reverso
II		Malo	Deterioro in útero de feto CIR en 90 % Alteración progresiva de arteria umbilical y ductus venoso
III			Habitualmente no deterioro CIR Muerte súbita de feto CIR en 15 % Lesión neurológica feto normal en 15-20 %

La aparición del flujo intermitente en el CIRs tipo III tiene su base en la presencia de una gran anastomosis arterio-arterial que condiciona el curso clínico particular de estos fetos y sus complicaciones, al favorecer accidentes *agudos* de transfusión feto-fetal.

Tratamiento, manejo y resultados

El manejo cambia sustancialmente según el tipo de CIRs:

- CIRs tipo I:
 - Conducta expectante con seguimiento estricto semanal-quincenal.
 - Criterio de finalización: estancamiento franco de crecimiento o el empeoramiento de Doppler AU. En general permiten finalizar por encima de las 34 semanas.
- CIRs tipo II y tipo III:

-Seguimiento estricto semanal.

-Ante la aparición de signos de deterioro fetal con alto riesgo de muerte intrauterina del feto CIR (flujo reverso en la AU en el caso del CIR tipo II o ductus venoso ausente o reverso en cualquiera de los dos) actuaremos en función de la edad gestacional:

- Gestación previable: oclusión de cordón del gemelo afecto^{40,41}, pero si los progenitores rechazan un feticidio se puede ofrecer coagulación láser de anastomosis.
- Dentro de las etapas de viabilidad neonatal, la opción será la finalización de la gestación.

-En el caso de que no aparezcan signos de deterioro, se realizará finalización electiva a partir de las 32 semanas, previa administración de maduración pulmonar.

8.2.4. Malformaciones

Prevalencia e historia natural

Un 3-4 % de las gestaciones monocoriales presentan una malformación grave. En más del 90 % la malformación es discordante, solo la presenta un feto, y los riesgos para el feto normal se incrementan, de forma variable según el problema, por el riesgo de muerte fetal y de complicaciones asociadas, por ejemplo, polihidramnios.

Tratamiento y resultados

No existe un criterio estricto de tratamiento y la actitud más recomendable es informar de los riesgos de forma individualizada según cada malformación. En caso de decisión de feticidio del feto afecto, la técnica de elección es la oclusión de cordón, que se realiza bien con láser o, más habitualmente, con coagulación bipolar. En caso de gestación monoamniótica debe realizarse además sección del cordón para evitar el riesgo elevado de accidente de cordón con muerte del feto no afecto.

La supervivencia suele aproximarse al 90 %, con una edad gestacional media al parto de 36 semanas. Dado que el procedimiento se realiza en el saco del feto reducido, las tasas de RPM son inferiores con respecto a otros tratamientos fetoscópicos, siendo de un 3 % antes de las 32 semanas. La aparición de secuelas se observa fundamentalmente en niños nacidos antes de las 30 semanas, y se sitúa en un 3 % aproximadamente en las series recientes.

8.2.5. Muerte de un gemelo

La muerte intraútero de uno de los gemelos durante el 2.º-3.º trimestre condiciona un incremento del riesgo de prematuridad. Además, hay riesgo elevado de muerte intraútero (20-25 %) o secuelas neurológicas severas (20-30 %) para el feto superviviente. Ante el diagnóstico de la muerte de un gemelo se recomienda remitir a la paciente a un centro especializado. Se valorará el pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media (PVS-ACM) para descartar signos de anemia por exanguinación.

Ante un Doppler de la ACM normal se recomienda una conducta expectante con controles clínico-ecográficos semanales. Si existen signos de anemia fetal podría valorarse la realización de una

cordocentesis y transfusión intraútero, aunque no está demostrado que disminuya el riesgo de lesión neurológica.

Ante la muerte de un gemelo se recomienda valorar la presencia de anomalías a nivel de SNC mediante neurosonografía y RM alrededor de las 30-32 semanas (preferentemente 4-6 semanas tras el diagnóstico del éxitus). Se recomendará finalización electiva >34 semanas.

8.3. Gestación monocorial monoamniótica

Representan el 1 % de las gestaciones gemelares, pero se asocian a un riesgo muy elevado de pérdida fetal (50 % <16 semanas y entre el 5-10 % >24 semanas). A las posibles complicaciones de la gestación monocorial se añade el riesgo de los accidentes de cordón. El seguimiento de visitas y ecografías previo a la viabilidad es el mismo que en gestaciones monocoriales biamnióticas. El manejo después de la viabilidad es controvertido, aunque el ingreso y control diario del bienestar fetal no ha demostrado mejora en los resultados perinatales respecto al manejo ambulatorio. A partir de las 26-28 semanas se recomienda control intensivo del bienestar fetal semanal o bisemanal mediante control ecográfico, incluyendo Doppler o RCTG. Ante la alteración de alguna de las pruebas de bienestar fetal se valorará ingreso y se consensuará con la familia la actitud a tomar (finalización, terapia fetal, conducta expectante) en función de la edad gestacional⁴². Tal y como hemos mencionado anteriormente, la finalización será mediante cesárea electiva a partir de las 32 semanas (entre 32-33 semanas) y se administrará una tanda de maduración pulmonar (betametasona 12 mg/24h x 2 dosis) y neuroprofilaxis con SO₄Mg, previa a la finalización.

9. CONTROL Y ASISTENCIA AL PARTO

Durante el parto la corionicidad no va a representar ninguna diferencia para el obstetra, si se exceptúa la gestación monoamniótica, como se comenta más adelante. El parto gemelar presenta sin duda, y por razones obvias, un riesgo muy superior al del parto único tanto para la madre como para los fetos, especialmente para el segundo, que tiene un mayor riesgo de morbilidad, independientemente de la vía del parto.

La conducta más adecuada a seguir va a estar influenciada por diversas variables que pueden modificar sustancialmente las decisiones a seguir, entre ellas la edad gestacional, el peso estimado fetal, la presentación de ambos gemelos, así como la disposición y entrenamiento del equipo obstétrico de atención del parto.

Como concepto general, el parto gemelar presenta un aumento significativo del riesgo de hemorragia, desprendimiento de placenta y traumatismos del canal del parto.

Decisión de la vía del parto

En el caso de las gestaciones biamnióticas, la decisión de la vía del parto debería tomarse en función de edad gestacional, peso fetal estimado y presentación de ambos fetos. (Tabla 8)

Estudios recientes han demostrado que la vía vaginal indicada de forma selectiva no incrementa el riesgo de morbilidad fetal ni materna. No obstante, se debe informar a los padres de que, a pesar de un intento de parto vaginal, la posibilidad de acabar en

cesárea es elevada (35-40 %, incluyendo 5-10 % de cesáreas en segundo gemelo).

Es importante informar de los factores que incrementan el riesgo de cesárea de ambos o segundo gemelo: nuliparidad, IMC elevado, edad materna avanzada, presentación no cefálica del segundo gemelo.

Un factor importante que considerar también antes de la elección de la vía del parto es el entrenamiento del equipo médico en la asistencia al parto de nalgas o la versión podálica interna o la extracción de nalgas. Ante una falta de experiencia para la práctica de estas intervenciones obstétricas, la opción más razonable será seguramente la práctica de una cesárea electiva.

Un estudio multicéntrico y randomizado (*Twin Birth Study*) sobre la mejor vía del parto en las gestaciones gemelares, demostró que en los partos ≥ 32 semanas con el primer feto en presentación cefálica y que cumplían criterios para intentar un parto vaginal (Tabla 8), la opción de una cesárea electiva no mejoraba la morbilidad neonatal ni materna⁴³.

Respecto a la vía del parto en gestaciones gemelares < 32 semanas (especialmente < 26 semanas) cuando la estática fetal es cefálica – no cefálica, la literatura muestra resultados discrepantes sobre si la cesárea mejora los resultados neonatales. En situaciones de finalización electiva parecería razonable, en nuestro contexto, la realización de una cesárea con el objetivo de minimizar el riesgo de lesiones del 2.º gemelo en extracción podálica; sin embargo, en situaciones no electivas, especialmente en condiciones de parto avanzadas o intención de parto diferido, se podría optar a un parto vaginal, siempre de forma individualizada con la paciente y según criterio y experiencia del equipo obstétrico que atienda el parto.

Tabla 8. Intención de la vía del parto en la gestación gemelar

Estática fetal	Vía del parto
1.º cefálica -2.º cefálica (40-45 %)	Vaginal (en ausencia de contraindicación obstétrica)
1.º cefálica – 2.º podálica/transversa (35-40 %)	Peso fetal estimado <1500gr o < 32 semanas • Cesárea, con el objetivo de minimizar riesgo de lesiones 2.º gemelo en extracción podálica (Opción de parto vaginal si condiciones de parto avanzadas o intención de parto diferido)
	Peso fetal estimado ≥1500gr o ≥ 32 semanas • Vaginal con parto de 2.º gemelo de nalgas por vía vaginal. Si presentación transversa: versión interna y gran extracción. • Cesárea si sospecha 2.º gemelo con mayor peso, con gran diferencia de tamaño comparado con 1.º
1.º No cefálica (15-20 %)	Cesárea

En la gestación monoamniótica, situación de alto riesgo asociada a una mortalidad perinatal elevada por el riesgo de entrecruzamiento de los cordones umbilicales, la vía del parto es la cesárea electiva. En las gestaciones de más de 2 fetos, también la cesárea es la vía de parto de elección.

Conceptos generales sobre la dirección del parto

Como idea general, el parto gemelar es un parto de alto riesgo y debe ser conducido siempre por un médico, idealmente por un equipo obstétrico y de matronas experimentado.

- Equipo médico: 2 obstetras, 1 anestesiólogo y 2 neonatólogos.
- Efectuar reserva de sangre al inicio del parto por la posibilidad de necesidad de transfusión
- Analgesia de elección: epidural. Es aconsejable la utilización sistemática de anestesia por el riesgo de intervenciones obstétricas o cesárea urgente.
- En caso de hipodinamia, estimulación oxitócica controlada⁴⁴.
- Monitorización fetal continua y simultánea de ambos fetos.

- Comprobación estática fetal al inicio del parto mediante ecografía. Disponer de ecógrafo en sala de partos en el momento del expulsivo, sobre todo en partos con 2.º gemelo en presentación no cefálica.
- Expulsivo realizado idealmente en una sala de partos que permita la reconversión a cesárea urgente, o al menos disponer de la posibilidad de un traslado a quirófano en un tiempo mínimo.
- Después del nacimiento del primer feto, y después de pinzar el cordón, comprobación de la presentación del 2.º gemelo manteniendo íntegra la bolsa. En caso de gestación monocorial, pinzar el cordón inmediatamente para evitar fenómenos agudos de transfusión del 2.º gemelo.
- Una vez encajada la presentación en primer plano, amniorrexia controlada de la segunda bolsa. Si existe hipodinamia, estimulación oxitócica entre el expulsivo del primer y del segundo feto.
- Mantener monitorización cardiotocográfica durante el expulsivo del 2.º gemelo.
- El expulsivo del segundo feto habitualmente tiene lugar en los siguientes 30 minutos y no parece existir un tiempo máximo para la extracción del 2.º gemelo, siempre y cuando no aparezcan signos de pérdida del bienestar fetal, prolapso de cordón o sangrado excesivo.
- Alumbramiento dirigido tras la salida del segundo gemelo con el objetivo de prevenir la atonía uterina.

9.1. Parto diferido

El parto diferido del segundo gemelo es una conducta justificada con el objetivo de aumentar y mejorar la supervivencia del segundo gemelo cuando el parto del primero se produce en épocas previables o de prematuridad extrema (antes de las 30-32 semanas), siempre y cuando no exista otro motivo que

contraindique prolongar la gestación (sospecha de pérdida de bienestar fetal, metrorragia abundante, corioamnionitis clínica).

Los últimos estudios reportan un incremento de la supervivencia perinatal del feto remanente en comparación con el primer feto (OR 522 IC95 % 2.95-9.25), un intervalo mediano entre el parto del primer y el segundo gemelo de 29 días (rango 1-153 días) con una tasa de fracaso de la conducta del 32 % y parto inmediato del segundo gemelo.

Además, se ha reportado un 39 % de morbilidad materna⁴⁵: infección local, endometritis (11 %) o sepsis (5.5 %), corioamnionitis (13 %), hemorragia posparto (6.6 %), DPPNI (4.4 %), histerectomía (1.1 %). Se seguirán las mismas recomendaciones generales de asistencia al parto descritas anteriormente; además, dicha conducta se realizará bajo cobertura antibiótica de amplio espectro y tratamiento tocolítico endovenoso. Después del expulsivo del primer feto se ligará el cordón umbilical con seda lo más proximal posible y se realizarán cultivos vaginales-endocervicales y lavados con antiséptico tipo clorhexidina. La realización sistemática de cerclaje cervical no ha mostrado un incremento de la latencia al parto del segundo gemelo.

PUNTOS CLAVE

- 1-El primer paso imprescindible en el manejo de una gestación gemelar es establecer su corionicidad.
- 2-El cribado de aneuploidía de elección es el test combinado y el procedimiento invasivo diagnóstico la biopsia corial, especialmente en las gestaciones bicoriales con riesgo de aneuploidía discordante
- 3-Las principales complicaciones de la gestación bicorial son la prematuridad y la restricción de crecimiento; por tanto, el

protocolo de control ecográfico se orienta a estas dos complicaciones.

4-En las gestaciones triples tricoriales se debe informar a los progenitores de los riesgos de prematuridad extrema y de la posibilidad de una reducción electiva. La reducción electiva de 3 a 2 fetos incrementa ligeramente la pérdida gestacional precoz (3 %), pero disminuye en 15 % la prematuridad antes de las 32 semanas

5-En la gestación monocorial las complicaciones más frecuentes son la transfusión feto-fetal y el crecimiento intrauterino restringido selectivo, ambas diagnosticables mediante ecografía.

6-La transfusión feto-fetal debe tratarse urgentemente con coagulación láser placentaria, que consigue la supervivencia de al menos un feto en un 90 % de los casos.

7-El crecimiento intrauterino restringido en la gestación monocorial debe clasificarse en tres tipos, según las características del examen Doppler de arteria umbilical, con pronóstico y evolución completamente diferentes. Si el Doppler es anormal el pronóstico es malo y debe considerarse el tratamiento intrauterino como una de las opciones.

8-En aquellas situaciones en las que siempre se ha considerado intentar un parto vaginal, la cesárea electiva no mejora el pronóstico neonatal ni materno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blondel B., et al. Am J Public Health. 2002; 92(8):1323-30.
2. Sepúlveda W., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996; 7(6):421-3.
3. Corbett SL., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 39(5):607-8.
4. Salomon, L.J., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 26(5):512-6.
5. Litwinska E., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 55(2):189-197.
6. Stagnati V., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 49(5): 573-82.
7. Prats P., et al. Prenat Diagn. 2014; 34(11):1077-83.
8. Gil MM., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019; 53(6):734-42.
9. RCOG. Amniocentesis and chorionic villus sampling. Green-top Guideline Nº 8. 2010.
10. Agarwal K., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 40(2): 128-34.
11. Di Mascio D., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 56(5):647-55.
12. Crispi F., et al. Prog Obstet Gynecol. 2004; 47(6): 264-71.
13. Conde-Agudelo A., et al. Am J Obstet Gynecol, 2010; 203(2): 128 e1-12.
14. Jarde A., et al. BJOG 2017;124(8):1163-73.
15. Romero R., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(3):301-14.
16. Li C., et al. Am J Obstet Gynecol. 2019. 220(6): 543-57.
17. Saccone G., et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(24):2918-25.
18. NICE guidance for Twin and triplet pregnancy. Last updated: September 2019.
19. Crowther C., Han S. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 7(7).
20. Khalil A., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016; 47: 247-63.
21. Cheong-See F., et al. BMJ. 2016;354:i4353.
22. Odibo AO., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(6):637-42.
23. Ghi T., et al. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(5):514e1-17.
24. Gardosi J. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(5):431-33.
25. D'Antonio F., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(1):11-23.
26. Evans MI, Britt DW. Semin Perinatol. 2005; 29(5): 321-9.

27. Stone J., et al. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199(4): 406 e1-4.
28. Lewi L., et al. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003; 15(2): 177-94.
29. Yamamoto M, Gratacós E, Ville Y. Ed. Médica Panamericana, Madrid, 2007.
30. Maiz N., et al. Obstet Gynecol. 2009; 113(4): 860-5.
31. Quintero RA., et al. J Perinatol. 1999; 19(8 Pt 1): 550-5.
32. Senat M.V., et al. N Engl J Med. 2004; 351(2): 136-44.
33. Rossi AC, D'Addario V. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198(2): 147-52.
34. Graef C., et al. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194(2): 303-8.
35. Slaghekke F., et al. Fetal Diagn Ther. 2010; 27(4): 181-90.
36. Gratacós E., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30(1): 28-34.
37. Gratacós E., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 23(5): 456-60.
38. Gratacós E., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31(6): 669-75.
39. Gratacós E., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 24(2): 159-63.
40. Challis D, Gratacós E, Deprest JA. J Perinat Med. 1999; 27(5): 327-38.
41. Lewi L., et al. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194(3): 782-9.
42. D'Antonio F., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019; 53(2): 166-74.
43. Barrett JF., et al. N Engl J Med. 2013; 369(14): 1295-305.
44. Fausett, MB., et al. Obstet Gynecol. 1997; 90(2): 202-4.
45. Cheung KW., et al. Am J Obstet Gynecol. 2020; 222(4): 306-19.

21

CARDIOLOGÍA FETAL

21. DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Mar Bennasar, Narcís Masoller, Eda Marimón, Míriam Pérez, Fátima Crispi, Olga Gómez, Josep M.^a Martínez

IMPORTANCIA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS: EPIDEMIOLOGÍA

Entendemos por cardiopatía congénita (CC) toda malformación estructural resultante de la morfogénesis del corazón y de los grandes vasos. Las CC constituyen las malformaciones congénitas severas más frecuentes. Afectan aproximadamente al 0.8-1 % de los recién nacidos^{1,2}, siendo la mitad de ellas defectos moderadamente o muy severos, en los que existe aún una mortalidad no despreciable ya que, de forma global, el 15 % de los niños nacidos con una CC no llegarán a la adolescencia. En cifras globales, y en concreto en nuestro país, la mortalidad posnatal es más alta, e incluso hay que tener en cuenta que muchos recién nacidos con CC no son diagnosticados al nacer y serán dejados a su evolución espontánea, presentando una mortalidad superior al 50 % ya durante el primer año de vida.

Sin embargo, ante el diagnóstico de una CC en vida fetal hay que considerar que la mortalidad global se acerca al 20 %, un 60 % de ella durante el primer año de vida. Asimismo, a las CC se las considera las responsables de más del 50 % de la mortalidad infantil debida a anomalías congénitas, y de un 20-30 % de las muertes neonatales^{1,2,3}.

En abortos espontáneos la presencia de CC es aún más alta (20-25/1000 casos), mientras que en niños que sobreviven al año de vida la frecuencia es de 5/1000. Se dan por igual en todos los grupos étnicos y no muestran diferencias en cuanto a su frecuencia con respecto al sexo, aunque sí se han descrito diferencias en cuanto al sexo para determinados tipos de CC.

Además, las CC son 4 veces más frecuentes que el síndrome de Down y 8 veces más frecuentes que los defectos de tubo neural, dos ejemplos de patologías en los que, por su gravedad médica y la trascendencia social, se han instaurado programas de cribaje en la población general. A su vez, la prevalencia de anomalías cromosómicas y síndromes genéticos asociados a las CC es alta, especialmente en vida fetal y sobre todo si se asocia a otras malformaciones. Cuando la CC se presenta de forma aislada tenemos que considerar hasta un 15-25 % de riesgo total de anomalía cromosómica, dependiendo del tipo de CC. Hasta en un 25 % de los casos de CC diagnosticadas prenatalmente, esta se presentará asociada a otras malformaciones, por lo que hay que tener en cuenta que la presencia de una CC supone un riesgo 10 veces superior al de la población general de presentar cualquier otra malformación.

Para acabar de dibujar el panorama de las CC, tenemos que recordar que la mayoría (>90 %) de CC aparecen en fetos que no son de riesgo, sin antecedentes o factores de riesgo conocidos. Por todo ello, el papel de la ecografía prenatal de *screening* es fundamental. Asimismo, sabemos que muchas CC son evolutivas durante la gestación, por lo que su aspecto anatómico, y por tanto ecográfico, va a modificarse a lo largo del tiempo, y de igual manera posnatalmente. Es fundamental tener este concepto claro en el manejo perinatal de las mismas. Finalmente, actualmente está aceptado que el diagnóstico prenatal mejora el pronóstico posnatal de las CC, especialmente los ductus dependientes^{4,5}.

El espectro de las CC que existen es amplísimo, imposible de abordar de forma completa en un curso como el de estas características. Por ese motivo, vamos a insistir en cómo realizar el cribaje básico de las CC durante la ecografía de las 20-22 semanas y comentaremos las principales características, signos guía de algunas, pero que suponen entre el 80-85 % del total, lo que justifica plenamente su elección, ya que son las que vamos a ver con mayor frecuencia en diagnóstico prenatal.

ESTUDIO ANATÓMICO CARDÍACO A LAS 20-22 SEMANAS

La exploración cardíaca básica durante la ecografía de *screening* permite la evaluación de las cuatro cavidades y los tractos de salida mediante un barrido continuo desde el abdomen hasta la porción superior del mediastino. Se trata de evaluar 5 cortes transversales, prácticamente paralelos entre sí y, a nuestro criterio, que es cada vez más aceptado internacionalmente, debe realizarse también con la aplicación de Doppler color.

Los 5 cortes transversales, propuestos por Yagel como método de *screening* de las CC son^{6,7}:

- 1.Corte abdominal.
- 2.Corte de las 4 cavidades o 4 cámaras.
- 3.Salida de aorta del ventrículo izquierdo, o corte de las 5 cámaras.
- 4.Corte de los 3 vasos (descrito por Yoo⁸).
- 5.Corte de los 3 vasos y tráquea (3VT), o de la «V».

El corte de 4 cámaras, el de 5 cámaras y el de «3VT» destacan por su extrema utilidad para el diagnóstico de las CC. Las

estructuras que se valoran en cada plano se describen a continuación:

1. En primer lugar valoraremos el **situs visceral**, la relación de las cámaras cardíacas y las venas con los órganos intrabdominales. La relación normal de los órganos fetales queda definida como el situs solitus: aurícula derecha, lóbulo hepático mayor, vena cava inferior y pulmón trilobulado a la derecha fetal; y aurícula izquierda, estómago, aorta descendente y pulmón bilobulado a la izquierda fetal. El corazón se orienta en el tórax hacia la izquierda (levocardia). El situs inversus corresponde a una imagen en espejo, con los órganos que habitualmente se encuentran a la derecha fetal en el lado izquierdo, mientras que los que están a la izquierda fetal se presentarían a la derecha. En este situs, el corazón se orienta hacia la derecha (dextrocardia) y, en general, tiene bajo riesgo de asociación a patología. Diferente es el situs ambiguo, altamente asociado a diversas malformaciones, en general a los síndromes cardioesplénicos. Existe una localización variable de los órganos fetales tanto en el lado derecho como en el izquierdo. El corazón se halla en estos casos tanto en levocardia como en dextrocardia e, incluso, mesocardia, con la punta del corazón orientada hacia la línea media.

2. Pasamos a continuación a realizar el **corte de las 4 cavidades**^{2,4,7}. Es un corte transverso en el tórax fetal, aproximadamente a nivel de la 4.^a costilla, paralelo al corte del perímetro abdominal. Valoramos inicialmente el tamaño cardíaco, cuya relación normal es de aproximadamente 1/3 de área cardíaca respecto al área torácica total. También valoraremos el eje cardíaco, mediante el ángulo entre el septo interventricular y una línea imaginaria que vaya de esternón a vértebra. En general se sitúa alrededor de 45 +/- 20 grados hacia la izquierda y se mantiene constante a lo largo de la gestación. La desviación marcada del eje cardíaco, ya sea a la izquierda o más raramente

a la derecha, es un posible marcador de cardiopatía estructural, principalmente conotruncal.

En el corte de las 4 cavidades (Figura 1) tenemos que comprobar también:

- El situs solitus y la disposición auricular: las aurículas son aproximadamente del mismo tamaño, la izquierda es la posterior y está cerca de la columna y de la aorta descendente, mientras que la derecha es la anterior y cerca del esternón.
- El tamaño y disposición ventricular: los ventrículos son similares en tamaño. El izquierdo es el posterior y tiene la cavidad lisa, los músculos papilares se insertan lateralmente, mientras que el derecho es el anterior en el tórax y tiene el *moderator band*, que es la confluencia de los músculos papilares en el ápex y ayuda a distinguir al ventrículo derecho como tal.
- La cruz cardíaca: está formada por la confluencia de la parte baja del septo interauricular, la parte alta del septo interventricular y las válvulas atrioventriculares. Estas se insertan con cierto decalaje en el septo interventricular: la tricúspide es algo más apical que la mitral, existiendo una porción de tabique que conecta la aurícula derecha con el ventrículo izquierdo, llamado septo atrioventricular. Esta estructura se pierde en una de las CC más frecuentes, el canal auriculoventricular. También debemos comprobar que ambas válvulas se abran y cierren de forma sincrónica y que no haya signos de insuficiencia valvular
- Integridad del tabique interauricular e interventricular, identificando el foramen oval a nivel del 1/3 medio del septo interauricular, cuya apertura normal es de derecha a izquierda
- También se debe identificar correctamente el **drenaje venoso pulmonar y sistémico**. El drenaje venoso pulmonar a la aurícula izquierda se identifica en el corte de las 4 cámaras. Existen cuatro venas pulmonares, dos en el lado derecho y dos en el lado izquierdo, que drenan a la aurícula izquierda. En la ecografía de *screening* se trata de descartar el drenaje venoso pulmonar anómalo completo, por lo que es suficiente identificar dos de las cuatro venas pulmonares. En cuanto al drenaje de las venas

cavas superior e inferior en la aurícula derecha, se identifican en un corte longitudinal parasagital derecho, pero no forma parte de la ecografía de *screening*.

- Finalmente, no debe haber exceso de líquido (> 2 mm o a nivel auricular) en el pericardio.

Es importante realizar este análisis detallado de forma sistemática y, preferiblemente, en diversos planos, es decir: con el dorso anterior (4 cavidades basal); dorso posterior (4 cavidades apical), que es en general el que más información nos da; y dorso lateral, que es el que mejor valora la integridad de los septos. A su vez, el Doppler color nos demuestra el llenado simétrico de los ventrículos en diástole, sin flujo durante la sístole⁹.

3.A continuación pasamos a valorar los **tractos de salida de las grandes arterias**^{4,7}. El corte ecográfico principal es el del tracto de salida de la arteria aorta en el ventrículo izquierdo o corte de **las 5 cámaras**. (Figura 2) Se trata de identificar la continuidad anatómica entre la aorta y el septo interventricular por un lado y el complejo mitroaórtico por el otro. En general, este corte se obtiene prácticamente paralelo al de las 4 cavidades, con una discreta rotación del transductor hacia la derecha y algo superior en el tórax fetal. La evaluación del plano de 5 cámaras cardíacas mejora la detección de las CC, especialmente las conotruncales, por lo que la mayoría de guías internacionales recomiendan su incorporación de forma rutinaria al plano de las 4 cámaras cardíacas dentro de la sistemática de la ecografía morfológica de 20-22 semanas.

4.Corte de 3 vasos⁸: permite valorar la arteria pulmonar y su disposición y relación con la aorta y la tráquea. La arteria pulmonar sale del ventrículo derecho, cruza prácticamente perpendicular sobre la arteria aorta y después se divide en dos

ramas pequeñas, la rama derecha y la izquierda, siendo su continuidad natural el ductus arteriosus, que conecta la arteria pulmonar con la aorta. La aplicación del Doppler color puede facilitar la comprobación del cruce entre ambos tractos de salida. El calibre de ambas arterias tiene que ser similar, con una mínima dominancia derecha, a lo largo de todo su trayecto hasta converger a nivel de la aorta descendente. De nuevo el Doppler color es especialmente útil para confirmar la normalidad de todos estos puntos⁹.

5.El último corte, muy útil, es el de **los «3VT o de la V»**^{4,7}. Es un plano en el mediastino superior, prácticamente paralelo al de las 4 cavidades y, por tanto, fácil de conseguir. Se identifican a ese nivel —de forma alineada de izquierda a derecha y de mayor a menor diámetro— la arteria pulmonar a nivel de ductus arterioso, la aorta ascendente a nivel del istmo aórtico y la vena cava superior. En ese corte, el istmo aórtico y el ductus arterioso confluyen en forma de V, quedando la tráquea, econegativa, a la derecha de la rama aórtica de la V y por detrás de la vena cava superior. (Figura 3) Además, se puede identificar el timo por delante de la V limitado por el esternón. En el plano de la V, el Doppler color ayuda a identificar los troncos aórtico y pulmonar, confirmando que tienen un calibre muy parecido (algo menor la rama aórtica) y ambos con flujo anterógrado y confluyente (ambos de azul cuando la columna sea posterior; ambos de rojo si la columna es anterior; color diferente si es transversa)⁹. A ese nivel, sería una clara sospecha de cardiopatía estructural la ausencia de uno de los vasos, la presencia de un cuarto vaso, discrepancias en el tamaño de los troncos arteriales o la presencia de flujo retrógrado en uno de los vasos. La forma de U, con la tráquea entre ambos troncos arteriales, se corresponde con la presencia de un arco aórtico derecho. Un cuarto vaso a la izquierda de la arteria pulmonar es típico de la persistencia de la vena cava superior izquierda.

Finalmente, queremos destacar que, además, es posible realizar un estudio ecocardiográfico fetal de forma precoz. La correcta evaluación de las 4 cavidades y grandes arterias se consigue prácticamente en el 100 % de los casos a las 13-14 semanas, con una necesidad de repetir la exploración por valoración inadecuada de menos de un 5 %, especialmente si se utilizan la vía transvaginal y el Doppler color y pulsado. Esta exploración precoz se debe ofrecer a las gestantes de alto riesgo, siendo la translucencia nuchal (TN) aumentada la indicación más rentable durante el primer trimestre^{10,11}. En general, las CC diagnosticadas antes de las 16 semanas suelen ser más complejas y con mayor trastorno hemodinámico; por tanto, cuanto más precoz es el diagnóstico, peor es el pronóstico. Asimismo, la incidencia de malformaciones estructurales asociadas y de anomalías cromosómicas y abortos espontáneos es más alta en estos casos.

PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

-Ecografía fetal de *screening* rutinario a todas las gestantes:

- 11-14 semanas: estudio anatómico precoz (evaluar 4 cavidades, si es posible grandes vasos) y valoración de la TN —y ductus venoso (DV) si es posible— ¹⁰⁻¹³.
- 20-22 semanas: estudio anatómico. Especial valoración 4 cavidades, salida aorta, corte de la V (3 vasos + tráquea).

-Ecocardiografía fetal dirigida a las pacientes de alto riesgo:

- 13-16 semanas: la indicación más frecuente es la TN aumentada. Otras: antecedentes, DV revertido, sospecha en ecografía.
- 20-22 semanas: si riesgo, sospecha en eco de *screening* y si la precoz fue normal.
- 32-34 semanas: si alto riesgo, y en especial diabéticas.

-Ecocardiografía neonatal: si alto riesgo.

EXPECTATIVAS DIAGNÓSTICAS EN LA ECOGRAFÍA DE 20-22 SEMANAS

Cuando realizamos una ecografía de 20-22 semanas tenemos que tener como objetivos básicos descartar las siguientes anomalías^{2,4}:

1.Comunicación interventricular (CIV), es la CC más frecuente al nacimiento y, por tanto, en vida fetal. Representa hasta un 30 % del total de CC. Son difíciles de diagnosticar. Su importancia reside en que es un marcador de anomalía cromosómica, especialmente las perimembranas y de gran tamaño. (Figura 4)

2.Canal atrioventricular (AV), que corresponde hasta un 15-20 % de las CC en 2.º trimestre. Existe una marcada anomalía de las 4 cámaras, es imposible identificar una cruz cardíaca completa. (Figuras 5a y 5b) Su importancia reside en que con gran frecuencia se asocia a otras anomalías: hasta un 50 % de casos se asocia a la trisomía 21 y también trisomía 18. Únicamente un 30 % de los canales AV diagnosticados en 2.º trimestre son aislados.

3.Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (sdCIH), que también corresponde hasta un 15-20 % de las CC en 2.º trimestre. Es de las CC con más tasa de éxito diagnóstica, ya que altera de forma significativa el corte de las 4 cámaras. (Figura 6) La importancia de esta CC es la elevada morbimortalidad asociada, a pesar de los avances en cirugía cardíaca, siendo la CC de peor pronóstico.

4.Tetralogía de Fallot (TF)¹⁴ y transposición de grandes arterias (TGA), correspondiendo cada una de ellas aproximadamente a un 10 % de las CC. Típicamente no son detectables en el corte

de las 4 cámaras, que suele ser normal, por lo que hay que descartarlas explorando adecuadamente las grandes arterias. (Figuras 7 y 8) En la TF se pierde la continuidad entre el septo interventricular y la aorta a nivel del corte de 5 cámaras. La importancia de la TF reside en que hasta un 30 % de los casos se asocia a una anomalía cromosómica (incluida la microdelección 22q11). El pronóstico de la TF dependerá del grado de obstrucción de la pulmonar. La TGA suele ser aislada, pero su pronóstico vital mejora de forma significativa si es diagnosticada prenatalmente. No se consigue identificar el cruce de los grandes vasos y típicamente en la V solo se identifica un vaso, ya que la pulmonar queda por debajo, en paralelo a la aorta.

5.Coartación de aorta, que correspondería a un 5 % de las CC. Es difícil de diagnosticar y, de hecho, se considera siempre un diagnóstico de sospecha al encontrarse básicamente una marcada dominancia de cavidades derechas. (Figura 9) Es la principal fuente de falsos negativos y positivos. Es importante sospecharla y asumir un falso positivo, ya que se asocia hasta un 15 % a anomalías cromosómicas (en especial síndrome de Turner) y su diagnóstico prenatal también mejora significativamente su manejo y pronóstico posnatal.

6.Todas las demás: aproximadamente un 15 %.

Además, hay que tener en cuenta que aun en las mejores manos y con las mejores condiciones posibles, el diagnóstico prenatal de algunas CC como la CIA-OS o la persistencia del ductus arterioso lógicamente no será posible, ya que son dos situaciones fisiológicas en vida fetal. Asimismo, las CIV pequeñas (< 1-2 mm), las estenosis valvulares leves, así como la coartación de aorta leve o moderada muy difícilmente podrán diagnosticarse prenatalmente, y al ser anomalías evolutivas puede darse la situación de que sean severas en el tercer trimestre con una exploración completamente normal a las 20-22 semanas o antes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1.Allan L, Sharland G, Milburn A, Lockhart S, Groves A, Anderson R, Cook A. Prospective diagnosis of 1006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1452-1458.

2.Allan L, Hornberger L, Sharland G. Textbook of fetal cardiology 2000. Greenwich Medical Media Limited, London.

3.Lee CK. Prenatal Counseling of Fetal Congenital Heart Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19:5.

4.Galindo A, Gratacós E, Martínez JM. Cardiología fetal. Editorial Marban. Madrid, 2014. ISBN 978-84-7101-968-4.

5.Holland BJ, Myers JA, Woods CR Jr. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:631-8.

6.Campbell S et al. Isolated major congenital heart disease (Opinion). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:370-379.

7.Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:367-369.

8.Yoo SJ, Lee YH, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Choi HK, Cho KS, Kim A. Three-vessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9:173-82.

9.Chaoui R, McEwing R. Three cross-sectional planes for fetal color Doppler echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:81-93.

10.Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:383-9.

11.Clur SA1, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn.* 2009;29:739-748.

12.Martínez JM, Comas M, Borrell A, Bennasar M, Gómez O, Puerto B, Gratacós E. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:267-272.

13.Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JP. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG.* 2011;118:1438-45.

14. Martínez JM, Gómez O, Bennasar M, Olivella A, Crispi F, Puerto B, Gratacós E. [The 'question mark' sign as a new ultrasound marker of tetralogy of Fallot in the fetus.](#) Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:556-560.

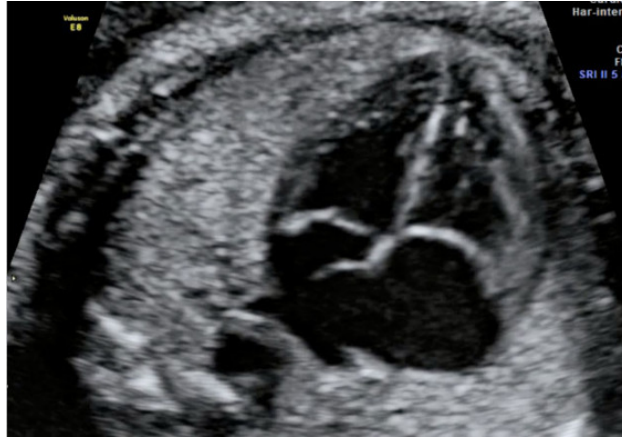


Figura 1. Corte de las 4 cavidades apical en un feto en cefálica.



Figura 2. Corte de salida de la aorta o de las 5 cavidades en un feto en podálica. Se identifica la continuidad entre el septo interventricular y la aorta.



Figura 3. Corte de los 3 vasos + tráquea en un feto en podálica. De izquierda a derecha del feto identificamos: pulmonar, aorta, vena cava superior y tráquea por detrás de esta última.



Figura 4. Comunicación interventricular perimembranosa (alto riesgo de anomalía cromosómica) en el corte de 4 cavidades en proyección lateral.



Figura 5a. Canal atrioventricular común con válvula única abierta.



Figura 5b. Canal atrioventricular común con válvula única cerrada. Se identifica la inserción en línea de las valvas tricúspide y mitral.

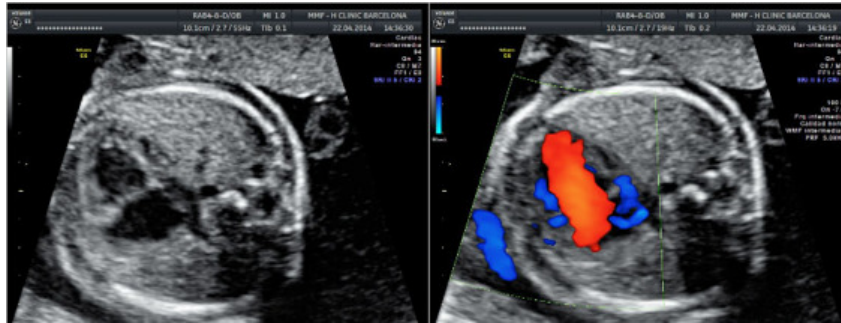


Figura 6. Hipoplasia severa del ventrículo izquierdo por atresia mitral. La imagen de la izquierda muestra un ventrículo izquierdo muy reducido de tamaño. A la derecha, mediante Doppler color se evidencia el llenado únicamente del ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide.

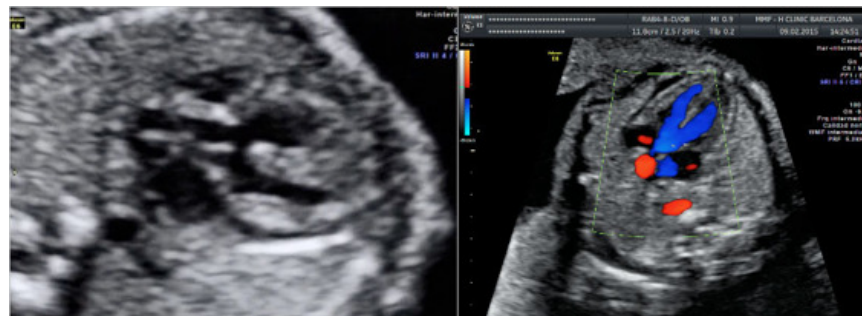


Figura 7. Tetralogía de Fallot. Se observa cabalgamiento de la aorta a nivel valvular sobre la comunicación interventricular. Mediante Doppler color (derecha) se evidencia el llenado de la aorta (azul) desde el ventrículo derecho e izquierdo a través de la comunicación interventricular.



Figura 8. Transposición de las grandes arterias en la que se observa la salida en paralelo de ambas arterias, sin cruzarse.

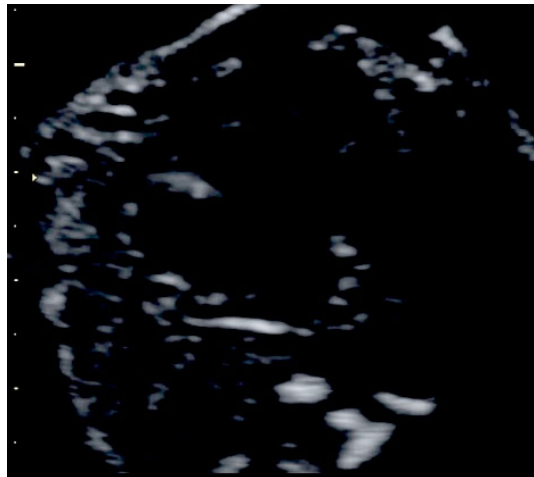


Figura 9. Marcada dominancia de las cavidades derechas en un caso de coartación de aorta.



NEUROLOGÍA FETAL

22. NEUROLOGÍA FETAL

Elisenda Eixarch, Bienvenido Puerto

1. INTRODUCCIÓN

Representa uno de los grupos más importantes de las malformaciones congénitas. La incidencia estimada es del 15 % de las anomalías congénitas.

Un número importante son malformaciones mayores, incompatibles con la vida o causa de lesiones severas y permanentes que no solamente determinan la supervivencia sino también la apariencia física, el grado de discapacidad e integración en la sociedad, por lo que su impacto no es únicamente personal, sino que interfiere de forma significativa en el entorno familiar y social.

Son la segunda causa de discapacidad en la infancia. Más del 95 % se presentan en población sin riesgo conocido y en la mayor parte de los casos no se dispone de medidas para modificar el resultado.

Etiopatogenia

El desarrollo del sistema nervioso central se prolonga hasta después del nacimiento por lo que las anomalías pueden aparecer en cualquier edad gestacional. El origen es multifactorial, incluyendo factores genéticos o adquiridos. En las adquiridas durante la gestación, las lesiones son inespecíficas y evolutivas, y su severidad no depende únicamente de la causa sino de la edad gestacional, la

duración de la agresión, la interferencia con el desarrollo, el proceso patológico y la capacidad de reparación neuronal (plasticidad).

Diagnóstico prenatal

Hay que conocer la sonoanatomía y tener en cuenta que los patrones de normalidad de las estructuras intracraneales cambian con la edad gestacional y que la expresividad de las lesiones cambia con la edad gestacional.

La tasa de detección antes de la semana 22:

- Es muy elevada para las anomalías más severas, como la anencefalia o la holoprosencefalia alobar.

- Es limitada y difícil de establecer para las anomalías menos evidentes y las de carácter evolutivo que tienen su origen en alguna situación presentada durante la gestación. En estos casos también es complicada la estimación del pronóstico, ya que algunas deficiencias no se van a manifestar hasta más allá de los 2 o de los 7 años de edad por la presentación de cierto grado de limitación sensorial o intelectual.

Factores que limitan la evaluación e interpretación de la ecografía de las estructuras intracraneales:

- Variantes de la normalidad.

- Falsas alarmas e imágenes «anormales» de carácter transitorio que más adelante evolucionan o desaparecen y que pueden ser debidas al corte realizado, a la inaccesibilidad y a la escasa o diferente expresividad ecográfica de algunas estructuras hasta determinada edad gestacional.

Todos los casos son indicación de neurosonografía detallada seriada. Los recursos disponibles para ampliar la información tras la sospecha de determinado defecto son muy limitados. La ecografía 3D y la resonancia magnética pueden advertir de la asociación con otras anomalías intracraneales.

En algunos casos es difícil excluir la presencia de anomalías asociadas y concluir si se trata de una anomalía aislada o de un síndrome polimalformativo.

Con frecuencia el pronóstico es severo, con cierto grado de incertidumbre relacionado con secuelas neurológicas importantes dentro del espectro de parálisis cerebral o de discapacidad intelectual.

Los registros actuales que analizan las causas de interrupción legal de la gestación muestran que las anomalías del SNC son la causa de más del 40 % de las interrupciones tardías pasadas las 24 semanas de gestación.

Ante la imposibilidad de disponer de los recursos necesarios para realizar una ecografía detallada a todas las gestantes, se ha propuesto diferenciar 2 niveles de atención diferenciados por el contenido y complejidad de la exploración y la experiencia del especialista.

a. Ecografía básica del SNC. Se realiza a todas las gestantes en todas las ecografías realizadas a cualquier edad gestacional, especialmente en las ecografías de cribado en 1.^{er}, 2.^o y 3.^{er} trimestre. El objetivo es confirmar la normalidad y descartar la presencia de imágenes seguras o sospechosas de patología, variantes de la normalidad, transitorias o por biometría de las

estructuras evaluadas fuera de los límites de normalidad. Se basa en el análisis del barrido y de los cortes axiales realizados por vía transabdominal. Correctamente realizada, su valor predictivo negativo es muy elevado.

b. Neurosonografía detallada. Se realiza en casos seleccionados por riesgo de anomalía a partir de un listado de indicaciones o por haber detectado o sospechado anomalía del SNC en la ecografía básica. Junto al análisis más detallado del barrido y de los cortes axiales, se realiza un estudio morfológico y biométrico completo de todas las estructuras encefálicas a partir del barrido y de los diferentes cortes coronales y sagitales, obtenidos preferentemente por acceso transvaginal si la estática fetal es favorable.

La técnica de la exploración ecográfica, común a la ecografía de todos los órganos fetales, se basa en seguir una sistemática protocolizada.

- **Ecografía básica**

Forma parte de la ecografía morfológica. Incluye el análisis del barrido axial lento en sentido cráneo-caudal y el de los 3 cortes axiales básicos (transventricular, transtalámico y transcerebelar), en el que además de confirmar la disposición de las estructuras correspondientes se realizan las mediciones de las que se consideran como marcadores del desarrollo normal cerebral. De forma directa o indirecta se debe revisar el cráneo y las estructuras intracraneales: morfología e integridad craneal, suturas, simetría de los hemisferios, cavum septum pellucidum, morfología de los ventrículos laterales, astas anteriores, contenido intraventricular, contorno ventricular y área periventricular, III y IV ventrículos, acueducto de Silvio, fosa

posterior, hemisferios del cerebelo y vermis, parénquima cerebral, detalles del desarrollo cortical, surcos y cisuras, espacio interhemisférico y espacio subaracnoideo. La evaluación intracraneal se completa con los 3 cortes en los que se realizan las biometrías cefálicas y la valoración detallada de las estructuras básicas. Cada uno de los 3 cortes tiene los puntos de referencia que confirman su correcta insonación y los criterios para realizar las biometrías. (Fig. 1)

Corte transventricular. Es el más alto y en él se realiza la medición de los ventrículos laterales para descartar su dilatación igual o superior a 10 mm, que se considera el límite de normalidad durante toda la gestación. El cavum del septum pellucidum de un diámetro lateral de entre 3-7 mm es visualizado por 2 líneas paralelas que separan las astas anteriores de los ventrículos laterales, que a este nivel adoptan forma de coma.

Corte transtalámico. Es paralelo e inferior al transventricular. Es el corte de la medición del diámetro biparietal (DBP) y del perímetro cefálico (PC). El PC corresponde al perímetro externo del cráneo. El criterio prenatal de microcefalia, con frecuencia no diagnosticada hasta el tercer trimestre avanzado, se establece si el PC es inferior a 3 DS.

Corte transcerebelar. Es el corte suboccípito bregmático, inferior y oblicuo a los anteriores. Sus referencias anatómicas son cavum del septum, cisura interhemisférica, cisura de Silvio, cuarto ventrículo, cerebelo y cisterna magna. Del cerebelo se identifican los 2 hemisferios redondeados, de ecogenicidad homogénea y separados por el vermis, que es ligeramente más pequeño y ecogénico. Las biometrías a realizar son el diámetro cerebeloso transversal (DCT) y el diámetro anteroposterior de la fosa posterior.

- **Ecografía de la columna vertebral**

Completa la evaluación ecográfica del sistema nervioso central. Se basa en la exploración de los planos sagitales, coronales y axiales a lo largo de toda la columna vertebral. (Figura 2)

- **Neurosonografía**

En todos los planos se deben analizar los mismos parámetros: morfología e integridad craneal y suturas. Simetría de los hemisferios, cavum septum pellucidum, morfología de los ventrículos laterales, astas anteriores, contenido intraventricular, contorno ventricular y área periventricular, III y IV ventrículos, acueducto de Silvio, fosa posterior, hemisferios del cerebelo y vermis, parénquima cerebral, detalles del desarrollo cortical, surcos y cisuras, espacio interhemisférico y espacio subaracnoideo.

Barrido y cortes axiales

La sistemática es similar a la descrita para la ecografía morfológica. Con frecuencia se aprecian signos indirectos de anomalías que deberán ser confirmados por los planos coronales y sagitales, especialmente en las anomalías de la línea media, de la fosa posterior y del cerebelo.

Barrido y cortes coronales

Tras el barrido lento en sentido anteroposterior que proporciona la evaluación del cráneo y del espacio subaracnoideo, se analizan 4 cortes consecutivos: transfrontal, transcaudado, transtalámico y transcerebelar. (Figura 3)

Barrido y cortes sagitales

El barrido lento proporciona la evaluación completa de las estructuras que se detallan en los cortes sagital medio y parasagitales. Es la evaluación más completa y directa de las estructuras de la línea media, gran parte del sistema comisural, y principalmente del cuerpo calloso y del vermis del cerebelo. (Figura 4)

En todos los casos, en el corte sagital medio se realiza la medida de la longitud del cuerpo calloso, la estimación subjetiva del espesor del cuerpo calloso y de la altura del vermis.

Los cortes parasagitales, oblicuos al sagital medio y simétricos a cada lado, proporcionan la visualización completa de las 3 astas de los ventrículos laterales (frontal, temporal y occipital) y el detalle de su contorno, del contenido intraventricular, plexos coroideos, área periventricular y parénquima cerebral.

Cara

A pesar de que puede considerarse independiente de la neurosonografía, es recomendable completar el examen ecográfico con la evaluación de los planos axial, frontotangencial y perfil. (Figura 5)

El análisis del desarrollo cortical no está incluido en la evaluación básica recomendada por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) en 2007; no obstante, como se ha descrito anteriormente, es razonable evaluar los parámetros que pueden orientar a su anomalía.

Al realizar la neurosonografía, el análisis cortical debe ser más completo y preciso, realizando un análisis morfológico de las fisuras y circunvoluciones principales: cisura de Silvio, parietooccipital, calcarina, cingulada y de los surcos de la cara convexa en los diferentes planos.

Es muy importante tener en cuenta que tanto su aparición como las características morfológicas guardan una precisa relación con la edad gestacional.

2. VENTRICULOMEGALIA

Es la dilatación de los ventrículos laterales.

No es un diagnóstico, sino un signo común a diferentes anomalías y situaciones clínicas.

Puede ser uni o bilateral.

Inicio a cualquier edad gestacional. Se debe descartar mediante la medición de los dos atrios en todas las ecografías, independientemente de la edad gestacional.

Incidencia

Incierta. Estimada entre 0.3-1.5 en 1000 nacidos vivos.

Diagnóstico

Medición de las astas posteriores de los ventrículos laterales superior a 10 mm en el plano transversal.

La medición debe realizarse en el atrio, a nivel de donde descansa el glomus de los plexos coroideos, de forma perpendicular al eje mayor del ventrículo, manteniendo los dos hemisferios simétricos. (Figura 6)

El valor normal se mantiene inferior a 10 mm durante toda la gestación.

Grados en relación con la severidad:

- Leve: 10 – 12 mm
- Moderada: >12 – 15 mm
- Severa: > 15 mm

Actualmente se propone definir la moderada en un solo grupo de 10 a 15 mm.

Etiología heterogénea

Se distinguen 3 grupos:

- Malformativa (60 %)
- Adquirida (15 %)
- Aislada (20 %)

Historia natural

Estable o progresiva en relación con la etiología.

Manejo clínico

- Estudio etiológico inicial: orientado a identificar la causa
 - Neurosonografía detallada. (Figura 7)
 - Ecografía dirigida a descartar anomalías asociadas, incluida ecocardiografía.
 - Estudios genéticos: cariotipo, array-CGH si asociada a otras malformaciones o CIR.
 - Análisis serológico y microbiológico (TORCH).
- Control evolutivo: orientado a comprobar la progresión, ya que puede ser la manifestación inicial de anomalías importantes, malformativas o degenerativas sin expresividad ecográfica.
 - Neurosonografía detallada seriada. Entre 10 - 12 mm, cada 4 semanas. Superior a 12 mm, cada 2 semanas.
 - En casos seleccionados, si la neurosonografía no es concluyente o si es superior a 15 mm, se realiza RM dirigida a descartar otras anomalías cerebrales, lisencefalia, heterotopias.
 - Ecografía fetal detallada cada 4 – 6 semanas. Descartar la aparición de otras anomalías. (Figura 8)

Pronóstico (Figura 9)

El asesoramiento prenatal de la ventriculomegalia moderada y aislada antes de la semana 22 es difícil.

A pesar de que en general es favorable en alrededor del 90 % de los casos, hay que calificarlo de incierto y advertir a los padres que

- Puede ser progresiva.
 - Puede ser la manifestación inicial de un proceso de mayor severidad.
 - De la existencia de determinadas condiciones patológicas que no se pueden identificar con las técnicas actuales de diagnóstico prenatal.
 - En la mayoría de casos no se puede predecir una evolución desfavorable.
 - Se recomienda examen posnatal y seguimiento neurológico durante la infancia.
- Si forma parte de un síndrome o situación clínica comprometida, el pronóstico es desfavorable y está relacionado con la importancia del resto de anomalías presentes (otras anomalías del SNC, DTN, microcefalia, signos de infección, anomalía cromosómica, malformaciones extra SNC o CIR severo).
- Si es progresiva, el pronóstico es incierto/desfavorable en mayor porcentaje de casos (superior al 50 %).

Asimetría ventricular

La asimetría sin ventriculomegalia (diferencia mayor a 2 mm) es frecuente y a pesar de que se considera como una variante de la normalidad requiere de seguimiento para control.

Incidencia desconocida. Se estima que es superior a la declarada en las series publicadas ya que, debido a la producción de artefactos en el hemisferio proximal, es fácil que no se realice la identificación del ventrículo y pase desapercibida su dilatación.

Historia natural y pronóstico

Algunos estudios sugieren, y probablemente es cierto, que su evolución es más favorable que la de la ventriculomegalia bilateral. No obstante, el número de casos publicados es limitado y, por tanto, se debe aceptar que

- No se dispone de datos clínicos suficientes.
- Se ha descrito cierta asociación con hemorragia intracraneal y otros procesos de evolución neurológica desfavorable a largo plazo.

Manejo clínico

Hasta que se disponga de series con suficiente número de casos que demuestren que la evolución es más favorable que la bilateral, el manejo clínico es el mismo.

3. ANOMALÍAS DEL CEREBELO Y FOSA POSTERIOR

Etiología variada.

Se pueden presentar aisladas, ser consecuencia de infecciones congénitas, alteraciones vasculares o formar parte de síndromes genéticos y cromosómicos.

Diagnóstico

Los puntos clave para la evaluación ecográfica de la fosa posterior en el plano axial son: (Figura 10)

- Diámetro anteroposterior de la cisterna magna entre 2 - 10 mm.
- Características morfométricas del cerebelo:

- Diámetro transverso para la edad gestacional según la tabla de referencia.
- Morfología normal de hemisferios y vermis. Para evitar falsos positivos es importante tener en cuenta que el desarrollo del vermis es incompleto antes de la semana 18.
- IV ventrículo no comunica con la cisterna magna.

Signos ecográficos de alarma de patología

- Diámetro anteroposterior de la cisterna magna inferior a 2 mm o superior a 10 mm.
- Anomalías morfométricas del cerebelo:
 - Reducción del diámetro transverso en relación con la edad gestacional.
 - Reducción del tamaño de los lóbulos cerebelosos. Estimada por diámetros y circunferencia.
 - Anomalías de la ecogenicidad.
 - Anomalía de las circunvoluciones.

La detección de cualquier tipo de anomalía es indicación de neurosonografía detallada.

Confirmación de patología

Los puntos clave en los planos sagital (Figura 11a) y coronal (Figura 11b) se centran en:

- Anomalías del vermis:
 - Reducción de la altura estimada en corte sagital, en relación con la edad gestacional.

- Morfología anormal, sin lobulaciones.
- Incremento de la distancia ponto-vermis.
- Elevación del tentorio. Estimada en corte sagital.

Su análisis puede proporcionar el diagnóstico diferencial entre los diferentes grupos de anomalías.

Orientación diagnóstica

Grupo I. Anomalías quísticas. Cisterna magna superior a 10 mm.

- Puntos clave son las características del vermis y la situación del tentorio:

1. Morfología y tamaño del cerebelo normal en ausencia de hidrocefalia y tentorio no elevado. Las opciones diagnósticas son: megacisterna magna (Figura 12a); quiste de la bolsa de Blake (Figura 12b); quiste aracnoideo (Figura 12c). Si se presentan aislados el pronóstico es favorable en alto porcentaje de casos.

2. Malformación de Dandy Walker (Figura 13): agenesia completa o parcial del vermis, asimetría de los hemisferios cerebelosos, comunicación del IV ventrículo con la cisterna magna y elevación del tentorio. Con frecuencia se presenta asociada a otras anomalías cerebrales (agenesia de cuerpo calloso, hidrocefalia). El pronóstico es incierto-desfavorable. Evolución a hidrocefalia en el primer año de vida. Secuelas neurológicas y alto grado de discapacidad intelectual en el 40-70 % de los casos, en relación con la anomalía del vermis. Mortalidad perinatal superior al 20 % por la alta tasa de patología asociada.

Grupo II. Reducción del tamaño del cerebelo con anatomía normal

- 1.Reducción focal. Puede ser debida a disgenesia, isquemia o hemorragia. Pronóstico incierto, relacionado con la etiología.
- 2.Reducción global (Figura 14). Primaria o asociada a cromosomopatías, síndromes genéticos o infección. Se puede presentar con hipoplasia pontocerebelar.

Grupo III. Cerebelo de anatomía anormal

- 1.Chiari II. Obliteración de la cisterna magna y anomalía morfológica del cerebelo (signo del plátano). Marcador intracraneal de defecto del tubo neural. (Figura 15a)
- 2.Agenesia del vermis. Completa o parcial, puede formar parte de malformación Dandy Walker. Pronóstico severo.
- 3.Romboencefalosinapsis (Figura 15b). Cerebelo pequeño de morfología anormal con agenesia del vermis. Pronóstico severo.

Manejo clínico

Orientado a investigar la etiología y controlar la evolución:

- Ecografía dirigida a detectar la asociación a otras anomalías.
- Ecocardiografía.
- Estudio genético: cariotipo fetal o array-CGH.
- Análisis serológico y microbiológico.
- Investigar tóxicos.
- En casos seleccionados, resonancia magnética: confirmar la integridad del vermis y detectar otras anomalías.

-En casos de patología severa y en función de la edad gestacional justifica la opción de interrupción de la gestación.

Seguimiento ecográfico seriado cada 4 semanas.

4. AGENESIA DE CUERPO CALLOSO

El cuerpo calloso es un haz de fibras de sustancia blanca que conectan las diferentes áreas de los dos hemisferios cerebrales, incluido el córtex.

Funciones del cuerpo calloso

Coordinación motora, cognitiva, sensorial, sensitiva.

Incidencia de la agenesia de cuerpo calloso:

- Población general: estimada entre 0.0005 - 0.7 %.
- Población con discapacidad: 2 - 3 %-
- Más frecuente en sexo masculino 7:5.

Datos embriológicos

La rodilla se empieza a desarrollar a partir de las 10 - 12 semanas, el desarrollo completo del pico y del rodete tiene lugar alrededor de la semana 17 y su engrosamiento es posnatal. Si el defecto de la formación es muy precoz se produce la agenesia completa, pero si ocurre en fases más avanzadas se produce hipoplasia, disgenesia o agenesia parcial. Se dispone de tablas de

valores de referencia de la longitud, anchura y espesor a lo largo de la gestación.

Diagnóstico

Diagnóstico de sospecha a partir de la semana 18.

La expresividad ecográfica está en relación con su severidad. Los signos ecográficos pueden ser evidentes en la ACC completa, pero sutiles en la disgenesia.

Plano axial (por ecografía transabdominal), únicamente se identifican signos indirectos (Figura 16):

- No se identifica el cavum del septum pellucidum.
- Apariencia de los ventrículos laterales en lágrima u oreja de conejo.
- Separación de la línea media, disposición puntiforme de las astas frontales, disposición en paralelo o divergente de los cuerpos, y dilatación del atrio y de las astas posteriores (colpocefalia).
- Es frecuente la dilatación del III ventrículo, con apariencia de quiste interhemisférico. (Figura 16)
- En el III trimestre, disposición en sierra de los surcos de la cara medial. (Figura 17)

Plano sagital medio:

- Signo directo: no se identifica el cuerpo calloso. (Figura 17)
- Signos indirectos:
 - No se identifica el cavum del septum pellucidum.

- Desplazamiento hacia arriba del III ventrículo.
- Ausencia cisura cingulada.
- Disposición radial de las circunvoluciones de la cara medial.
- Alteración del trayecto de la arteria pericallosa con Doppler color.

Plano coronal medio (Figura 18):

- Signo directo: no se identifica el cuerpo calloso.
- Signos indirectos:
 - No se identifica el cavum del septum pellucidum.
 - Desplazamiento hacia arriba del III ventrículo.
 - Ventrículos laterales más separados en la línea media.
 - Espacio interhemisférico agrandado.

Diagnóstico diferencial

- Colpocefalia sin quiste interhemisférico, con cualquier otra causa de hidrocefalia.
- Colpocefalia con quiste interhemisférico
 - Quiste aracnoideo.
 - Porencefalia.
 - Hidrocefalia.
 - Cavum vergae o cavum del septum pellucidum prominente (variante de la normalidad). (Figura 19)

Ocasionalmente se asocia con lipoma intracraneal. El 50 % de los lipomas se presentan con ACC.

La presencia de un quiste interhemisférico puede dificultar la evaluación de la integridad del cuerpo calloso.

Anomalías asociadas

Frecuencia muy variable en las diferentes series publicadas (44-85 %). En la mayoría se encuentran en más del 50 % de los casos.

-Las anomalías del sistema nervioso central son las más frecuentes:

Fosa posterior: malformación de Dandy Walker.

Anomalías de la cara. Puede ser la manifestación de una variedad menos severa de holoprosencefalia.

Anomalías de la organización cortical, identificadas en 3.^{er} trimestre.

-Anomalías en otros sistemas:

- Cardiopatías.
- Síndromes mendelianos. Descritos más de 100.
- Metabólicas.
- Anomalías cromosómicas (trisomía 13 y trisomía 18).

Manejo clínico

- Estudio genético, cariotipo / array-CCH.
- Estudio ecográfico dirigido. Ecocardiografía.
- Neurosonografía cada 4 semanas
- Ecografía cada 6 semanas.
- RNM semana 30 - 32, orientada a descartar anomalías del desarrollo cortical. (Figura 20)

Pronóstico

- Consecuencias a corto y largo plazo de la agenesia completa, síndrome de desconexión interhemisférica.
- Consecuencias de la agenesia parcial, muy difícil de establecer. Por la especialización regional del cerebro van a depender de las áreas interrumpidas.

En caso de no detectarse otras anomalías, el pronóstico es incierto y, por tanto, el asesoramiento a los padres difícil. Se les debe advertir de la posible asociación con síndromes genéticos, errores congénitos del metabolismo o con malformaciones estructurales de baja expresividad ecográfica / no tributarias de diagnóstico prenatal. Datos recientes, resultantes del metaanálisis de 16 estudios más o menos homogéneos con 132 casos de agenesia completa o parcial, son más favorables que los anteriormente disponibles basados en resultados de un solo grupo. Las alteraciones del neurodesarrollo se presentan en el 25-30 % de los casos.

5. AUSENCIA DEL SEPTUM PELLUCIDUM

El cavum del septi pellucidi (CSP) es una cavidad situada en la línea media del cerebro, limitada por las 2 hojas del septum pellucidum que separa los ventrículos laterales. Se extiende desde la parte anterior del cuerpo calloso hasta los pilares del fórnix. (Figura 21)

Contiene líquido cefalorraquídeo que se filtra de los ventrículos laterales sin comunicarse directamente con ellos. Las hojas se fusionan al término de la gestación o en las primeras semanas de vida.

Desarrollo paralelo con el del cuerpo calloso. De la parte anterior a la posterior se distinguen 2 cavidades: cavum septi pellucidi y cavum vergae. (Figura 21)

Funciones

Las paredes del cavum, que es en realidad el septum pellucidum propiamente, forman parte del sistema límbico. Desconocidas, relacionadas con algunos aspectos del comportamiento. Se han descrito trastornos neuropsiquiátricos relacionados tanto con su ausencia como con su persistencia por fallo de la fusión de las dos hojas del septa.

Datos ecográficos

El CSP normal se identifica en todos los planos. En los 3 planos axiales es considerado el punto de referencia de los cortes óptimos para la medición de estructuras básicas: DBP, ventrículos laterales, diámetro transversal del cerebelo y cisterna magna.

Es visible en todos los fetos desde las 18 a las 37 semanas (DBP entre 44 - 88 mm). Anchura media: 5.3 ± 1.7 mm. Aumenta con la edad gestacional y a término disminuye hasta desaparecer.

En caso de ausencia de CSP se deberá sospechar de una agenesia de cuerpo calloso (ver sección de ACC).

Ausencia del septi pellucidi

La falta de identificación de las paredes del CSP, con la consecuente fusión de ambas astas anteriores a partir de la semana 18, puede ser un marcador importante de anomalía intracraneal.

-Primaria. Desarrollo anómalo. Incidencia: 2-3:100 000 en la población general.

-Secundaria a un proceso disruptivo: hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio, Chiari II, porencefalia, hidranencefalia.

Diagnóstico ecográfico

La imagen ecográfica depende de la asociación con otras anomalías que, junto a la identificación de otras anomalías cerebrales, son la base del diagnóstico diferencial.

En la holoprosencefalia lobar o la displasia septoóptica, tanto en el plano axial como en el coronal, las astas anteriores de los ventrículos laterales forman una cavidad única. (Figura 22a)

En los procesos de origen destructivo (hipóxico-isquémicos, infecciosos, hemorrágicos o complicaciones de la gestación monocorial) el contorno irregular y la comunicación del ventrículo lateral con el espacio subaracnoideo pueden establecer el diagnóstico de esquizefalia. (Figura 22b)

Manejo clínico

Estudio etiológico y control evolutivo:

- Estudio del cariotipo.
- Estudio ecográfico dirigido. Ecocardiografía.
- Neurosonografía cada 4 semanas

- Ecografía cada 2-4 semanas.
- RNM. Se considera una técnica clave para realizar el diagnóstico diferencial en los casos de ausencia de septum pellucidum, ya que es muy útil para la identificación del quiasma óptico.

Pronóstico

- Severo en caso de que forme parte de otra anomalía: holoprosencefalia, displasia septoóptica y otras.
- Tema de debate en caso de ausencia aparentemente aislada. A pesar de que puede ser asintomático, también se pueden presentar diferentes grados de disfunción cerebral.

6. HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Colección hemática en el interior del cráneo fetal. Localizaciones más frecuentes: intra o periventricular.

Incidencia

1:10 000 embarazos

Etiología

Procesos hipóxico-isquémicos. CIR severo. Complicaciones de la gestación monocorial. Coagulopatías, trombocitopenia aloinmune. Placenta previa. DPPNI. Corioamnionitis. Tóxicos (cocaína).

Infecciones congénitas. Hidrops no inmune. Con frecuencia no se identifica el origen de la hemorragia.

Grados

- I. Limitada a la matriz subependimal.
- II. Intraventricular. Sin ventriculomegalia. Ocupa menos del 50 %.
- III. Intraventricular. Ventriculomegalia. Ocupa más del 50 %. Uni o bilateral.
- IV. Intraparenquimatosa.

Diagnóstico ecográfico

-La apariencia ecográfica está determinada por la localización, intensidad y tiempo transcurrido desde que tuvo lugar el episodio hemorrágico.

-Evolución de la hemorragia intraventricular:

- Estadios iniciales: ausencia o discreta ventriculomegalia. (Figura 23a)
- Reciente: coágulo muy ecogénico. (Figura 23b)
- Coágulo más antiguo: se identifica con refuerzo ecogénico periférico e independiente del plexo coroideo.
- Pasadas unas semanas: desaparición progresiva del coágulo. Refuerzo ecogénico periférico en la pared del ventrículo lateral. Asimetría ventricular.

-Tipos de hemorragia:

- Grado I: localizada en matriz germinal.

- Grado II: paso de sangre a ventrículo sin presencia de dilatación ventricular.
- Grado III: evolución frecuente a hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio. (Figura23c)
- Hemorragia parenquimatosa: se presenta como masa ecogénica intraparenquimatosa. (Figura23d) Evolución a quiste porencefálico que puede extenderse hasta el espacio subaracnoideo evolucionando a esquizefalia.

Diagnóstico diferencial

El grado IV con los tumores cerebrales. El tumor está vascularizado (Doppler) y la apariencia ecográfica se mantiene en el tiempo, a diferencia de la hemorragia, que no presenta vascularización y presenta cambios a lo largo del seguimiento.

En todos los casos es importante descartar la trombocitopenia aloinmune (cordocentesis para evaluar número de plaquetas fetales), muy importante en la planificación de gestaciones sucesivas.

Pronóstico

Causa importante de problemas neurológicos, retraso mental y diferentes grados de discapacidad.

- Grados I-II. Incierto-favorable. Se pueden resolver
- Grados III-IV. Pronóstico severo. 50 % muerte perinatal. 50% supervivientes con lesiones severas.

7. MICROCEFALIA

Defecto de la proliferación neuronal que da lugar a la reducción del tamaño cerebral por debajo de las 3 DS de la media para la edad gestacional.

No representa una patología en sí misma, sino que se debe considerar como el término descriptivo de un signo común a una serie de entidades clínicas que abarca un grupo de patologías de etiología muy heterogénea entre las cuales se encuentran las siguientes:

- Infecciones intrauterinas: citomegalovirus, rubéola y herpes.
- Complicaciones de la gestación múltiple monocorial.
- Accidentes hipóxicos, traumáticos o hemorrágicos.
- Exposición a radiaciones, tóxicos y drogas: síndrome alcohólico fetal, cocaína.
- Anomalías cromosómicas.
- Síndromes genéticos poco frecuentes.
- Defectos del tubo neural.
- Fenilcetonuria.

Prevalencia

1:8000 nacidos vivos.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico definitivo es complicado. En series recientes se ha comprobado que solamente el 14 % de las microcefalias

diagnosticadas en el primer año de vida se habían sospechado en fase prenatal.

Con frecuencia se sospecha a edad gestacional avanzada.

Criterio biométrico: definido por el tamaño craneal. Perímetro cefálico inferior a 3 desviaciones estándar de la media para la edad gestacional. Es relativamente sencillo en los casos en los que el resto de las biometrías fetales son normales, pero es más complicado en caso de retraso de crecimiento y puede dar lugar a falsos positivos.

El principal problema diagnóstico es que su carácter progresivo dificulta la identificación en estadios iniciales, por lo que se ha sugerido la utilización de cocientes (ratio PC/PA, ratio LF/DBP), pero todos ellos presentan una alta tasa de errores diagnósticos.

Criterios morfológicos: cerebro pequeño (aumento del espacio subaracnoideo), holoprosencefalia, porencefalia, patrón anormal de las circunvoluciones (con frecuencia se presenta asociada a lisencefalia), forma rudimentaria y dilatada de los ventrículos laterales. (Figura 24)

Con el argumento de que el lóbulo frontal estaría reducido en todos los casos de microcefalia y que podría ser uno de los signos más precoces, en casos de sospecha se ha propuesto la medición selectiva del lóbulo frontal.

Anomalías vasculares: dificultades en la identificación de la arteria cerebral anterior. Diferencia entre el tamaño de los vasos posteriores frente a los anteriores. Se especula que puede ser la

consecuencia de la derivación de la sangre hacia otros territorios cerebrales antes que al lóbulo frontal.

Baja tasa de detección.

Diagnóstico diferencial

-Retraso de crecimiento simétrico. Utilidad del Doppler fetoplacentario.

-Craneosinostosis. Analizar la morfología craneal e identificar el estado de las suturas.

Manejo clínico

Ante la sospecha ecográfica se debe realizar un estudio completo dirigido a investigar la causa de la microcefalia y diferenciar entre microcefalia aislada o formando parte de un síndrome.

Pronóstico

La trascendencia clínica de la microcefalia es incierta. Se acepta que el tamaño reducido de la cabeza en sí mismo no implica necesariamente retraso mental, pero es muy alto en los casos en que se presenta asociada con otras anomalías intracraneales (superior al 90 % en algunas series).

El pronóstico depende de la etiología, de la severidad de las anomalías asociadas y del tamaño de la cabeza. En estos casos, las posibilidades de retraso mental son directamente proporcionales a la reducción del tamaño de la cabeza.

No se dispone de tratamiento. El tratamiento de la causa no restablece el desarrollo cerebral.

8. HOLOPROSENCEFALIA (HPE)

Incluye un amplio grupo de defectos ocasionados por la alteración del desarrollo del cerebro en los que no se produce correctamente la separación de las estructuras del cerebro anterior en la línea media. Como resultado, el cerebro anterior es más pequeño y en gran número de casos los ventrículos laterales se funden en un ventrículo central grande y único. Con frecuencia se acompaña de anomalías faciales de la línea media por reducción de tejido en la prominencia frontonasal.

Se reconocen diferentes variedades: alobar, medial, semilobar y lobar. Recientes avances en genética y neurobiología están ampliando esta clasificación y actualmente se aceptan como integrantes de la misma entidad otras anomalías como la arhinencefalia, algunos tipos de agenesia de cuerpo calloso, anomalías de la glándula pituitaria, sintelencefalia, y otras que se pueden considerar manifestaciones mínimas de holoprosencefalia, como algunos casos de labio leporino medial o la presencia de un incisivo central único.

Etiología

Heterogénea y patogenia variable.

Diagnóstico

Las variedades más severas (alobar, media y semilobar) no van a plantear problemas de diagnóstico o pronóstico, y se pueden

reconocer fácilmente ya durante la ecografía del primer trimestre, (Figura 25)

En cambio, en la HPE lobar todo es problemático e incierto. El diagnóstico puede ser difícil y detectarse en edad gestacional avanzada o, incluso, después del nacimiento. En este sentido, los pediatras describen signos ante los que se aconseja descartar la existencia de HPE, como la presencia de un incisivo central único o la ausencia de frenillo en el labio superior.

Holoprosencefalia lobar

Diagnóstico ecográfico:

- Cerebro casi completamente dividido en dos hemisferios con variable grado de fusión a nivel de la cisura cingulata y de las astas anteriores de los ventrículos laterales. (Figura 26)
- Ausencia de cavum del septum pellucidum.
- El cuerpo calloso y el bulbo olfatorio pueden ser normales, hipoplásicos o ausentes.
- Se ha descrito la anomalía vascular del polígono de Willis: la arteria cerebral anterior recorre un trayecto superficial bajo el hueso frontal, como una «serpiente».

Es frecuente la asociación con la malformación de Dandy Walker y con cierto grado de ventriculomegalia. Las anomalías faciales NO son frecuentes.

Diagnóstico diferencial difícil con la displasia septoóptica y otros defectos septales y del cavum del septum pellucidum, especialmente si se asocia con cierto grado de ventriculomegalia.

Un signo diferencial es la morfología del techo de las astas frontales de los ventrículos laterales en el corte coronal

- HPE lobar: techo plano.
- Hidrocefalia: techo en forma de V.

Manejo clínico

- Descartar la posibilidad de HPE lobar ante cualquier caso de ventriculomegalia, malformación de Dandy Walker, agenesia de cuerpo calloso u otra anomalía septal. En todos estos casos es preciso realizar neurosonografía avanzada por ecografía transvaginal e insistir a nivel anterior.

- En casos seleccionados puede ser necesario realizar RM dirigida para identificar el quiasma óptico.

- La ecografía 3D puede identificar la presencia de quiasma óptico.

- Estudio del cariotipo, aunque puede ser normal.

- Si los padres deciden continuar la gestación, se debe realizar seguimiento ecográfico de la evolución de la ventriculomegalia y descartar la asociación a otras anomalías evolutivas o progresivas.

Pronóstico

La experiencia es limitada y, por tanto, el pronóstico es incierto. Puede ser desfavorable, con cierto grado de retraso mental y secuelas neurológicas, aunque se han descrito casos de evolución normal.

Estimación *empírica* del riesgo de recurrencia alto (6 %).

PIE DE FIGURAS

Figura 1. Cortes axiales básicos de la ecografía intracraneal.



Las líneas de puntos muestran la situación de los planos transventricular (TV), transtalámico (TT) y transcerebelar (TC) y las estructuras de la línea media por las que discurren. Se observa el paralelismo entre los planos TV y TT y el trayecto oblicuo del TC. Para considerar que el corte es correcto es importante seguir las referencias anatómicas descritas, con especial atención a la disposición de las estructuras de la línea media, dado que su evaluación es indirecta.

Figura 2. Ecografía de la columna vertebral.

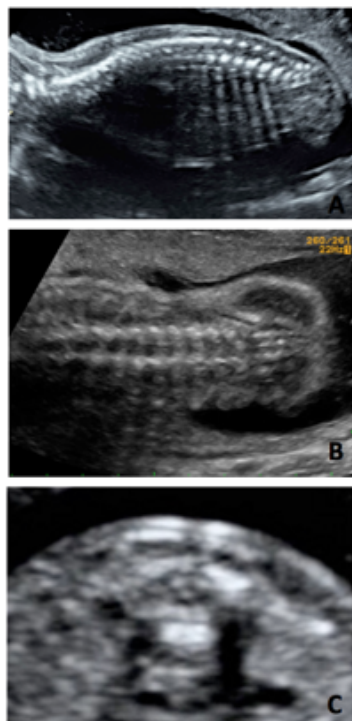


Figura 2

A/. Plano sagital medio correcto de la columna. El líquido amniótico entre feto y pared uterina/placenta facilita la correcta evaluación de la integridad de la piel y el contorno de la espalda fetal.

B/. Plano coronal de la columna vertebral formada por 3 líneas paralelas que convergen a nivel del sacro. La línea central corresponde a los cuerpos vertebrales y las 2 líneas externas a los arcos vertebrales.

C/. Plano axial de la columna vertebral. Se aprecia la morfología normal de la vértebra y la médula en el interior del canal vertebral íntegro con la fusión correcta de los arcos vertebrales.

Figura 3. Cortes coronales.

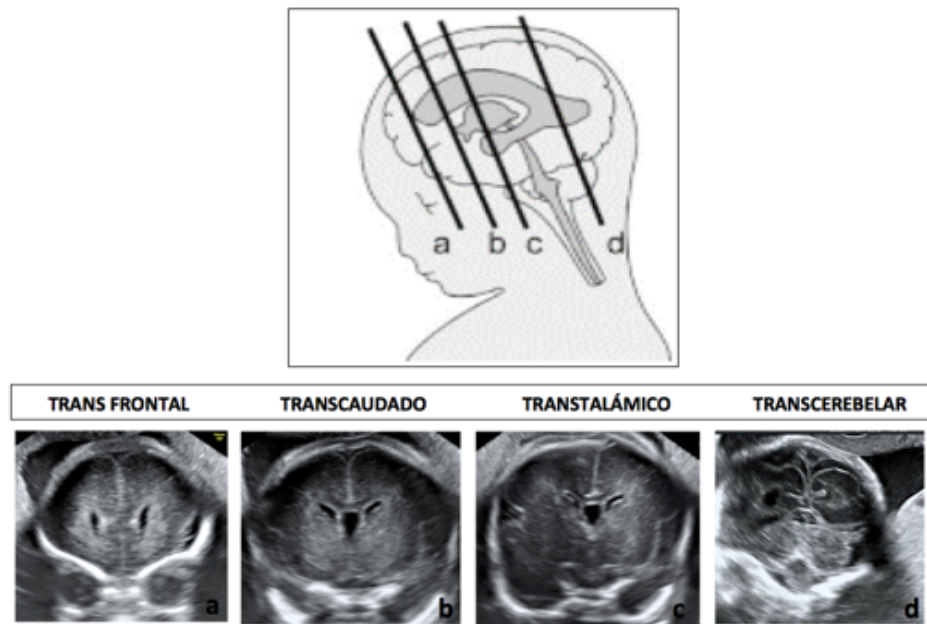


Figura 3

a) transfrontal b) transcaudado c) transtalámico d) transcerebelar.

Figura 4. Cortes sagitales

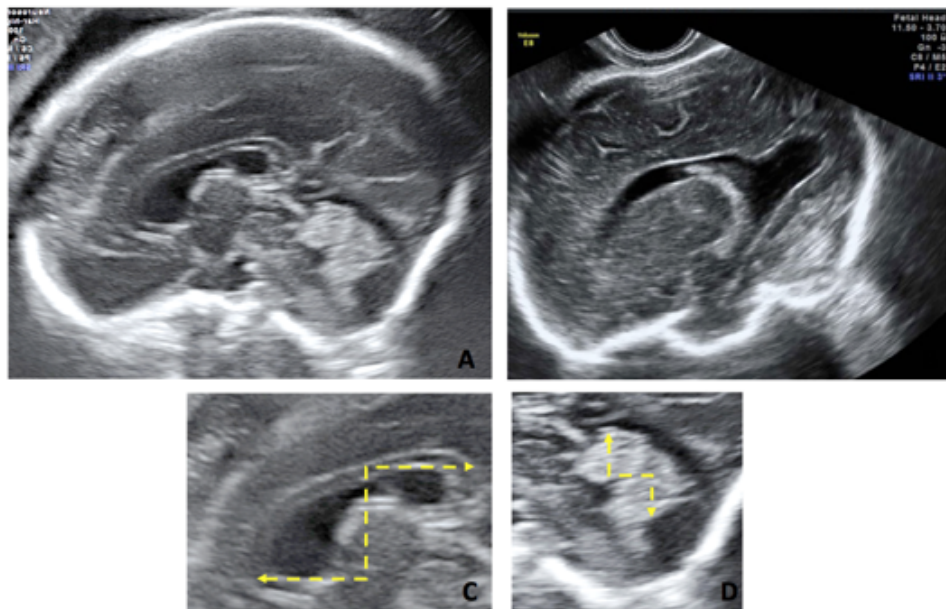


Figura 4

a) medio y b) parasagital. Detalle de la sistemática de la medición de c) longitud y espesor del cuerpo calloso y d) altura del vermis en el corte sagital medio.

Figura 5. Cortes de la evaluación ecográfica de la cara

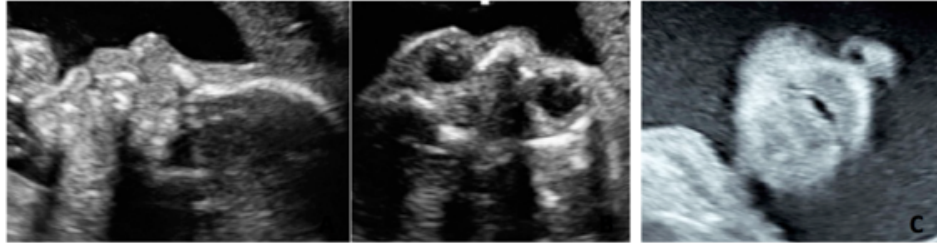


Figura 5

a) perfil b) axial y c) frontotangencial

Figura 6. Medición del ventrículo lateral a nivel de la asta posterior

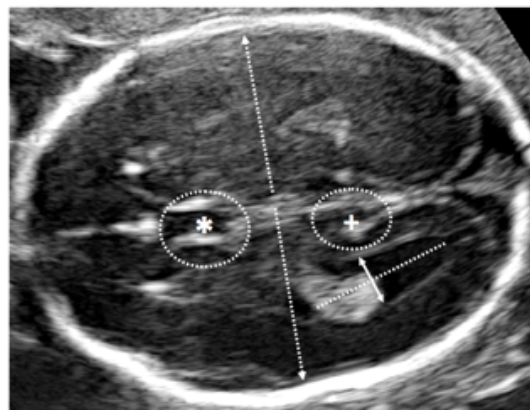
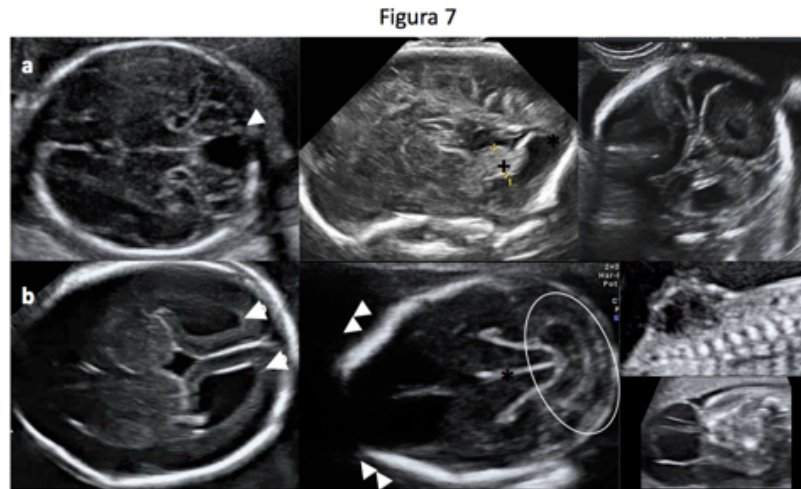


Figura 6

Puntos guía: cavum septum pellucidum (*), cisura parietoccipital (+). La línea continua muestra la medición del ventrículo lateral al nivel del atrio.

Figura 7. Anomalías de fosa posterior asociadas a VMG

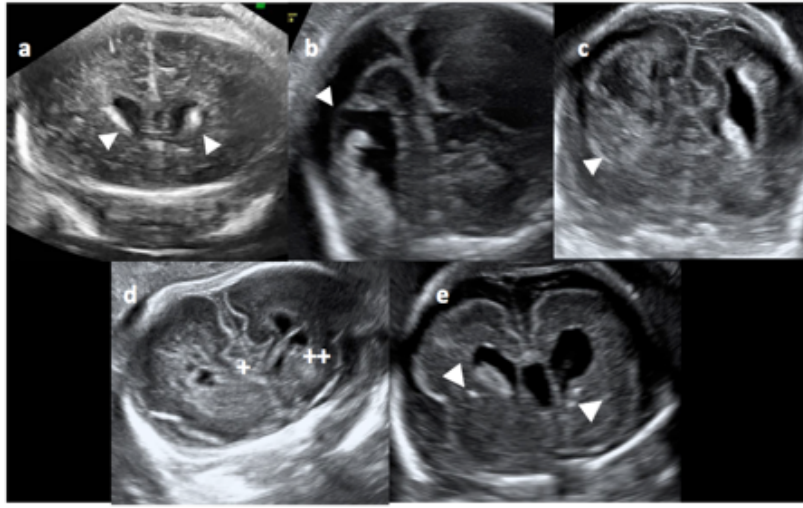


a. Malformación de Dandy Walker. En las imágenes se identifica la presencia de un incremento de la cisterna magna en el corte axial (punta de flecha), con una hipoplasia del vermis (+) y un ascenso del tentorio (*), que también se puede identificar en el corte coronal.

b. Defecto del tubo neural. En las imágenes craneales se identifican los signos intracraneales que incluyen la ventriculomegalia (punta de flecha), imagen quística interhemisférica (+), depresión de los frontales (doble punta de flecha), morfología alargada de talamos (*) y deformación del cerebelo y colapso de la fosa posterior «banana sign» (círculo).

Figura 8. Anomalías asociadas a VMG de aparición progresiva

Figura 8



(a) Hiperecogenicidad nodular periventricular; (b) esquizecefalia; (c) hemorragia intraparenquimatosas; (d) quistes porencefálicos; (e) calcificaciones parenquimatosas.

Figura 9. Algoritmo de manejo y pronóstico de la ventriculomegalia.

Figura 9

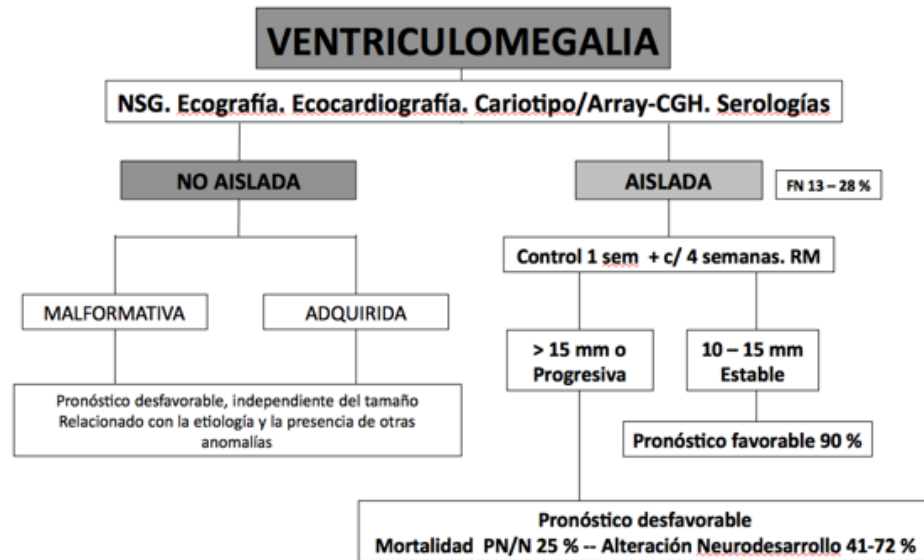
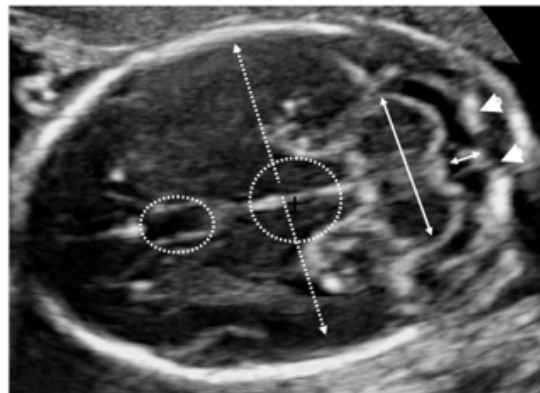


Figura 10. Evaluación de la fosa posterior en el plano axial

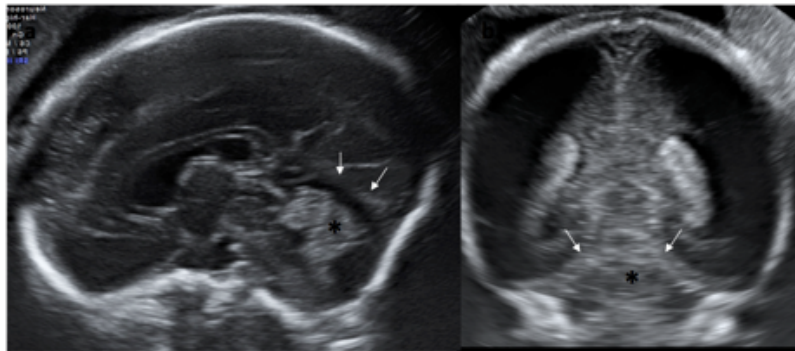
Figura 10



Puntos guía: cavum septum pellucidum (*), talamos (+) y hueso occipital (punta de flecha). Las líneas continuas muestran la medición de la fosa posterior y el diámetro transversal del cerebelo

Figura 11. Evaluación de la fosa posterior en el plano sagital y coronal

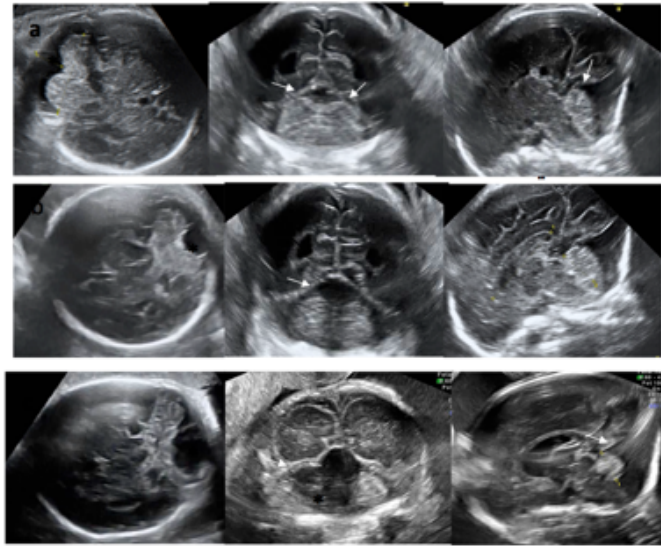
Figura 11



Corte sagital (a) y coronal (b) en el que podemos identificar el vermis (*) y el tentorio (flechas), estructuras claves para el diagnóstico diferencial de las patologías de fosa posterior.

Figura 12. Anomalías quísticas de la fosa posterior

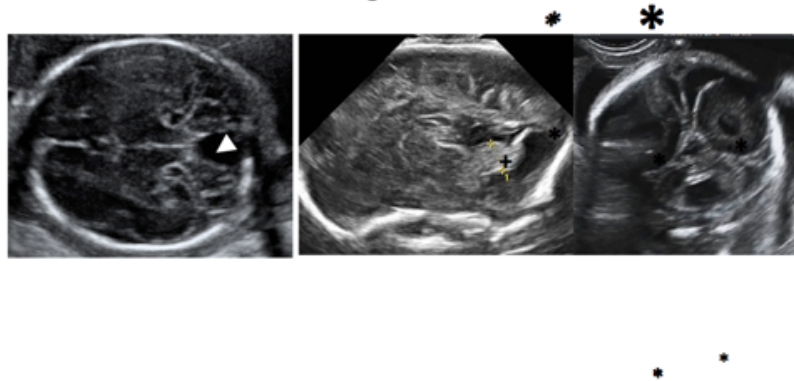
Figura 12



Cortes axiales, coronales y sagitales de izquierda a derecha. A. Megacisterna magna: en corte axial se observa una fosa posterior aumentada de forma aislada (*); no se observa ascenso de tentorio en corte coronal ni sagital (flecha). B. Quiste de Blake: en corte axial se observa imagen quística (*) de localización central que da imagen de «reloj de arena» en los barridos axiales; la fosa posterior puede estar aumentada o no. C. Quiste aracnoideo de fosa posterior: en axial se observa quiste de predominio unilateral, pudiendo producir asimetría (*), que también se observa en coronal; tentorio puede estar elevado (flecha).

Figura 13. Malformación de Dandy Walker

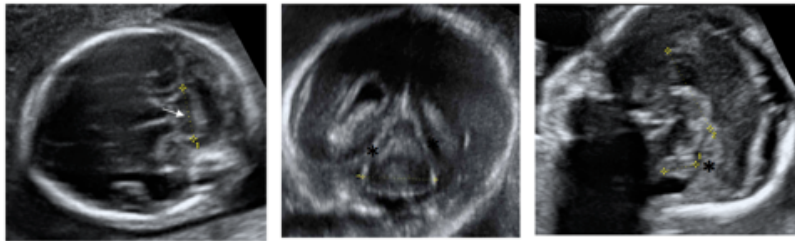
Figura 13



Malformación de Dandy Walker en proyecciones axial, sagital y coronal de izquierda a derecha. En las imágenes se identifica la presencia de un incremento de la cisterna magna en el corte axial (punta de flecha), con una hipoplasia del vermis (+) y un ascenso del tentorio (*) identificable en los cortes sagitales y coroneales.

Figura 14. Hipoplasia cerebelosa

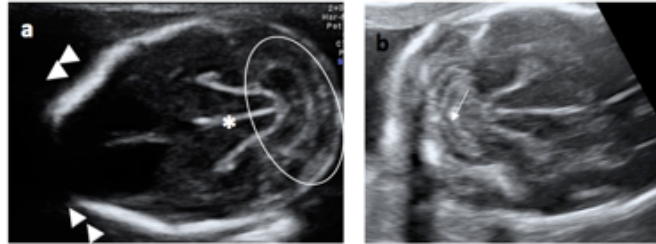
Figura 14



Hipoplasia cerebelosa en cortes axial, coronal y sagital de izquierda a derecha. En las imágenes se identifica la presencia de un diámetro cerebeloso reducido (inferior al percentil 5 para la edad gestacional), con una fosa posterior no necesariamente aumentada de tamaño. Se identifica el vermis del cerebelo como estructura ligeramente más ecogénica en posición intermedia a ambos hemisferios cerebelosos (flecha). En el corte coronal y sagital se observa vermis cerebeloso de tamaño normal y tentorio no ascendido (*).

Figura 15. Alteración de la morfología del cerebelo

Figura 15

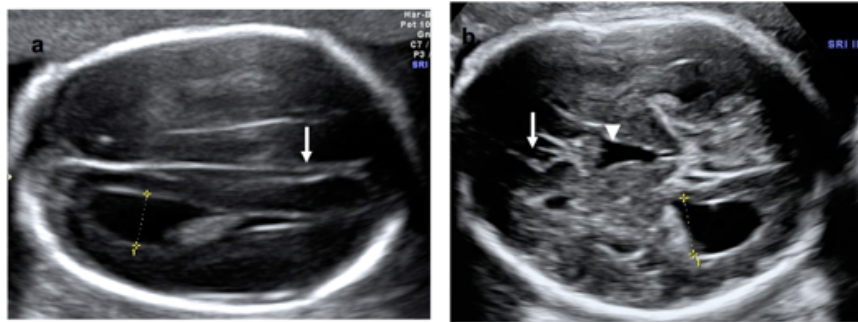


a. Marcadores indirectos de defecto de tubo neural. Corte axial. Chirari II: depresión de los frontales (doble punta de flecha) «lemon sign», morfología alargada de talamos (*) y deformación del cerebelo y colapso de la fosa posterior «banana sign» (círculo).

b. Romboencefalosinapsis en corte axial. Se observa ausencia de vermis cerebeloso. Fusión de ambos hemisferios cerebelosos con orientación horizontal de los surcos, teniendo una apariencia típica de esta malformación

Figura 16. Signos indirectos de agenesia de cuerpo calloso

Figura 16



Agenesia de cuerpo calloso en segundo (a) y tercer trimestre (b). Se observa ausencia de cavum del septum pellucidum (flecha) y morfología en lágrima de ventrículo lateral (*) o colpocefalia; las astas anteriores presentan un aspecto afilado y en disposición en paralelo, sin observarse confluencia de ambas en línea media. El tercer ventrículo puede aparecer dilatado (punta de flecha).

Figura 17. Disposición de surcos en corte sagital en agenesia de cuerpo calloso

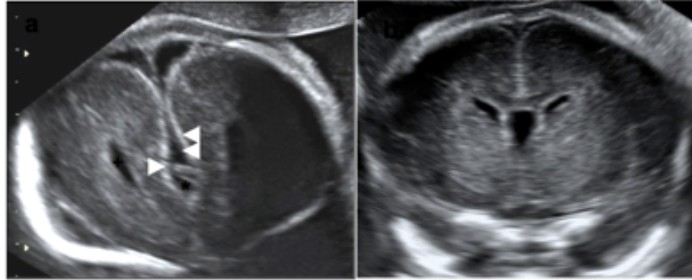
Figura 17



En el corte sagital se observan los signos directos de la agenesia de cuerpo calloso: ausencia de cuerpo calloso (línea discontinua), ausencia de cisura cingulada (línea continua). También en este corte se observa una disposición radial de los surcos (puntas de flecha), que aparecen en corte sagital debido a la ausencia de la cisura cingulada y del cuerpo calloso. Este signo se pone de manifiesto a partir de la semana 28.

Figura 18. Corte coronal en agenesia de cuerpo calloso.

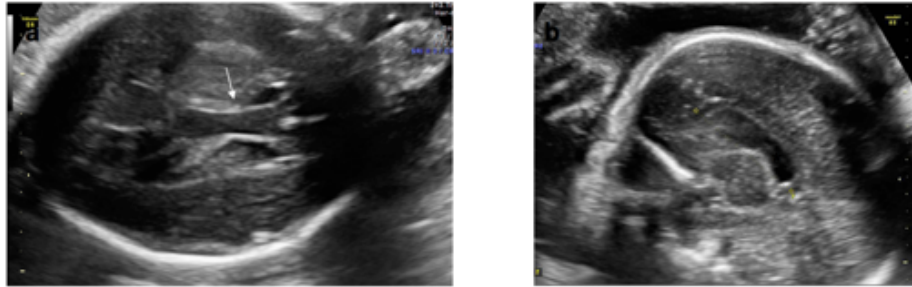
Figura 18



Corte coronal en agenesia de cuerpo calloso a nivel transcaudal (a) y corte coronal al mismo nivel en condiciones normales (b). En la agenesia de cuerpo calloso (a) se observa una ausencia de cavum del septum pellucidum (*), ausencia de cuerpo calloso (punta de flecha) y cisura cingulada (doble punta de flecha). Se observa una alteración en la disposición de las astas anteriores, que aparecen paralelas y verticales y no confluyen en la línea media (+).

Figura 19. Diagnóstico diferencial de la agenesia de cuerpo calloso: cavum vergae prominente

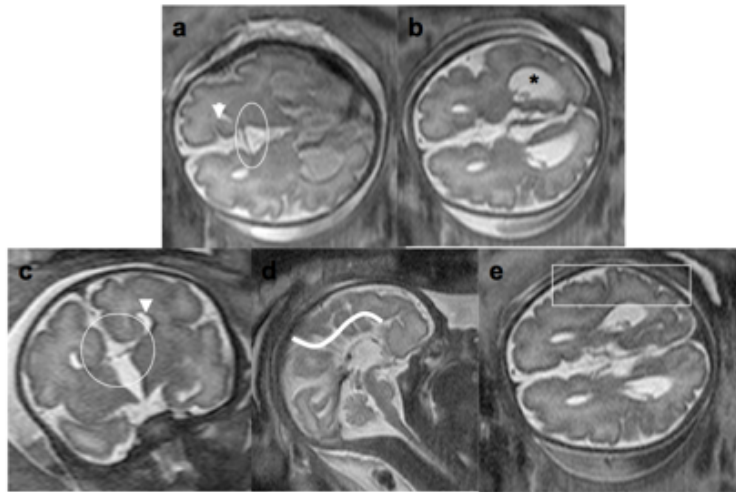
Figura 19



a. Corte axial en el que se observa cavum del septum pellucidum más prominente de lo habitual debido a un cavum vergae presente y no colapsado (flecha). Este signo se pone de manifiesto en los cortes sagitales (b), donde se observa un cuerpo calloso de aspecto normal con un cavum vergae ligeramente dilatado (*).

Figura 20. Signos de agenesia de cuerpo calloso por RNM y alteraciones asociadas en tercer trimestre.

Figura 20



a y b son cortes axiales por RNM de agenesia de cuerpo calloso; se observa ausencia de cavum de septum pellucidum (círculo) con dilatación de tercer ventrículo, astas anteriores afiladas y separadas (punta de flecha), colpocefalia (*), aumento del espacio interhemisférico. En (c) -corte coronal- se observan astas anteriores separadas y afiladas (punta de flecha), ausencia de cavum y dilatación de tercer ventrículo con aumento del espacio interhemisférico, ausencia de cuerpo calloso y de cisura cingulada (círculo). En (d) -corte sagital- se observa cómo el cuerpo calloso está ausente, así como la cisura cingulada (línea continua), se observan surcos sagitales con disposición radial. En (e) se observa cómo en el corte axial aparece una alteración de la sulcación cerebral asociada a la agenesia de cuerpo calloso (rectángulo).

Figura 21. Visualización ecográfica del cavum de septum pellucidum

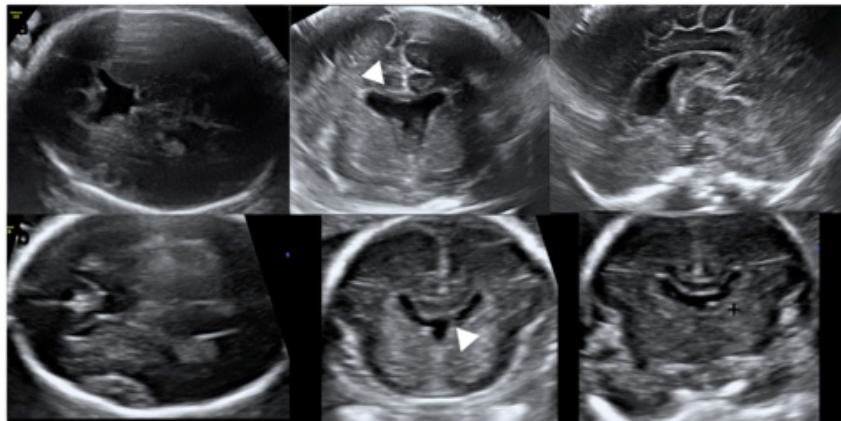
Figura 21



Visualización del cavum del septum pellucidum (*) en el plano axial (a), sagital (b) y coronal (c). En el plano sagital (b), también podemos identificar el cavum vergae (**) que se sitúa por detrás del mismo, posteriormente a las columnas anteriores del fórnix. Las paredes que delimitan el cavum del septum pellucidum están señaladas con flechas y corresponden a los dos septum pellucidum.

Figura 22. Ausencia de septum pellucidum

Figura 22

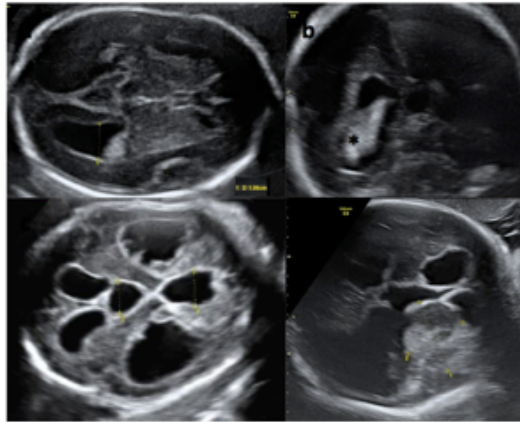


a. Cortes axial, coronal y sagital de izquierda a derecha en un caso de ausencia de septum pellucidum. CSP presente (*), con fusión de ambas astas anteriores, ausencia de septum pellucidum. Cuerpo calloso y cisura cingulada presentes (punta de flecha) y visibles en corte sagital. RNM confirmó la presencia de displasia septoóptica.

b. Cortes axial y coronal en caso de ausencia de septum pellucidum, secundaria a un proceso destructivo isquémico en un caso de CIR precoz y severo. CSP presente (*) con ausencia parcial de septum pellucidum en la parte más posterior. En los cortes coronales se pueden identificar paredes en la parte más anterior (punta flecha blanca), con ausencia de las mismas en la parte más posterior junto con irregularidades de la pared ventricular (+)

Figura 23. Imágenes ecográficas de la hemorragia intracraneal

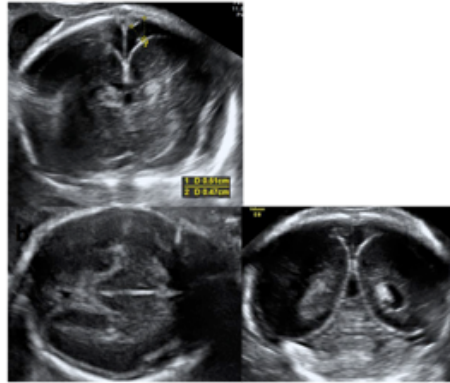
Figura 23



(a) Hemorragia intraventricular en estadios iniciales con ventriculomegalia; (b) Coagulo interventricular adherido a plexo coroideo (*); (c) Hidrocefalia tetraventricular con refuerzo hiperecogénico de las paredes ventriculares; (d) Hemorragia IV grado con área de hemorragia intraparenquimatosa.

Figura 24. Anomalías asociadas a la presencia de microcefalia

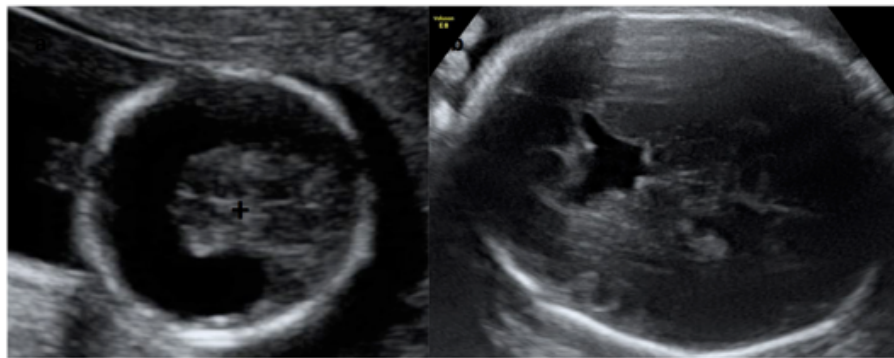
Figura 24



(a) Aumento del espacio subaracnoideo secundario a microencefalia y (b) lisencefalia con retraso en la aparición o maduración de las circunvoluciones.

Figura 25. Holoprosencefalia

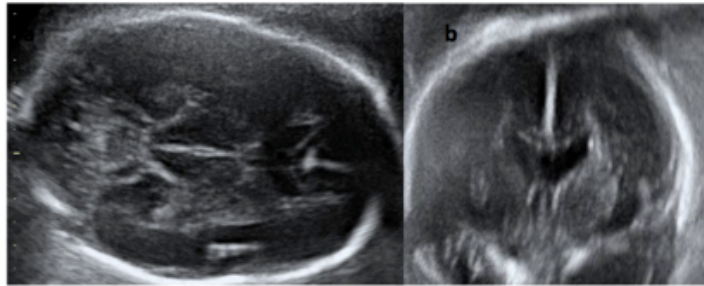
Figura 25



(a) Holoprosencefalia alobar, se identifica ventrículo único (*) con talamos fusionados (+) y (b) Holoprosencefalia lobar donde se identifica la fusión de las astas anteriores (**) con talamos separados.

Figura 26. Holoprosencefalia lobar

Figura 26



Corte axial (a) y coronal (b) donde se identifica la fusión de astas anteriores sin visualización de cavum de septum pellucidum con fusión parcial de cisura cingulata.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Maligner G, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Rotmensch S, Lev D, Glezerman M. A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 51-56.
2. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 42–47.
3. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram' *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 109–116.
4. Guibaud L. Fetal cerebral ventricular measurement and ventriculomegaly: time for procedure standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 127–130.
5. Ghi T, Contro E, De Musso F, Farina A, Conturso R, Bonasoni P, Salsi G, Youssef A, Rizzo N, Pilu G. Normal morphometry of fetal posterior fossa at midtrimester: brainstem–tentorium angle and brainstem–vermis angle. *Prenat Diag* 2012, 32, 440–443.
6. Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Maligner G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 494-502.
7. Quarello E, Stirnemann J, Ville Y, Guibaud L. Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 44–49.
8. Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 706–715.
9. Pistorius LR, Stoutenbeek P, Groenendaal F, de Vries L, Manten G, Mulder E, Visser G. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 700–708.
10. Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, Pilu G, Papageorgiou AT. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 212–224
11. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Nov;40(5):513-21.
12. Paladini D, Pastore G, Cavallaro A, Massaro M, Nappi C. Agenesis of the fetal corpus callosum: sonographic signs change with advancing gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42 (6):687-90.
13. Gandolfi Colleoni G, Contro E, Carletti A, Ghi T, Campobasso G, Rembouskos G, Volpe G, Pilu G, Volpe P. Prenatal diagnosis and outcome of fetal posterior fossa fluid collections. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jun;39(6):625-31.

14.Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, HersHKovitz R, Lerman Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):42-9.

15.Coleman BG, Langer JE, Horii SC. The Diagnostic Features of Spina Bifida: The Role of Ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 2015;37: 179–196.

16.Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012; 135; 1348–1369.

23

PATOLOGÍA QUIRÚRGICA TORÁCICA

23. PATOLOGÍA PULMONAR

E. Gratacós

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones y patología pulmonares constituyen aproximadamente un 2% de las detectables con ecografía (aproximadamente 1/1000 gestaciones). Presentan una alta asociación (hasta 50% según diagnóstico) a anomalías cromosómicas y otras malformaciones

Exploración normal del tórax fetal en la ecografía de rutina

Se puede realizar en pocos segundos en la mayoría de casos, comprobando los siguientes puntos:

1. Los pulmones ocupan todo el tórax hasta la costilla en todo el barrido.
2. El parénquima es homogéneo en todo el barrido.
3. El corazón está centrado y los pulmones parecen “abrazarlo”.
4. Los diafragmas son de morfología normal (corte sagital o coronal).
5. El árbol traqueobronquial no es visible. En base a los puntos alterados se puede establecer un algoritmo diagnóstico para diagnosticar las posibles patologías. La exposición en el texto se realizará siguiendo este orden. Clasificación de patología pulmonar fetal según mecanismo patogénico Las malformaciones pulmonares también se pueden clasificar según el mecanismo patogénico que conduce al mal resultado (Tabla I).

TABLA I.

<i>Mecanismo principal de enfermedad</i>	<i>Problema fundamental</i>	<i>Tratamiento principal</i>
Obstrucción de vía aérea • Síndrome CHAOS • Tumores cervicales	Obstrucción vía aérea al nacer	Descompresión vía aérea al nacer
Efecto masa (+/- hipoplasia pulmonar) • Masas pulmonares: - Malformación adenomatoidea quística - Secuestro Broncopulmonar • Hidrotórax	Hidrops fetal por desplazamiento mediastínico. Menos importante, hipoplasia pulmonar	Descompresión mediastínica in utero
Hipoplasia pulmonar ($\pm$ efecto masa) • Hernia diafragmática congénita	Hipoplasia pulmonar; posible insuficiencia respiratoria letal	Manejo postnatal. Posible reversión in utero de hipoplasia pulmonar

HIDROTÓRAX (DERRAME PLEURAL)

El hidrotórax es una patología de fácil diagnóstico. La prevalencia es de 1/10000 embarazos, unos 50 casos/año en España. El pronóstico depende fundamentalmente de la causa y de la magnitud. Los derrames severos, cualquiera que sea la causa, producen hipoplasia pulmonar, hídrops por compresión mediastínica y muerte fetal.

Criterios para el tratamiento fetal

El tratamiento se realiza para reducir el riesgo elevado de hipoplasia pulmonar y en casos de hidrops para evitar la muerte fetal.

- Hidrotórax aislado a tensión, uni o bilateral, con alteración del retorno venoso.
- Hidrops fetal
- Gestación de menos de 34 semanas.

Después de las 34 semanas, se puede finalizar, con maduración previa y toracocentesis ecoguiada intraútero inmediatamente antes del parto o cesárea, para facilitar la reanimación neonatal. La técnica de elección es la colocación de una derivación (o shunt)

toracoamniótica. Previamente se puede realizar una toracocentesis evacuadora, para mejor examen ecográfico de tórax y corazón, y cariotipo fetal si no hay, aunque salvo excepciones, el líquido pleural se reacumula en 24 horas y se precisa una derivación.

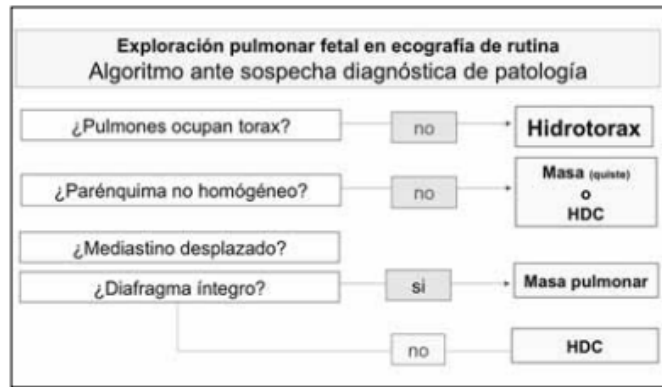


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de patología pulmonar.

Pronóstico y resultados

Depende fundamentalmente de la causa subyacente, y más secundariamente de la unilateralidad y ausencia de hidrops. La supervivencia en fetos no hidróticos es superior al 90%. En hidróticos en conjunto oscila entre el 50 y 70%, fundamentalmente por que el riesgo de que haya una causa grave subyacente es más alto. En general, los unilaterales, aunque presenten hidrops, suelen evolucionar bien en una proporción muy elevada. La derivación, en manos expertas, es muy segura para el feto, consigue la descompresión pulmonar y mejora claramente el pronóstico. Los supervivientes presentan función pulmonar normal.



Figura 2. Hidrotórax severo que ha evolucionado a hídrops. Corte parasagital derecho, no se llega a observar pulmón en el corte sagital, diafragma en el centro y parte de lóbulo hepático e intestinos rodeados por líquido libre en cavidad abdominal.

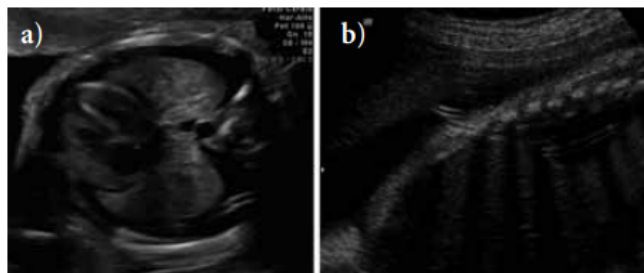


Figura 3. Derivación pleuroamniótica en el feto de la Figura 2. A las 48 horas existe una franca mejoría del hidrotórax y la ascitis empieza a desaparecer. (a) Corte axial: shunt por detrás del pulmón izquierdo, en hemotórax inferior en la imagen. (b) Corte parasagital: trayecto del shunt a través de la piel hasta el tórax.

MASA PULMONAR

La masa pulmonar más frecuente es la malformación adenomatoidea quística (MAQ), aislada o en forma de complejo MAQ-secuestro pulmonar. El resto son secuestros broncopulmonares (BPS). De forma excepcional, pueden observarse quistes broncogénicos o masas de otros orígenes, como teratomas pericárdicos. En conjunto, se presentan en 1/3000 embarazos, pero claramente menos del 10% requieren tratamiento. El principal problema potencial en las masas pulmonares es la compresión mediastínica, que desvía el corazón y compromete el retorno venoso hasta el punto de producir un fallo cardíaco y un hídrops, que, independientemente de la causa, finalmente es el que produce la muerte fetal in utero. El tratamiento fetal sólo estaría indicado en estos casos, y siempre va a estar orientado a reducir el nivel de compresión por una reducción del tamaño de la masa.

Principales diferencias entre MAQ y SBP

Las diferencias entre MAQ y SBP ayudan en la orientación diagnóstica. Se resumen en la tabla II. A pesar de estas diferencias, es posible observar formas híbridas o lo que se ha denominado

“complejo MAQ-SBP” en las que una masa con aspecto de secuestro y vaso nutricio de origen aórtico presenta componentes displásicos característicos de MAQ.

TABLA II. Principales diferencias entre MAQ y SBP

	<i>MAQ</i>	<i>SBP</i>
Alteración	Displasia vía aérea	Pulmón supernumerario (“secuestrado”)
Localización más habitual	Cualquiera	Lóbulo inferior izquierdo
Tamaño habitual	Muy variable, desde pequeñas masas a todo el pulmón	Casi siempre pequeño
Conexión con vía aérea	Sí	No
Perfusión arterial	Directa de vasos pulmonares	Directa de aorta

Algoritmo para la orientación diagnóstica ante la sospecha de una masa pulmonar.

El signo clave de sospecha es la pérdida de homogeneidad del parénquima pulmonar normal. Una vez establecida la sospecha de masa pulmonar, las preguntas que debemos hacernos y la orientación diagnóstica resultante se reflejan en la Tabla III.

TABLA III. Aspectos clave a evaluar ante una sospecha de masa pulmonar y que deben seguirse en la descripción de la masa en el informe ecográfico

- Lateralidad
- Localización en el pulmón (superior, media o inferior)
- Ocupación relativa del pulmón y parénquima pulmonar restante
- Quistes y tamaño de los mismos
- Presencia/ausencia de vaso nutricio
- Desplazamiento mediastínico y grado subjetivo (discreto, moderado, marcado)
- Presencia/ausencia de signos hidrópicos

Aspectos específicos de la evaluación ecográfica

Aunque se trata de una simplificación, con la resolución actual es extremadamente infrecuente encontrar una MAQ que sea sólida en su globalidad, y en la mayoría es posible observar unos varios quistes, aunque sean de pequeño tamaño. Por tanto, el hallazgo de un quiste permite establecer que se trata de una MAQ con seguridad, aunque podría tratarse de un complejo MAQ-SBP, sobre todo si se sitúa en lóbulos *inferiores*.

MAQ: Características fundamentales del diagnóstico ecográfico

- Masa pulmonar hiperecogénica de tamaño muy variable, desde masas pequeñas a masas muy grandes que ocupan todo el pulmón

- Quistes de tamaño variable (casi siempre) según el tamaño de los quistes se ha propuesto clasificarlas en tres tipos. Se puede utilizar esta clasificación o simplemente definir el tamaño de los quistes que se observan.

- Potencialmente (en masas grandes):

- Polihidramnios.
- Desviación mediastino.
- Hidrops fetal.

- Evaluación del pulmón restante: en masas muy grandes puede intentar visualizarse si existe pulmón restante, aspecto en el que ayuda la RM.

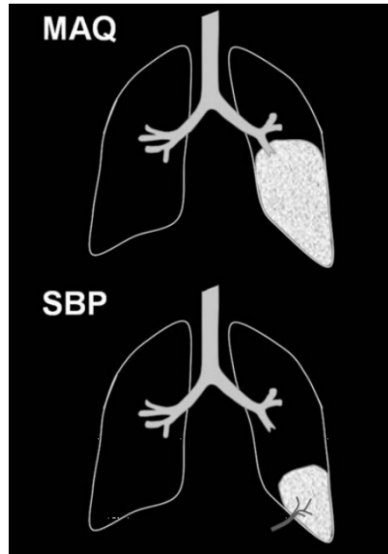


Figura 4. Representación esquemática de MAQ y SBP

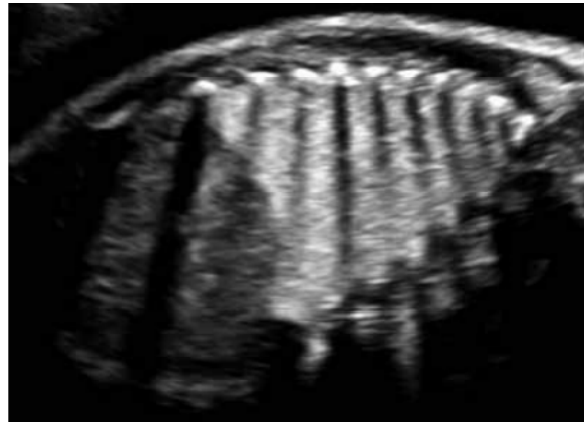


Figura 5. MAQ sólida que ocupa todo el pulmón en este corte

SBP: Características fundamentales del diagnóstico ecográfico.

- Masa pulmonar ecogénica.
- No quística.
- Lóbulos inferiores
- Solo excepcionalmente la masa es grande y puede producir:
 - Polihidramnios (excepcional).

– Desviación mediastino (excepcional).

- Hidrotorax (possible incluso en secuestros pequeños, generalmente leve o moderado).

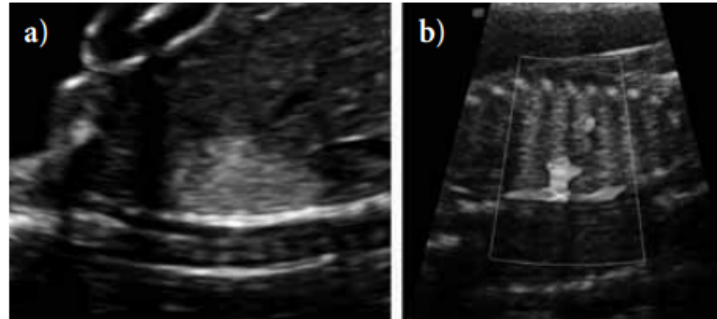


Figura 6. SBP: (a) masa hiperecogénica, casi siempre inferior y posterior. (b) Vaso nutricio que procede directamente de la aorta en un corte coronal.

Híbrido o complejo MAQ-SBP

Se caracteriza por una masa generalmente de localización baja, con aspecto de secuestro pulmonar, en la que coexisten quistes y vaso nutricio de origen aórtico

. Quiste pulmonar único

El aspecto no ofrece dudas y queda explicado en la propia definición. Casi siempre se tratará de una MAQ con un quiste único, y muy raramente es un quiste broncogénico.

Protocolo de estudio y seguimiento

El diagnóstico debe complementarse con: • Estudio morfológico completo fetal

- Estudio de cariotipo
- Resonancia magnética: complementa a la ecografía en la definición del tipo, tamaño de la masa, y parénquima sano restante.

El seguimiento dependerá del tamaño de la masa, y oscila entre una periodicidad semanal o incluso bisemanal en masas grandes, a cada 4-6 semanas en casos de secuestros de pequeño tamaño

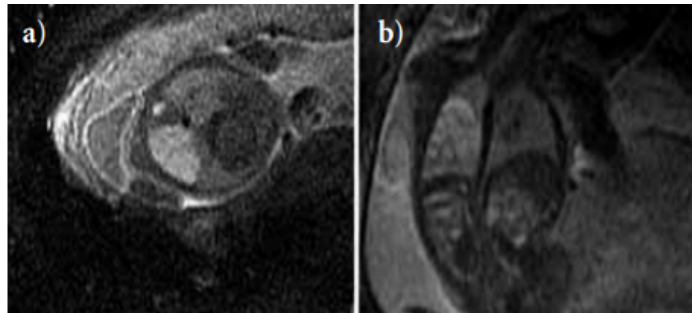


Figura 7. Resonancia magnética del mismo caso de la figura anterior. En el corte axial (a) y coronal se observa con más claridad la distinción entre parénquima normal y patológico.

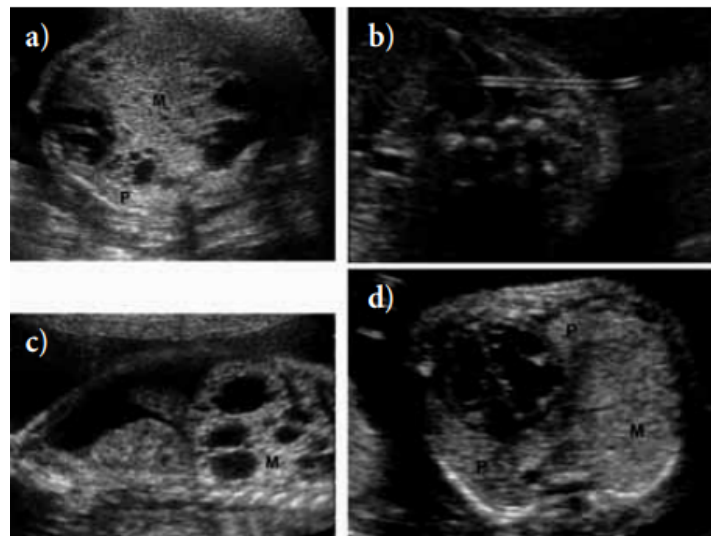


Figura 8. MAQ de gran tamaño con desplazamiento mediastínico muy marcado, que ha producido un hidrops fetal generalizado (a y b). La colocación de un shunt en el quiste más grande (c) permitió una reducción significativa de la masa, reposicionamiento del mediastino, reaparición de parénquima pulmonar sano y desaparición del hídrops (d). La masa se resecó postnatalmente.

Historia natural y pronóstico

.En general muy bueno, excepto en los casos graves, que son menos del 10% de las MAQ o híbridos. La evolución más habitual en la MAQ es que exista un crecimiento discreto hasta las 25 semanas. A partir de este momento, en más del 90% el tamaño se estabiliza, e incluso en la MAQ suele reducirse.

En raros casos la masa desplaza el mediastino y produce un trastorno de retorno venoso e hídrops fetal. En estos casos, el pronóstico es infausto y la 115 E. Gratacós Figura 6. SBP: (a) masa

hiperecogénica, casi siempre inferior y posterior. (b) Vaso nutricio que procede directamente de la aorta en un corte coronal. Figura 8. MAQ de gran tamaño con desplazamiento mediastínico muy marcado, que ha producido un hídrops fetal generalizado (a y b). La colocación de un shunt en el quiste más grande (c) permitió una reducción significativa de la masa, reposicionamiento del mediastino, reaparición de parénquima pulmonar sano y desaparición del hídrops (d). La masa se resecó postnatalmente. Figura 7. Resonancia magnética del mismo caso de la figura anterior. En el corte axial (a) y coronal se observa con más claridad la distinción entre parénquima normal y patológico. a) b) a) b) a) b) c) d) mayoría de fetos morirán in utero. Por tanto el factor principal que condiciona pronóstico es el tamaño de la masa. El tipo histológico no tiene influencia.

El SBP no crece prácticamente nunca. Si lo hace debe sospecharse un componente híbrido MAQSBP.

Criterios de gravedad y terapia fetal

- Criterios de gravedad para seguimiento muy estricto.
 1. Desplazamiento mediastínico muy marcado.
 2. Signos francos de trastorno del retorno venoso (Doppler de ductus venoso con flujo atrial reverso y/o regurgitación tricuspídea).
- Criterios de terapia fetal.
 - Aparición de cualquier signo de hídrops.

Terapia fetal

El objetivo es evitar la muerte fetal y llegar a la cirugía neonatal sin hídrops, que tiene buen pronóstico. Para ello es imprescindible reducir el tamaño de la masa.

Primera opción: corticoides

Betametasona a dosis de maduración pulmonar: 12 mg IM maternos en dos días consecutivos.

Estudios recientes que sugieren que los corticoides maternos podrían asociarse a una reducción de la masa en las MAQ, e incluso se han descrito casos de resolución del hídrops. Los resultados son preliminares y deben confirmarse con series más amplias - existen nueve casos publicados – pero dado lo poco agresivo del tratamiento, parece razonable intentar un tratamiento con corticoides y esperar unos días a una posible mejoría.

Segunda opción: descompresión de la masa

La técnica de elección siempre que haya quistes es la colocación de un shunt en la cavidad mayor o área con mayores cavidades. La clave del tratamiento es conseguir una reducción, no la desaparición de la masa, cosa que es imposible. Con gran frecuencia muy pequeñas reducciones consiguen mejoras espectaculares, dado que se baja el tamaño por debajo del punto crítico que produce el hídrops. No existen series publicadas pero sí diversos casos clínicos en series clínicas o como casos aislados. En la experiencia del autor, en cinco casos tratados, todos con hídrops, el shunt permitió la reversión del hídrops y supervivencia prenatal en todos ellos.

De forma muy excepcional, en masas sólidas con arteria nutricia o vasos visibles existen diferentes experiencias personales que describen la coagulación con laser intersticial.

Evolución postnatal

La evolución a largo plazo de la MAQ y el secuestro pulmonar sugieren que la mayoría de casos presentan una función postnatal pulmonar buena. Los niños que sobreviven a la colocación de un shunt presentan buena función pulmonar, aunque existe un riesgo de anomalías deformativas leves de la pared torácica, por lo que deben ser seguidos por especialistas.

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA (HDC)

La HDC es la existencia de un defecto en el músculo del diafragma. Se acompaña de la herniación de vísceras abdominales a la cavidad torácica, que impiden el desarrollo pulmonar normal y pueden conducir a hipoplasia pulmonar letal después del

nacimiento. La HDC ocurre con una incidencia aproximada de 1/2,400 gestaciones (en aproximadamente un tercio de los casos, la HDC se presenta asociada a otras malformaciones, en el contexto de un síndrome o aneuploidía (Tabla I). La HDC es unilateral en el 95% de los casos, de los cuales aproximadamente el 80% son izquierdas y el 20% derechas. El principal problema de la HDC es la hipoplasia pulmonar, que por debajo de ciertos niveles resulta letal. La mortalidad perinatal de la HDC no ha cambiado en más de 20 años, como demuestran estudios poblacionales, a pesar de una percepción subjetiva por algunos especialistas de mejoría de la supervivencia, en realidad sesgada por la interrupción del embarazo y los nacidos en hospitales periféricos que no sobreviven al transporte. El objetivo de la terapia fetal es identificar los casos de peor pronóstico e intentar revertir de manera parcial la hipoplasia pulmonar forzando el crecimiento pulmonar mediante la oclusión traqueal fetal.

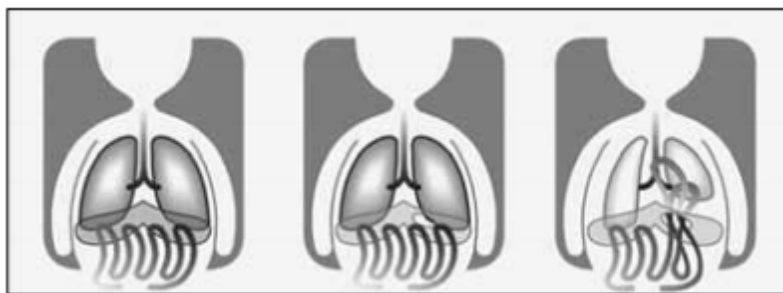


Figura 9. Esquema ilustrativo de la HDC.

Diagnóstico ecográfico

La detección es sencilla si se realiza una exploración sistemática del tórax fetal en la ecografía de rutina, y se basa en dos signos fundamentales:

- Pérdida de la ecogenicidad uniforme de los pulmones
- Marcada desviación mediastínica: corazón desplazado al lado contralateral de la hernia, el ángulo normal de 45° se aproxima a 0° con respecto al eje antero-posterior.
- Observados estos dos signos, se puede comprobar la interrupción del diafragma en cortes sagitales o coronales.

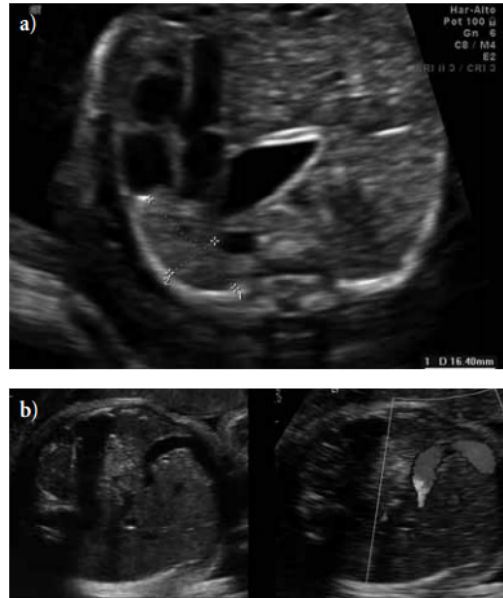


Figura 10. HDC izquierda con herniación hepática. (a) Corte axial: desplazamiento mediastínico y hemitórax izquierdo ocupado por hígado, estómago e intestinos (de anterior a posterior). (b) Corte axial abdominal: desviación de vena umbilical en su trayecto intrahepático, producida por la herniación hacia arriba del hígado.

Las características ecográficas varían notablemente según el lado de la hernia.

Hernia izquierda

Más fácil de diagnosticar que la derecha.

- Corte de cuatro cámaras claramente anormal
- Marcada desviación mediastínica
- Tejido pulmonar uniforme remplazado por un contenido heterogéneo característico en el que se pueden identificar las vísceras más habituales (estómago e intestinos siempre, hígado en la mitad de los casos)

Hernia derecha

De más difícil diagnóstico por la similar ecogenicidad de pulmón e hígado.



Figura 11. *HDC derecha. El hígado es más parecido al pulmón, pero hay diferencia de ecogenicidad y desplazamiento mediastínico claro.*

- Corte de cuatro cámaras anormal, pero más sutil que en izquierda
- Desviación mediastínica pero a la izquierda
- Ecogenicidad derecha diferente • En muchos casos se puede observar la vesícula biliar en tórax

Hernia bilateral

Malformación excepcional, en general asociada a otros defectos. Diagnóstico prenatal difícil, habitualmente se orientan como izquierdas.

Visualización de los pulmones

El pulmón que se visualiza en la hernia es el contralateral a la hernia, y se sitúa por detrás del corazón. Su tamaño es el signo más consistente para predecir pronóstico. El pulmón ipsilateral es visible en los casos menos severos, normalmente en cortes transversales altos o coronales. Se sitúa en general anterior por la rotación del paquete cardiopulmonar.

Otros signos ecográficos

- Edema nuchal: puede observarse en hernias graves en el momento del diagnóstico (o a translucencia nuchal en el primer

trimestre). En algunos casos puede observarse la presencia de un discreto edema subcutáneo en tronco superior.

- Líquido libre en tórax, es posible observarlo en algunos casos, más frecuente en las derechas.
- Hídrops: aparece sólo de forma excepcional.
- Polihidramnios: se observa líquido amniótico en límites altos en la mayoría de casos, por alteración de la deglución fetal, y los casos más graves se asocian con polihidramnios franco.

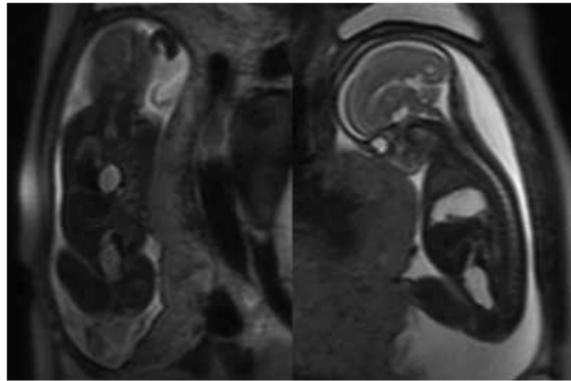


Figura 12. Resonancia magnética de HDC en corte coronal (estómago casi en el centro del tórax en blanco e intestino, con corazón (oscuro) muy desplazado a la derecha) y corte parasagital izquierdo (estómago e intestino por encima, ocupando hemotórax).

Protocolo de estudio

- Estudio morfológico detallado (excluir signos compatibles con los síndromes o cromosomopatías más comúnmente asociados), cálculo de LHR y valoración de herniación hepática.
- Cariotipo: además de estudios convencionales de cariotipo, puede descartarse la tetrasomía del 12p (Sd. Pallister-Killian), que requiere la utilización de FISH
- Resonancia magnética: confirmación de diagnóstico y de vísceras herniadas

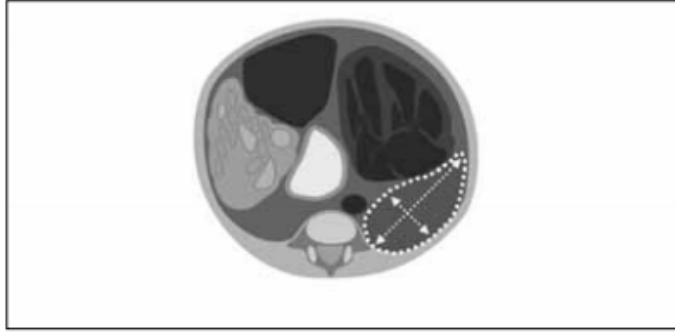


Figura 13. Medición del LHR en HDC izquierda. Diámetros mayores del pulmón por detrás del corazón en corte axial. La fórmula es $LHR = (\text{diámetro mayor} \times \text{diámetro menor}) / \text{circunferencia cefálica}$.

Establecimiento de pronóstico y criterios de tratamiento prenatal

El pronóstico lo determina el tamaño del pulmón contralateral, que se calcula mediante el lung-to-head ratio (ratio entre área pulmonar y perímetro cefálico) ajustado por edad gestacional.

- Hernia izquierda: se combina el LHR con la presencia-ausencia de herniación hepática.
- Hernia derecha: se utiliza únicamente el LHR.

Cómo medir e interpretar el lung-to-head ratio

- Corte transversal del tórax con imagen de cuatro cámaras.
- Medición de los diámetros mayores del pulmón contralateral

TABLA IV. Valores normales esperados de LHR para edad gestacional. El O/E LHR se obtiene dividiendo el obtenido por el esperado y multiplicando por 100. Se expresa como un porcentaje

<i>Edad gestacional</i>	<i>Pulmón izquierdo</i>	<i>Pulmón derecho</i>
20	1,25	1,86
21	1,33	1,99
22	1,42	2,12
23	1,5	2,24
24	1,57	2,36
25	1,64	2,47
26	1,71	2,57
27	1,77	2,67
28	1,82	2,76
29	1,87	2,84
30	1,92	2,92
31	1,96	2,99
32	2	3,05

- División del área resultante por el perímetro craneal.
- Comparación valor obtenido con valor esperado por edad gestacional (O/E LHR).

Cómo evaluar la presencia o ausencia de herniación hepática

- Ecografía:
 - Signos indirectos: estómago posterior y desviación de vena umbilical en corte transversal abdomen.
 - Visualización directa: con la resolución actual es fácil en casi todos los casos, tanto en corte transversales como para-sagitales o coroneales.
 - RM: confirmación de los datos ecográficos, puede permitir visualizar herniaciones mínimas que no se observan por ecografía, pero en esencia la ecografía actual y la RM deben coincidir en el diagnóstico.

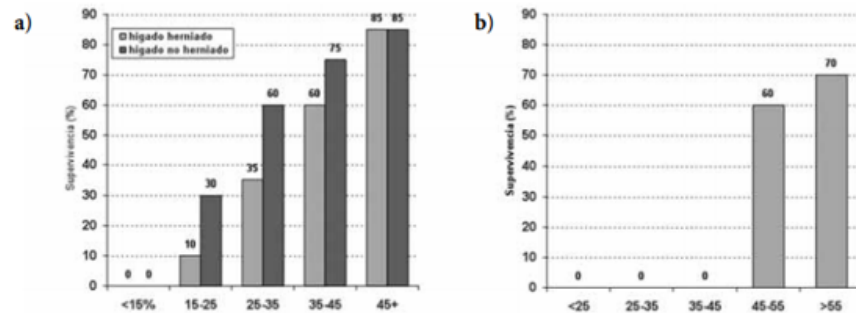


Figura 14. Probabilidad de supervivencia en función del O/E LHR para hernia izquierda (a) y derecha (b).

Criterios utilizados actualmente para terapia prenatal

En general se ofrece tratamiento a todos los casos con pronóstico de supervivencia igual o inferior al 60%, tanto para las hernias izquierdas como derechas.

Terapia in utero: oclusión traqueal endoscópica

La oclusión traqueal fetoscópica con balón, impide la salida del fluido traqueobronquial e induce un crecimiento acelerado pulmonar. El balón se coloca en un momento variable que puede oscilar entre 27-28 semanas en casos con LHR O/E < 32 semanas es inferior al 8%. La supervivencia global es del 60% pero la cifra debe ajustarse al nivel de gravedad inicial. En definitiva, la terapia fetal incrementa un 35- 45% el pronóstico de supervivencia establecido inicialmente. La oclusión traqueal no es una solución definitiva, pero a pesar de sus limitaciones, es efectivo en una proporción significativa de casos. Constituye una esperanza real para parejas que deseen mejorar el terrible pronóstico de la enfermedad, con un número ya importante de niños vivos que se han beneficiado del tratamiento prenatal. Se están iniciando ensayos clínicos para evaluar diferentes aspectos del tratamiento en el contexto de proyectos subvencionados por la Comisión Europea.

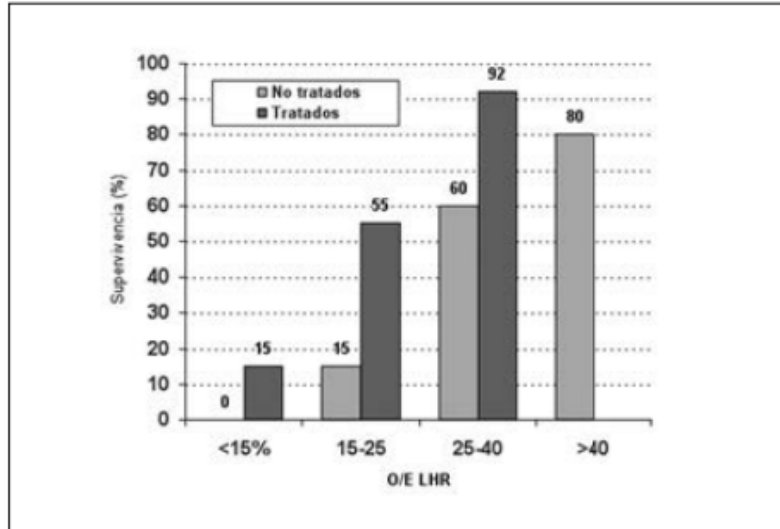


Figura 16. Impacto del tratamiento prenatal en la supervivencia según probabilidad inicial en base al LHR.

Evolución postnatal

La secuela principal de la HDC es obviamente la morbilidad respiratoria. La calidad de vida de los supervivientes es en general buena. No existen series suficientemente amplias para estimar la calidad de vida en función de gravedad prenatal, aunque existe un gran estudio europeo que permitirá disponer de datos en pocos años. Excepto para los casos en los que se presente en el contexto de un síndrome, la HDC aislada es una malformación casi siempre esporádica y por tanto el riesgo de recurrencia es extremadamente bajo.

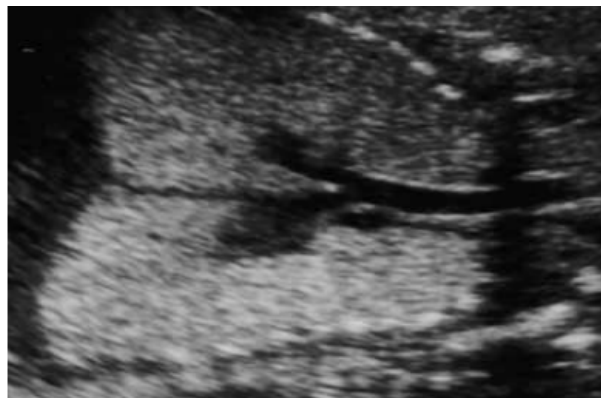


***Figura 17.** Síndrome CHAOS. Pulmones hiperecogénicos y diafragmas invertidos, con imagen muy prominente del árbol traqueobronquial.*

OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA

Patologías extremadamente poco comunes en las que el feto al nacer no va a poder respirar por la vía natural, e incluso es posible que no sea posible la intubación fetal. La traqueotomía de urgencia es un procedimiento difícil y estos casos presentan un alto riesgo de muerte neonatal o secuelas graves. El tratamiento común es la cirugía EXIT (Ex-Utero Intrapartum Treatment), que permite la extracción fetal parcial manteniendo la perfusión placentaria. Tiene riesgos evidentes para la madre, pero bien realizada permite a los cirujanos pediátricos disponer de un tiempo corto pero suficiente para realizar una traqueostomía o incluso resecar la masa si no existe otra opción. La técnica EXIT también se utiliza en casos de parto prematuro para retirar el balón en la hernia diafragmática.

Síndrome CHAOS (Congenital High Airway Obstruction síndrome)

- Extremadamente raro.
- Obstrucción de vía aérea por atresia laríngea.
- Pulmones grandes hiperecogénicos.
- Diafragmas invertidos.
- Habitual polihidramnios, riesgo de hidrops fetal.
- Asociación muy habitual a síndromes polimalformativos y alteraciones cromosómicas.

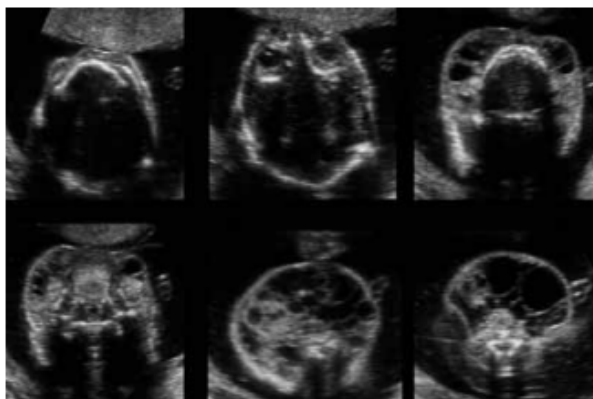


Figura 18. *Secuencia de imágenes en un linfangioma cervical que afecta el cuello fetal bilateralmente y engloba desde mandíbula inferior a clavículas.*

Tumores cervicales

Aunque no se trata estrictamente de malformaciones pulmonares, los teratomas de origen orofaríngeo o cervical puede tener tal tamaño que comprometan la respiración neonatal, e incluso impidan la intubación fetal, conduciendo con gran frecuencia a la muerte neonatal. El diagnóstico es fácil. Debe pensarse siempre en la posibilidad de un EXIT, aunque aparentemente el tumor no sea muy grande, puede tener extensión hacia dentro del cuello y bloquear la tráquea hasta hacerla inaccesible, o desviarla lo suficiente para impedir una intubación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, Laudy J, Eisenberg V, Eggink A, Vaast P, Deprest J. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:18-22.
2. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2003;112:532-5.
3. Ontario Congenital Anomalies Study Group. Apparent truth about congenital diaphragmatic hernia: a 121 population-based database is needed to establish benchmarking for clinical outcomes for CDH. *J Pediatr Surg* 2004;39:661-665.
4. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J; Antenatal-CDH-Registry Group. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30:67-71.
5. Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH; FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:121-6.
6. Gucciardo L, Deprest J, Done' E, Van Mieghem T, Van de Velde M, Gratacos E, Jani J, Peralta F, Nicolaides K. Prediction of outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia and its consequences for fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Dec 12; [Epub ahead of print]
7. Moreno-Alvarez O, Hernandez-Andrade E, Oros D, Jani J, Deprest J, Gratacos E. Association between intrapulmonary arterial Doppler parameters and degree of lung growth as measured by lung-to-head ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jan 14; [Epub ahead of print]
8. Nicolaides K. Derrame pleural fetal (hidrotórax fetal). En: *Medicina Fetal*. Eds: Gratacos E, Gomez R, Nicolaides K, Romero R, Cabero L. Ed. Medica Panamericana, Madrid, 2007; 289-292.
9. Booth P, Nicolaides KH, Greenough A, Gamsu HR. Pleuro-amniotic shunting for fetal chylothorax. *Early Hum Dev* 1987;15:365-7.
10. Gonen R, Degani S, Kugelman A, Abend M, Bader D. Intrapartum drainage of fetal pleural effusion. *Prenat Diagn* 1999;19:1124-6.
11. Thompson PJ, Greenough A, Nicolaides KH. Respiratory function in infancy following pleuro-amniotic shunting. *Fetal Diagn Ther* 1993;8:79-83.
12. Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaides K. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. *J Pediatr Surg*. 2004;39: 549-56.
13. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, Liechty K, Howell L, Flake AW, Johnson M, Adzick NS. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally

diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. J Pediatr Surg 2002;37:331-8.

14. Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estroff JA, Ward VL, Nemes LP, Fauza DO, Jennings RW. Large fetal congenital cystic adenomatoid malformations: growth trends and patient survival. J Pediatr Surg. 2007;42:404-10.

15. Ryo E, Okai T, Namba S, Okagaki R, Kikuchi A, Kozuma S, Yoshikawa H, Taketani Y. Successful thoracoamniotic shunting using a double-flower catheter in a case of fetal cystic adenomatoid malformation associated with hydrops and polyhydramnios. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;10:293-6.

16. Tsao K, Hawgood S, Vu L, Hirose S, Sydorak R, Albanese CT, Farmer DL, Harrison MR, Lee H. Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. J Pediatr Surg. 2003;38:508-10.

17. Kamata S, Usui N, Kamiyama M, Nose K, Sawai T, Fukuzawa M. Long-term outcome in patients with prenatally diagnosed cystic lung disease: special reference to ventilation and perfusion scan in the affected lung. J Pediatr Surg 2006;41:2023-7.

24

PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DE LA PARED ABDOMINAL

24. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DE LA PARED ABDOMINAL

Olga Gómez, Marc Bennasar, Joan Sabrià, Josep M.^a Martínez

INTRODUCCIÓN

Los defectos de pared abdominal engloban el conjunto de anomalías caracterizadas por la presencia de una solución de continuidad en la pared abdominal a través de la que se exterioriza contenido abdominal. En función de la amplitud del defecto, de la localización del mismo, de la presencia o no de membrana peritoneal y de las estructuras exteriorizadas, se pueden distinguir las siguientes patologías:

1. Gastrosquisis
2. Onfalocele
3. Malformaciones del septo urorectal
4. *Limb body wall complex*

Para el correcto diagnóstico de estas entidades es necesario explorar la pared abdominal fetal y confirmar su integridad. En condiciones de normalidad, la entrada del cordón umbilical en la pared abdominal fetal es central y únicamente se visualizan las estructuras vasculares del cordón umbilical, dos arterias y una vena umbilical. La utilización del Doppler color puede ser muy útil para confirmar la normalidad de la pared abdominal, sobre todo en primer trimestre de gestación. (Figura 1)

Es importante conocer que, en fases iniciales de la embriogénesis, el intestino se desarrolla fuera de la cavidad abdominal y que, por tanto, se encuentra herniado a nivel del cordón

umbilical (hernia umbilical fisiológica). A las 10 semanas el intestino debe empezar a migrar hacia la cavidad abdominal, proceso que se completará a partir de las 12 semanas. Los defectos de pared abdominal podrán diagnosticarse, por tanto, a partir de las 12 semanas de gestación¹. No obstante, la presencia de defectos de > 7 mm de diámetro que contengan hígado o estómago, o la presencia de asas intestinales flotando libremente en la cavidad amniótica se deberán considerar hallazgos patológicos altamente sugestivos de defecto de pared abdominal, aunque la ecografía se realice antes de las 12 semanas.

La **gastrosquisis y el onfalocele** constituyen los defectos de pared abdominal más frecuentes, por lo que son las dos anomalías que se detallan en el capítulo.

1. GASTROSQUISIS

Definición

La gastrosquisis es un defecto lateral a la inserción de cordón umbilical que afecta a todas las capas de la pared abdominal. Condiciona la extrusión libre de las vísceras abdominales, principalmente de las asas intestinales, que quedan en contacto directo con el líquido amniótico. El defecto se localiza típicamente a la derecha de la inserción del cordón umbilical.

Prevalencia

Se sitúa alrededor de 1/2000-3000² recién nacidos. La incidencia de este defecto se ha incrementado en las últimas 2-3 décadas sin conocerse los motivos.

Etiopatogenia

La embriogénesis de la gastrosquisis es controvertida y existen varias teorías. Una de las más aceptadas es la teoría vascular, que aboga por una involución anormal de la vena umbilical derecha o por una disrupción de la arteria onfalomesentérica, responsable de la irrigación de la porción lateral derecha de la pared abdominal. Se han descrito diferentes factores de riesgo asociados a esta malformación, como son la edad materna inferior a los 20 años, el nivel socioeconómico bajo, el consumo de tóxicos como el tabaco, el alcohol o la cocaína, y la utilización de agentes vasoactivos como la aspirina, la efedrina y el ibuprofeno, lo que apoyaría la teoría vascular³⁻⁵.

Recientemente se ha postulado que la gastrosquisis puede ser secundaria a un fallo en el proceso de incorporación de la vesícula vitelina dentro del saco vitelino, lo que condicionaría la persistencia del conducto vitelino, impidiéndose el cierre adecuado de la pared abdominal.

Anomalías asociadas

- Anomalías estructurales o cromosomopatías: asociación baja⁶.
- Complicaciones perinatales: el riesgo global de estas complicaciones es elevado.
 - Alrededor del 20-40 % de los fetos con gastrosquisis son pequeños para edad gestacional. Se considera que la causa es una alteración de la absorción de nutrientes por la disfunción intestinal secundaria al edema y a la inflamación de las asas intestinales en contacto directo con el líquido amniótico⁷, por lo que en general el Doppler placentario y fetal es normal. Dado que la gastrosquisis ocasiona una

reducción del perímetro abdominal debido a la exteriorización de asas intestinales, se recomienda calcular el peso fetal estimado utilizando curvas que incluyan el diámetro biparietal, el diámetro occipitofrontal y la longitud del fémur (excluyendo el perímetro abdominal)⁸.

- Existe también mayor riesgo de prematuridad no yatrogénica en relación con el proceso inflamatorio intraamniótico asociado a esta malformación.
- Oligoamnios (25 %).
- Éxito perinatal en alrededor del 5-10 % de origen multifactorial.

-Complicaciones intestinales (10-25 %), incluyendo mal rotación intestinal o la estenosis/atresia intestinal. Existen varias teorías en relación con la lesión intestinal en la gastrosquisis. Por una parte, el contacto directo de las asas intestinales con el líquido amniótico —que contiene sustancias inflamatorias como la creatinina, meconio y otras sustancias irritativas— puede provocar un proceso inflamatorio con depósito de fibrina y edema de la pared intestinal, lo que puede comportar una alteración de la motilidad intestinal y de la absorción de nutrientes. Esta inflamación puede conducir finalmente a una lesión intestinal de tipo atresia o perforación intestinal. La presencia de estas sustancias irritativas en el líquido amniótico aumenta a medida que progresa la gestación, por lo que los cambios a nivel de la serosa intestinal aparecen típicamente a partir de las 30 semanas de gestación. Por otro lado, la constricción de las asas intestinales a nivel del anillo herniario puede condicionar la presencia de isquemia, componente también responsable de otra parte de las lesiones intestinales asociadas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la gastrosquisis es ecográfico y puede realizarse ya durante la ecografía de primer trimestre. El diagnóstico

se basa en la visualización de las asas intestinales flotando libremente en el líquido amniótico, sin ningún tipo de recubrimiento. Dado que el defecto suele estar localizado a la derecha del cordón umbilical, habitualmente encontraremos la inserción del cordón a la izquierda de la zona de extrusión de las asas intestinales. (Figura 2)

En general, el defecto es pequeño, por lo que habitualmente solo se exteriorizan asas intestinales, aunque en un porcentaje menor de casos podemos encontrar otras vísceras abdominales herniadas en la cavidad amniótica.

El diagnóstico diferencial se plantea básicamente con el onfalocele. (Tabla 1)

Manejo perinatal

- **Diagnóstico:** aunque la asociación a otras anomalías estructurales o alteraciones cromosómicas es baja, ante el diagnóstico de una gastrosquisis se debe realizar una exploración anatómica detallada (incluyendo una ecocardiografía fetal) y valorar con los padres la posibilidad de cariotipo. Idealmente el asesoramiento prenatal debe ser multidisciplinar, incluyendo aspectos del manejo perinatal y posnatal con los neonatólogos y cirujanos pediátricos.

- **Seguimiento:** se recomienda realizar un control ecográfico mensual a lo largo del embarazo para valorar el crecimiento fetal y descartar la presencia de signos sugestivos de complicación intestinal. En caso de que aparezcan complicaciones por encima de las 30 semanas, el seguimiento se podrá realizar en intervalos de tiempo menores.

- **Pronóstico:** en los casos con patología asociada, el pronóstico dependerá de la severidad de la misma. En la gastrosquisis aislada la supervivencia se sitúa por encima del 90 %. Las complicaciones intestinales serán responsables de gran parte de la morbimortalidad asociada a esta anomalía. El síndrome del intestino corto, secundario a la necesidad de resecar una gran cantidad de intestino al nacer⁷, constituye la complicación intestinal con mayor gravedad.

Factores de mal pronóstico

El factor pronóstico más importante en la gastrosquisis es la presencia de complicaciones intestinales, por lo que el objetivo principal del control prenatal consiste en identificar los signos sugestivos de patología intestinal asociada. Existen numerosos signos ecográficos estudiados.

-Dilatación de las asas extraabdominales (> 10 mm de diámetro): es el factor pronóstico más estudiado. Los resultados son controvertidos y, por el momento, no existe evidencia de que sea un signo predictivo de complicación intestinal, ya que es un hallazgo frecuente, especialmente >30 semanas, y parece estar relacionado con la irritación de las asas por el efecto del líquido amniótico. (Figura 3) Diferentes estudios correlacionan este signo con un mayor tiempo hasta alcanzar la nutrición enteral.

-Dilatación de las asas intraabdominales: es un signo menos frecuente. Existen pocos estudios al respecto. Aunque parece asociarse más frecuentemente a complicación intestinal (estenosis/atresia intestinal), su valor predictivo positivo es bajo. (Figura 3)

-Dilatación gástrica. De momento, no hay evidencia sólida que permita considerar la dilatación gástrica como factor pronóstico en la gastrosquisis.

-Polihidramnios: es uno de los signos más frecuentemente asociado a obstrucción intestinal.

Aunque no hay datos concluyentes, la aparición de polihidramnios y la dilatación de las estructuras intraabdominales (asas intestinales y estómago) se consideran los signos ecográficos con mayor valor predictivo para complicación intestinal⁹⁻¹⁵.

Terapia fetal

Dado que se postula que la lesión intestinal se debe principalmente a la irritación crónica por parte de sustancias contenidas en el líquido amniótico, en especial por encima de las 30 semanas, algunos grupos han planteado el beneficio del recambio del líquido amniótico en base a estudios realizados con modelos animales, que mostraron que el procedimiento modificaba las características del líquido amniótico y reducía el riesgo de complicaciones intestinales. No obstante, estudios realizados en humanos han demostrado que las características del líquido amniótico no se modifican al realizar recambios cada 2 semanas¹⁶.

El único estudio disponible sobre el efecto del recambio de líquido amniótico en fetos con gastrosquisis no encontró diferencias significativas en relación con la aparición de complicaciones intestinales, por lo que por el momento no hay evidencia para recomendar este procedimiento¹⁵. Recientemente se ha descrito con éxito la reparación del defecto in-útero (en un modelo de cordero), demostrándose una mejoría del resultado neonatal global.

Finalización de la gestación y vía del parto

Debido al efecto irritativo del líquido amniótico sobre las asas intestinales, algunos autores postulan finalizar la gestación antes del término, con la idea de reducir el tiempo de exposición de las asas

intestinales al líquido amniótico y mejorar así los resultados neonatales. Sin embargo, el único estudio randomizado¹⁷ en relación con el momento del parto no ha encontrado diferencias significativas entre el grupo finalizado electivamente a las 36 semanas y el grupo en el que se adoptó una actitud expectante en espera del inicio espontáneo del parto.

Otro punto de gran controversia en el manejo clínico de la gastrosquisis es la elección de la vía del parto. No existen estudios randomizados que comparen los resultados neonatales tras un parto vaginal versus una cesárea electiva. Los estudios disponibles muestran resultados neonatales similares en ambos grupos, sin evidencia de beneficio claro con la cesárea electiva¹⁸.

En nuestro medio, y en ausencia de sospecha de complicación intestinal asociada, en general se recomienda una finalización electiva de la gestación alrededor de la semana 37. Es imprescindible coordinar el nacimiento con los neonatólogos y cirujanos pediátricos con objeto de adecuar el cuidado de las asas intestinales ya desde sala de partos.

Tratamiento

El tratamiento de la gastrosquisis consiste en el cierre primario y precoz del defecto. Tras el nacimiento es necesario evitar la pérdida de fluido y calor a través de las asas intestinales, por lo que es necesario protegerlas adecuadamente (*silo* en caso de que se prevea que no se va a poder realizar la reducción precoz de las asas intestinales o si se identifican signos de complicación intestinal).

En general, la reparación del defecto se realizará en los primeros días de vida mediante el cierre directo del defecto de pared. Aproximadamente el 10 % de las gastrosquisis pueden presentar una atresia intestinal asociada, lo que condicionará la necesidad de realizar la resección del fragmento intestinal afecto. En todos los casos será necesario realizar una nutrición inicial parenteral, para continuar con la vía enteral a la espera de que el intestino recupere una funcionalidad normal.

2. ONFALOCELE

Definición

El onfalocele es un defecto de la pared abdominal localizado a nivel de la línea media y caracterizado por la herniación de contenido abdominal en la base del cordón umbilical, que queda recubierto por una membrana constituida por peritoneo y amnios, con ausencia de la fascia, músculos abdominales y de la piel.

La presencia de membrana recubriendo a los órganos herniados permite diferenciar al onfalocele de la gastrosquisis, aunque existe la posibilidad que la membrana se rompa a lo largo de la gestación. En el onfalocele, típicamente la salida del cordón umbilical se localiza en el ápex del defecto. En general existe herniación del hígado (total/parcialmente) y de asas intestinales. La herniación de otros órganos abdominales es menos frecuente.

La **prevalencia** se sitúa alrededor del 1/3000 recién nacidos vivos¹⁹. A diferencia de la gastrosquisis, su incidencia no se ha incrementado en las últimas décadas.

Desde el punto de vista embriológico, la **etiopatogenia** del onfalocele es secundaria a un desarrollo insuficiente de los pliegues laterales embrionarios, de manera que la herniación intestinal fisiológica no se corrige y persiste de forma anómala¹.

Anomalías asociadas:

-La asociación del onfalocele a otras anomalías estructurales y cromosómicas es muy alta, siendo las más frecuentes las trisomías 13 y 18, y las cardiopatías congénitas, que representan el 50 % de las malformaciones asociadas. Cabe destacar que la levocardia es un signo frecuentemente asociado a onfalocele debido a la tracción por la herniación hepática y no siempre traduce la presencia de una cardiopatía congénita. La asociación a síndromes genéticos también es elevada, incluyendo la pentalogía de Cantrell, el síndrome de bandas amnióticas, el síndrome de CHARGE —coloboma, *heart defects*, atresia coanas, anomalías genitourinarias y renales, anomalías auriculares (ear) y sordera)—, el síndrome OEIS (onfalocele, extrofia vesical, ano imperforado y defectos espinales) y el síndrome de Beckwith-Wiedemann²⁰, entre los más frecuentes. La asociación a anomalías cromosómicas y síndromes genéticos es más alta en los onfaloceles de pequeño tamaño, que únicamente tienen herniación de una porción del paquete intestinal. Los onfaloceles de mayor tamaño o con contenido hepático presentan, sin embargo, mayor morbimortalidad asociada secundaria al propio onfalocele y a las anomalías estructurales asociadas.

-Complicaciones perinatales: en el onfalocele, las vísceras abdominales están cubiertas por el peritoneo y el amnios, por lo que, a diferencia de la gastrosquisis, los órganos herniados no

están en contacto directo con el líquido amniótico, por lo que no existe riesgo de irritación crónica y, consecuentemente, el riesgo de complicaciones intestinales asociadas es bajo.

Diagnóstico

El diagnóstico del onfalocele es ecográfico y, en general, puede realizarse en la ecografía de primer trimestre por encima de las 12 semanas. El diagnóstico se basa en la identificación de una masa abdominal anterior debido a la herniación de las vísceras abdominales en la base del cordón umbilical, que quedan recubiertas por el peritoneo y el amnios. Típicamente, la inserción del cordón umbilical se localiza en el ápex del saco herniado, lejos de la pared abdominal y los vasos umbilicales cruzan a través del contenido herniado. (Figura 4)

Los defectos pueden dividirse en función del tamaño (por encima o por debajo de los 5 cm). Aproximadamente el 40-50 % de los onfaloceles contienen hígado herniado.

Manejo perinatal

-Diagnóstico: en el onfalocele, la asociación a otras malformaciones, cromosomopatías o síndromes genéticos es alta²⁰⁻²², por lo que debe realizarse un estudio anatómico detallado, incluyendo una ecocardiografía fetal y ofreciendo el cariotipo.

-Seguimiento: como en la gastrosquisis, el asesoramiento de los padres debe ser multidisciplinar, por un equipo que incluya neonatólogos y cirujanos pediátricos. Se recomienda realizar un seguimiento ecográfico mensual con objeto de detectar signos de sobrecarga cardíaca derivada de la tracción de las estructuras

vasculares por la extrusión de las vísceras. El riesgo de sobrecarga cardíaca e hidrops será mayor en los casos con onfaloceles de gran tamaño y con contenido hepático. El onfalocele se asocia también a mayor riesgo de prematuridad y a restricción de crecimiento intrauterino. Como en la gastrosquisis, se recomienda calcular el peso fetal estimado sin incluir la medición del perímetro abdominal⁸.

Pronóstico

El pronóstico global del onfalocele en vida fetal es desfavorable debido a su elevada asociación con otras anomalías²³. El riesgo de éxitus perinatal se sitúa alrededor del 30 % en series fetales, especialmente a expensas de onfaloceles grandes con herniación hepática y anomalías asociadas.

Una vez descartadas las anomalías estructurales y cromosómicas asociadas, en la actualidad se puede informar en general de una buena supervivencia posquirúrgica de estos niños. En el caso de onfaloceles grandes, con contenido hepático importante, existe un riesgo significativo de compromiso respiratorio posnatal e hipoplasia pulmonar asociado. Por el momento no se dispone de tratamiento in-útero para esta anomalía.

Finalización de la gestación y vía del parto

No se ha demostrado un beneficio en la finalización electiva de la gestación antes de las 37 semanas. A diferencia de lo que ocurre en la gastrosquisis, las asas intestinales no están en contacto directo con el líquido amniótico, por lo que el riesgo global de complicaciones intestinales es bajo.

Igual que en la gastrosquisis, existe controversia en cuanto a la vía del parto. La ausencia de estudios randomizados hace difícil establecer una recomendación sólida. Existen varios estudios retrospectivos que no han demostrado un beneficio de la cesárea electiva respecto al parto vaginal¹⁸. Sin embargo, la mayor parte de estudios no estratifican a las pacientes en función del tamaño del defecto ni por la presencia de contenido hepático.

En general, y a pesar de la controversia, parece prudente recomendar una cesárea electiva en aquellos casos con defectos grandes (de más de 5 cm) y con contenido hepático por el riesgo de traumatismo de vísceras abdominales o rotura del saco herniario durante el trabajo de parto.

En el momento del parto es importante recordar que el cordón umbilical debe pinzarse distalmente ya que, sobre todo en onfaloceles pequeños, existe el riesgo de lesionar las asas intestinales herniadas. La coordinación con los neonatólogos y cirujanos pediátricos ya en la sala de partos es también muy importante, por lo que se recomienda realizar el parto en un centro de nivel terciario.

Tratamiento

Como en la gastrosquisis, el neonato con un onfalocelo presenta riesgo de pérdida de fluidos y calor a través del defecto. El defecto deberá inspeccionarse inmediatamente tras el parto y confirmar que las membranas están íntegras, adecuando la cobertura del mismo para evitar traumatismos. En caso de que las membranas estén rotas, la reparación del defecto se realizará de forma similar a la gastrosquisis y, por tanto, con mayor urgencia.

Una vez el neonato está estable, se realizará el tratamiento quirúrgico mediante el cierre directo del defecto (defectos pequeños) o mediante reducción progresiva de los órganos herniados utilizando un *silo* (en general durante 1-3 días) y reparación posterior.

Tabla 1. RESUMEN GASTROSQUISIS Y ONFALOCELE

	Gastrosquisis	Onfalocele
Membrana recubrimiento	No	Si
Visceras herniadas	↑↑ intestino aislado	Intestino Higado hasta en 50 %
Anomalías asociadas	5-15 %	50-70 % • Cromosómicas (30 %): T13, T18 • Estructurales (50 % cardíacas)
Complicaciones perinatales	50-60 %	5-10 %
• Éxito	10 %	1 %
• PEG	40 %	5 %
• Lesión intestinal	10 %	1 %
Finalización	A término	A término
Cesárea electiva sistemática	No	No
Pronóstico posnatal	Bueno.	Depende de las anomalías asociadas. Bueno si tamaño < 5 cm y ausencia de anomalías asociadas

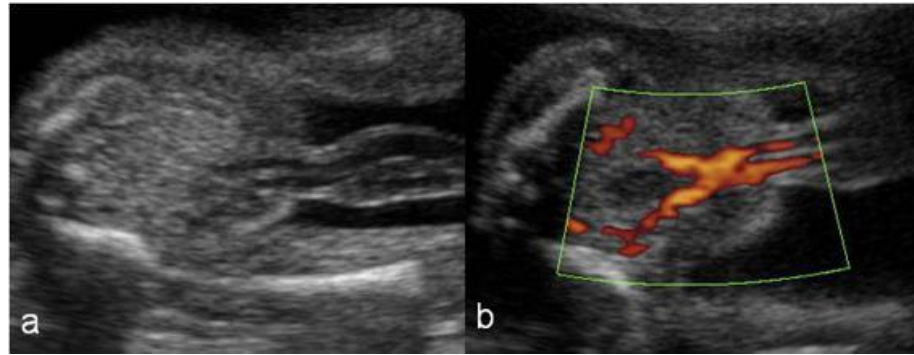


Figura 1. Exploración normal de la pared abdominal. Se identifica el cordón central sin soluciones de continuidad en la pared mediante escala de grises (a) y Power Doppler (b).

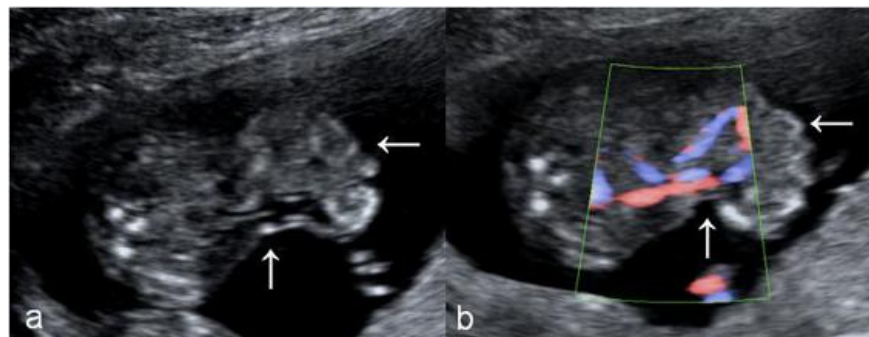


Figura 2. Feto afecto de gastrosquisis. Exploración mediante escala de grises (a) y Doppler color (b). Se identifican asas intestinales flotando libremente en el líquido amniótico (←), extruidas a través de una solución de continuidad de toda la pared. La inserción del cordón se localiza lateral al defecto, a la izquierda (↑).

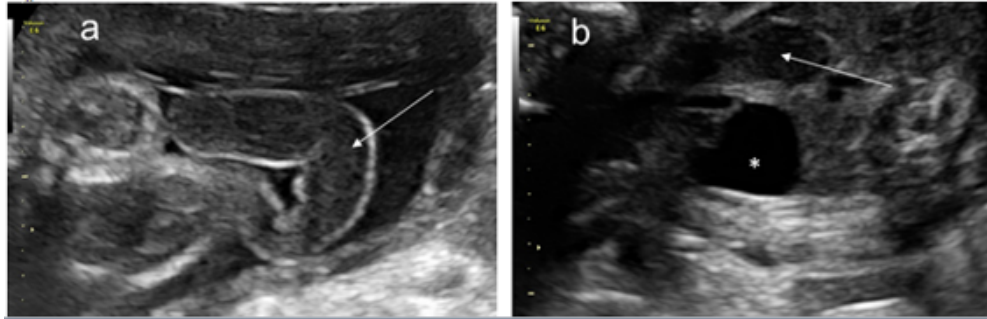


Figura 3. Feto de 30 semanas afecto de gastrosquisis. (a) Asa intestinal extraabdominal de 12-14 mm de diámetro máximo. Nótese que la pared intestinal se visualiza discretamente hiperecogénica. (b) Mismo feto, discreta dilatación de asa intestinal próxima a la zona del defecto y lateral a la vejiga (*).

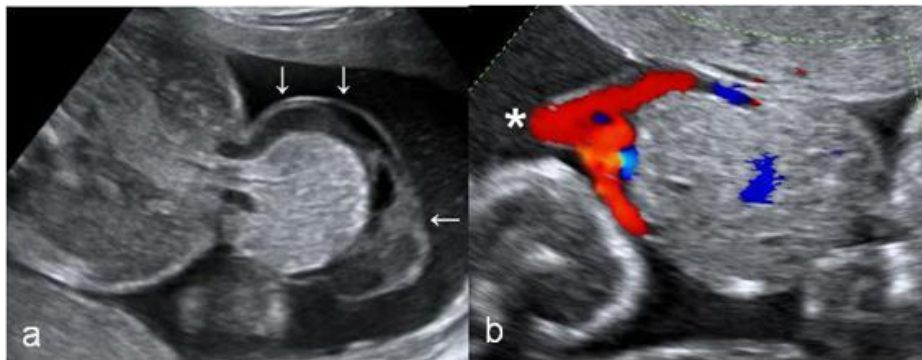


Figura 4. Feto afecto de onfaloceles. Exploración mediante escala de grises (a) y Doppler color (b). Se identifica un defecto a nivel de la pared abdominal por el que protruyen asas e hígado. El defecto está cubierto por membrana (—). La inserción del cordón está en el ápex del defecto (←). El Doppler color nos ayudará a identificar la inserción umbilical (*) en el ápex.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore K PT: Embriología Clínica, 1998, Vol II.
2. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE: The incidence of gastroschisis: research urgently needs resources. *Bmj* 332:423, 2006.
3. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, et al: A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 50:44, 1994.
4. Hume RF, Jr., Martin LS, Bottoms SF, et al: Vascular disruption birth defects and history of prenatal cocaine exposure: a case control study. *Fetal Diagn Ther* 12:292, 1997.
5. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA: Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Epidemiology* 14:349, 2003
6. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, et al: Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A* 143:660, 2007.
7. David AL, Tan A, Curry J: Gastroschisis: sonographic diagnosis, associations, management and outcome. *Prenat Diagn* 28:633, 2008.
8. Siemer J, Hilbert A, Hart N, Hoopmann M, Schenider U, Girschick G, Muller A, Schild RL. Specific weight formula for fetuses with abdominal wall defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31: 397-400, 2008.
9. Huh NG, Hirose S, Goldstein RB: Prenatal intraabdominal bowel dilation is associated with postnatal gastrointestinal complications in fetuses with gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* 202:396 e1.
10. Aina-Mumuney AJ, Fischer AC, Blakemore KJ, et al: A dilated fetal stomach predicts a complicated postnatal course in cases of prenatally diagnosed gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* 190:1326, 2004.
11. Nick AM, Bruner JP, Moses R, et al: Second-trimester intra-abdominal bowel dilation in fetuses with gastroschisis predicts neonatal bowel atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28:821, 2006.
12. Japaraj RP, Hockey R, Chan FY: Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:329, 2003.
13. Tower C, Ong SS, Ewer AK, et al: Prognosis in isolated gastroschisis with bowel dilatation: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F268, 2009
14. Kuleva M, Khen-Dunlop N, Dumez Y, et al: Is complex gastroschisis predictable by prenatal ultrasound? *Bjog* 119 (1):102-9, 2012.
15. Luton D, de Lagausie P, Guibourdenche J, et al: Effect of amnioinfusion on the outcome of prenatally diagnosed gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* 14:152, 1999
16. Midrio P, Stefanutti G, Mussap M, et al: Amnioexchange for fetuses with gastroschisis: is it effective? *J Pediatr Surg* 42:777, 2007.

17. Logghe HL, Mason GC, Thornton JG, et al: A randomized controlled trial of elective preterm delivery of fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 40:1726, 2005.
18. Segel SY, Marder SJ, Parry S, et al: Fetal abdominal wall defects and mode of delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 98:867, 2001.
19. Barisic I, Clementi M, Hausler M, et al: Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:309, 2001.
20. Mann S, Blinman TA, Douglas Wilson R: Prenatal and postnatal management of omphalocele. *Prenat Diagn* 28:626, 2008.
21. Boyd PA, Bhattacharjee A, Gould S, et al: Outcome of prenatally diagnosed anterior abdominal wall defects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 78:F209, 1998.
22. Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al: Risk factors in congenital abdominal wall defects (omphalocele and gastroschisis): a study in a series of 265,858 consecutive births. *Ann Genet* 44:201, 2001.
23. Cohen-Overbeek TE, Tong WH, Hatzmann TR, et al: Omphalocele: comparison of outcome following prenatal or postnatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36:687.

25

PATOLOGÍA QUIRÚRGICA UROLÓGICA

25.OBSTRUCCIÓN URINARIA BAJA (LUTO)

Narcís Masoller, Virginia Borobio, Josep M.^a Martínez

DEFINICIÓN

Consiste en la dilatación de la vejiga de la orina y de las vías urinarias altas debida a una obstrucción del tracto urinario bajo, a nivel de la uretra o del cuello vesical. Es ampliamente utilizado el acrónimo LUTO (del inglés: *low urinary tract obstruction*). Afecta alrededor de 1:5000 recién nacidos vivos, siendo en el 90 % de los casos niños varones¹.

ETIOLOGÍA

La obstrucción urinaria baja puede ser debida a diferentes causas. La más frecuente es la presencia de valvas de uretra posterior, ya sean completas o incompletas, que supone cerca del 70-80 % de los casos. La segunda causa más frecuente corresponde a la atresia uretral, especialmente prevalente en los casos diagnosticados muy precozmente (11-14 semanas) y en niñas. Finalmente, la tercera patología obstructiva a considerar es el ureterocele obstructivo¹⁻⁴.

En ocasiones, la dilatación de la vejiga y de las vías superiores no es de origen obstructivo, ocurriendo con más frecuencia en niñas. En estos casos, las principales causas son: neuropatía vesical, atrofia espinal, síndrome del abdomen en ciruela (síndrome Prune Belly), síndrome de megacistis-microcolon-hipoperistaltismo

intestinal. También se asocia a cromosomopatías y síndromes genéticos.

DIAGNÓSTICO

Los principales signos ecográficos diagnósticos son¹⁻⁴:

- 1.Megavejiga. (Figura 1)
- 2.Dilatación de la uretra posterior, que supone el signo de la cerradura. (Figura 2)
- 3.Ureterohidronefrosis progresiva. (Figura 3)
- 4.Riñones de aspecto displásico, hiperecogénicos y con quistes corticales.
- 5.Reducción del líquido amniótico, incluso anhidramnios.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Ante la evidencia de una megavejiga, se deberá realizar el siguiente estudio¹⁻⁴:

1. Cariotipo/Array-CGH.
2. Ecografía morfológica detallada, incluyendo ecocardiografía.
3. Estudio de la función renal, basado principalmente en el estudio ecográfico, y en casos seleccionados en estudio de la orina fetal por vesicocentesis o sangre fetal mediante cordocentesis. Se debe considerar especialmente como valoración previa a la cirugía fetal cuando esta se plantee.
4. Estimación de la lesión renal.
5. Control evolutivo.

ESTIMACIÓN DE LA GRAVEDAD

1. Signos ecográficos¹⁻⁴.

- a. Anhidramnios en ausencia de ruptura prematura de membranas a partir de la semana 16. Signo de fallo de la función renal.
- b. Apariencia ecográfica de displasia renal (quistes corticales periféricos, parénquima hiperecogénico o adelgazado).
- c. Dilatación pielocalicial severa (pelvis renal de más de 10 mm).
- d. Dilatación ureteral.
- e. Megavejiga.
- f. Dilatación progresiva de la uretra posterior (signo de la cerradura).

2. Análisis de la orina fetal obtenida por vesicocentesis o punción de la pelvis renal⁵.

- a. Considerar los diferentes componentes (electrolitos y proteínas) en relación con la edad gestacional. Antes de la semana 20, la evaluación se ve dificultada porque la orina es casi isotónica con el plasma y la función tubular es inmadura. Aun así, estudios recientes demuestran que el urianálisis fetal entre las 13-23 semanas puede distinguir los fetos que se beneficiarían de una terapia fetal intraútero¹¹.
- b. Estudio seriado de la tendencia de los componentes de la orina fetal, obtenida mediante 3 punciones a intervalos de 48-72 horas. La orina de los fetos con afectación renal es más hipertónica y con mayor concentración de proteínas que los fetos controles o con patología obstructiva pero buen resultado posnatal. Este aumento de concentración de electrolitos y β 2-microglobulina indica una reabsorción tubular disminuida. (Tabla I)

3. En los casos en los que sea factible por edad gestacional, puede ser recomendable analizar la concentración de β 2-microglobulina en sangre fetal obtenida por cordocentesis. Esta proteína es indicativa de la función glomerular. Valores superiores a 4.9-5.6 mg/l son predictivos de mala función renal⁵.

El análisis bioquímico en sangre u orina fetal parecen tener un similar valor pronóstico en la valoración de la función renal de los fetos con LUTO¹².

HISTORIA NATURAL. OPCIONES DE MANEJO PRENATAL

La evolución espontánea suele ser de afectación progresiva de todo el sistema urinario, con dilatación significativa (megavejiga, hidronefrosis), alteración del parénquima renal y reducción de la cantidad de líquido amniótico. La presencia de oligo/anhydramnios precozmente en la gestación supone casi invariablemente el desarrollo de una hipoplasia pulmonar. El resultado neonatal es pobre, ya que prácticamente en todos los casos de enfermedad severa y precoz se producirá insuficiencia pulmonar, insuficiencia renal y muerte^{1,6}. En casos de LUTO incompletos, en los que se mantiene la cantidad de líquido amniótico, aún persiste un riesgo de hasta el 25-30 % de insuficiencia renal severa durante los primeros años de vida^{1,6}.

Debido a este pronóstico tan pobre con la conducta expectante en los casos de inicio a edad gestacional precoz, con anhydramnios y signos de displasia renal progresiva, se debe ofrecer a los padres la posibilidad de considerar por un lado la opción de interrupción de la gestación, y por otro la posibilidad de intentar un tratamiento intrauterino.

TERAPIA INTRAUTERINA

El tratamiento de los fetos afectados de uropatía obstructiva constituye uno de los mayores retos de la terapia fetal hoy en día. El diagnóstico diferencial y la evaluación de la función renal fetal son factores claves a tener en cuenta antes de plantear cualquier tratamiento a los padres. El pronóstico, de momento, sigue siendo muy reservado, pese a los esfuerzos en definir los candidatos óptimos para tratamiento⁷. Ello se debe a la variabilidad de afectación fetal de las diferentes entidades nosológicas y a las limitaciones terapéuticas actuales. La derivación de la orina desde la vejiga fetal a la cavidad amniótica (*shunt* vesicoamniótico) se ha utilizado en los últimos 30 años con resultados pobres-moderados. Recientemente se ha introducido el uso de endoscopia tanto para la evaluación como para el posible tratamiento de fetos con uropatía obstructiva. El rol que este enfoque tendrá en el manejo de esta patología está por determinar.

El objetivo del tratamiento es la descompresión de la vejiga para prevenir el deterioro renal progresivo, corregir las consecuencias del oligo/anhydramnios, prevenir la hipoplasia pulmonar y los problemas derivados de la distensión abdominal^{7,8}.

OPCIONES DE TERAPIA INTRAUTERINA

a. Drenaje vesicoamniótico. Limitación: necesidad de reinserción por el desplazamiento ocasionado por el crecimiento fetal. Resultados: fracaso-40 %; supervivencia global <30 %⁸.

b. Ablación de las valvas de uretra posterior con láser mediante fetoscopia. La principal ventaja frente al drenaje es que no precisa sucesivas intervenciones y que se trata de una técnica curativa *per se*, que supone la aplicación de una sola intervención definitiva en el periodo perinatal. (Figuras 4 y 5)

Desde el 2006 hemos tratado mediante ablación láser a 20 fetos, de los cuales 9 acabaron en una interrupción voluntaria de la gestación. De los 11 restantes, la supervivencia ha sido del 100 % con función respiratoria normal en todos los casos, 8 de ellos mantiene una función renal correcta, mientras que 3 niños han desarrollado una insuficiencia renal severa y están a la espera de trasplante renal⁹.

c. Ureterocele obstructivo: evacuación mediante punción ecoguiada. Ablación con láser por fetoscopia¹⁰.

INDICACIONES Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Anomalía aislada.
- Oligoamnios.
- Función renal conservada, evaluada por ecografía y preferiblemente en combinación con análisis de la orina o sangre fetal.
- Inmadurez pulmonar.

¿CUÁNDO REALIZAR LA TERAPIA INTRAUTERINA?

Cuanto antes mejor.

- Antes de la alteración de la función renal: demasiado pronto.
- Después de la alteración: demasiado tarde.
- En caso de madurez pulmonar comprobada, finalizar la gestación y corrección posnatal.

PUNTOS CLAVE

La presencia de una megavejiga es sugestiva de una obstrucción urinaria baja y requiere derivación a un centro con experiencia en

cirugía fetal para valoración de conducta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD. Fetal Megacystis: a systematic review. *J Pediatr Urol* 2017;13(1):7-15.
2. Wu S, Johnson MP. Fetal lower urinary tract obstruction. *Clin Perinatol*. 2009;36:377-390.
3. Lissauer D, Morris RK, Kilby MD. Fetal lower urinary tract obstruction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12:464-470.
4. Clayton DB, Brock JW. Lower urinary tract obstruction in the fetus and neonate. *Clin Perinatol*. 2014;41):643-659.
5. Nicolini U, Spelzini F. Invasive assessment of fetal renal abnormalities: urinalysis, fetal blood sampling and biopsy. *Prenat Diagn* 2001; 21: 964-969.
6. Morris RK, Kilby MD. Long-term renal and neurodevelopmental outcome in infants with LUTO, with and without fetal intervention. *Early Hum Dev*. 2011;87:607-610.
7. Farrugia MK, Braun MC, Peters CA, Ruano R, Herndon CD. Report on the Society for Fetal Urology panel discussion on the selection criteria and intervention for fetal bladder outlet obstruction. *J Pediatr Urol* 2017;13(4):345-351.
8. Nassr AA, Shazly SAM, Abdelmagied AM, Araujo Junior E, Tonni G, Kilby MD, Ruano R. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an update systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(6):696-703.
9. Martínez JM, Masoller N, Devliger R, Passchyn E, Gómez O, Rodo J, Deprest JA, Gratacós E. Laser ablation of posterior urethral valves by fetal cystoscopy. *Fetal Diagn Ther* 2015;37(4):267-273.
10. Quintero RA, Homsy Y, Bornick PW, Allen M, Johnson PK. In-utero treatment of fetal bladder-outlet obstruction by a ureterocele. *Lancet* 2001; 357: 1947-1948.
11. Abdennadher W, Chalouhi G, Dreux S, Rosenblatt J, Favres R, Guimiot F, Salomon J, Oury JF, Ville Y, Muller F. Fetal urine biochemistry at 13-23 weeks of gestation in lower urinary tract obstruction: criteria for in-utero treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 306-311.
12. Spaggiari E, Stirnemann J, Benedetti S, Dreux S, Salomon LJ, Oury J, Ville Y, Muller F. Comparison of biochemistry analysis in fetal serum and fetal urine in the prediction of postnatal renal outcome in low urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:9.

TABLA 1. Valores de referencia de concentración de electrolitos y proteínas en la orina fetal

<i>Componente</i>	<i>Normal</i>	<i>Anormal</i>
Sodio (mEq/L)	75 – 100	>100
Cloro (mEq/L)	<90	>90
Calcio (mEq/L)	<8	>8
Osmolaridad (mEq/L)	<210	>210
B2-microglobulina (mg/L)	<2	>2
Proteínas (mg/dL)	<20	>20



Figura 1. Megavejiga en un feto de 14 semanas de gestación, que se corresponde con una atresia uretral



Figura 2. *Obstrucción del tracto urinario inferior. Megavejiga con signo de la cerradura. Sospecha de valvas de uretra posterior en un feto varón.*



Figura 3. *Obstrucción del tracto urinario inferior. Ureterohidronefrosis progresiva.*

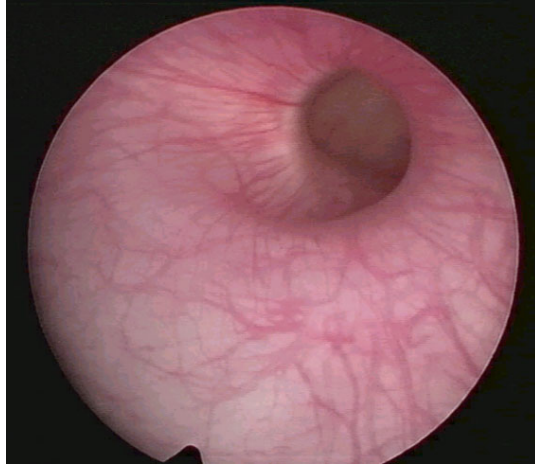


Figura 4. Patología obstructiva de tracto urinario inferior. Cistoscopia. Confirmación de la dilatación de la uretra posterior.

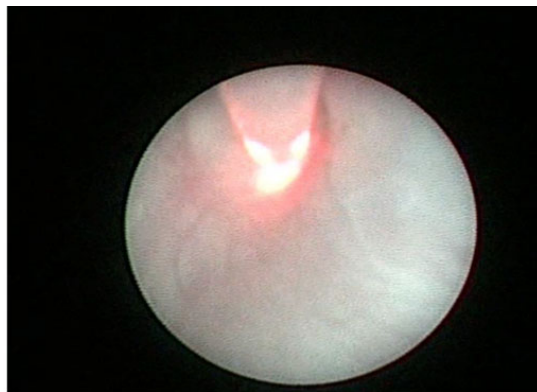


Figura 5. Patología obstructiva del tracto urinario inferior. Cistoscopia. Ablación con láser del tejido anómalo de las valvas uretrales.

26

TERAPIA PRENATAL DE LA ESPINA BÍFIDA

26. TERAPIA PRENATAL DE LA ESPINA BÍFIDA

Elisenda Eixarch, Elena Monterde, Josep Maria Martinez-Crespo, Eduard Gratacós

1. INTRODUCCIÓN

Los defectos del tubo neural (DTN) son las anomalías del sistema nervioso central ocasionadas por el fallo en el cierre del tubo neural y se estima que su prevalencia es de alrededor de 0.5-2:1000 embarazos. Dentro de los DTN nos podemos encontrar con defectos cerrados, en los que el tejido del sistema nervioso central no está en contacto con el líquido y que se conocen como espina bífida oculta; y con defectos abiertos, en los que sí existe un contacto de dicho tejido con el líquido amniótico y se denominan como espina bífida abierta. La importancia de esta diferenciación radica en que en la espina bífida abierta existe una exposición continua del tejido medular al líquido amniótico produciendo una lesión progresiva de este tejido, que se suma a la lesión primaria de la malformación, empeorando los resultados neurológicos de estos niños; es el llamado "second hit". Además, los defectos abiertos también se asocian con gran frecuencia a la presencia de ventriculomegalia secundaria a la obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo por el desplazamiento caudal del vermis cerebeloso, también llamada malformación de Arnold Chiari II. La realización de la terapia fetal tiene como objetivo reducir el daño sobreañadido que pueden producir tanto la exposición del tejido neural al líquido amniótico como la presencia de ventriculomegalia. Dentro de la espina bífida abierta nos encontramos con el meningocele, en el que solo protruyen meninges; el mielomeningocele, en el que protruyen meninges y tejido neural; y el mieloceles, en el que la médula está expuesta en continuidad con la piel. De las tres entidades, el mielomeningocele (MMC) es el más frecuente y es la principal indicación de terapia fetal.

2. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN ECOGRAFICA DE LA LESIÓN

El diagnóstico del MMC es ecográfico con una tasa de detección en la ecografía morfológica de cribado de la semana 20-22 cercana al 100 %. Los signos ecográficos que hacen sospechar la presencia de un MMC son la evidencia de la depresión de los huesos frontales, o “lemon sign”, y la presencia de un cerebelo de morfología curvada junto con la obliteración de la cisterna magna, o “banana sign” (Figura 1). Este último corresponde a la malformación de Arnold Chiari II, ocasionada por la pérdida de líquido cefalorraquídeo y el descenso del cerebelo hacia el foramen magnum; tiene una sensibilidad del 99 %.

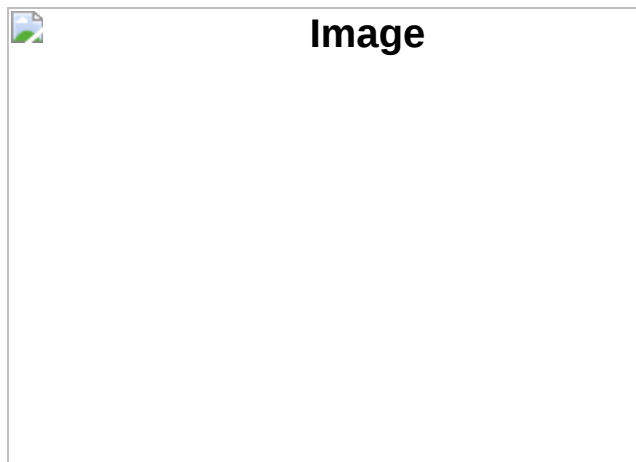


Figura 1. Signos intracraneales asociados a espina bífida abierta Marcadores indirectos de defecto de tubo neural. Corte axial. Chirari II: Depresión de los frontales (doble punta de flecha) “lemon sign”, morfología alargada de tálamos (*) y deformación del cerebelo y colapso de la fosa posterior “banana sign” (círculo).

Sin embargo, a pesar de la elevada sensibilidad de estos signos indirectos, el diagnóstico definitivo del mielomeningocele, se debe establecer por la identificación directa del defecto a partir del primer trimestre mediante la evaluación detallada de los 3 cortes de la columna vertebral, sagital, coronal y axial (Figura 2). En el corte sagital se aprecia la pérdida del paralelismo que forman las dos líneas correspondientes a los cuerpos vertebrales y los procesos laterales, la presencia del quiste correspondiente al tejido herniado y la ausencia de piel (Fig. 16-13). En el corte coronal se evidencia la disociación en huso de las líneas correspondientes a los procesos

laterales (Fig. 16-14) y en los cortes transversales de las vértebras se aprecia la falta del cierre de los arcos vertebrales y la protrusión del contenido (Fig. 16-15).

Una vez diagnosticado el MMC debemos, en primer lugar, hacer una evaluación detallada de los niveles vertebrales afectados, ya que el nivel donde se inicia la lesión condicionará el pronóstico funcional de la misma. Conocer el número de vertebrales afectadas también es de utilidad para poder hacer una aproximación a la extensión de la lesión y a la posible complejidad de su reparación. Además, se debe realizar una neurosonografía detallada para descartar anomalías en el desarrollo cerebral (anomalías del cuerpo calloso o del desarrollo cortical) así como para evaluar el grado de dilatación ventricular. Asimismo se deben descartar las anomalías de otros sistemas y recomendar la realización de estudios genéticos.

El MMC está asociado a diferentes grados de discapacidad motora y cognitiva determinado por la evolución y posibles complicaciones que hayan ido apareciendo durante la gestación y después del nacimiento. Uno de los factores prenatales predictivos más relevantes del pronóstico a nivel motor es el nivel anatómico superior del defecto, a pesar de que no se corresponde siempre con el nivel funcional. También se ha sugerido que la presencia de hidrocefalia o el grado de herniación del cerebelo pueden ser factores pronósticos de la funcionalidad posterior. A nivel posnatal, uno de los factores que condiciona el manejo es la presencia de hidrocefalia que precise de derivación ventriculoperitoneal, que es necesario en el 100 % en las lesiones torácicas, del 85-90 % en las lumbares y alrededor del 70 % en las sacras.

3. TERAPIA PRENATAL

Como hemos comentado previamente, la terapia prenatal tiene como objetivo reducir el daño sobreañadido que pueden producir tanto la exposición del tejido neural al líquido amniótico como la presencia de ventriculomegalia.

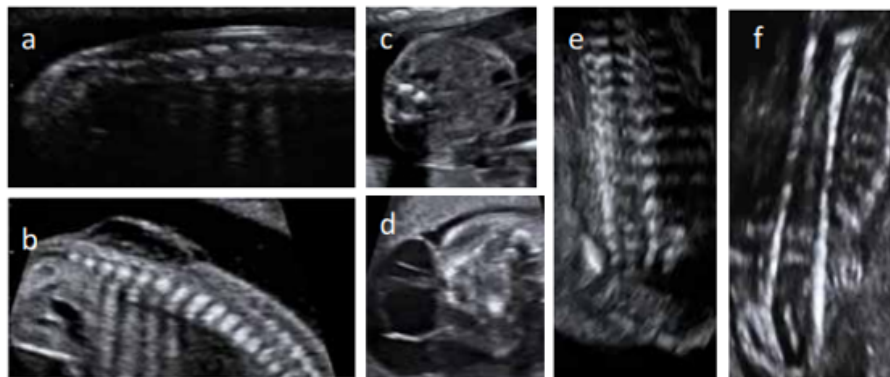


Figura 2. Evaluación ecográfica del mielomeningocele A nivel del corte sagital se evidencia la presencia del quiste correspondiente al tejido herniado y la ausencia de piel (b), que no se evidencia en condiciones normales (a). En el corte axial podemos identificar la falta del cierre de los arcos vertebrales y la protrusión del contenido (d) que no se observa en condiciones normales (c). En el corte coronal se evidencia la disociación en huso de las líneas correspondientes a los procesos laterales (f) que en condiciones normales se disponen de forma paralela (e).

Sin embargo, la realización de terapia prenatal implica un aumento de las complicaciones de la gestacional, principalmente de la prematuridad y las complicaciones maternas. Dentro de la terapia prenatal disponemos de dos aproximaciones, la cirugía abierta y la fetoscópica, que pasaremos a detallar a continuación.

Cirugía fetal abierta

En el año 2011 se publicaron los resultados del estudio randomizado Management Myelomeningocele Study (MOMS) en los que se demostró que la reparación quirúrgica del mielomeningocele entre las 19-25 semanas obtenía mejores resultados que la cirugía clásica postnatal. Se demostraron las ventajas significativas de la cirugía fetal frente a la cirugía postnatal en cuanto a la necesidad de drenaje (40 % vs. 82%) y la ausencia de herniación del cerebelo (36 % vs. 4 %). El análisis de los resultados a los 30 meses de vida ha demostrado que la reparación prenatal mejora la función motora con una mejoría funcional de 2 niveles o mas (26.4% vs.11.4%) y con una tasa superior de deambulación (45% vs. 24%) sin cambios a nivel del desarrollo cognitivo. Sin embargo, la realización de esta cirugía está asociada a complicaciones de la gestación con una mayor tasa de parto prematuro por debajo de las 34 semanas (46%

vs 5%), así como complicaciones maternas relacionadas con la cirugía (sangrado que requiere transfusión o dehiscencia de la cicatriz).

Debemos tener en cuenta que no todos los casos de MMC son tributarios de realización de cirugía prenatal. En la Tabla 1 se recogen los criterios de inclusión y exclusión utilizados para el estudio MOMS y que deben servir como guía para valorar si una paciente es candidata o no a cirugía prenatal. Además, la valoración de estos casos debe ser multidisciplinar con participación de los radiólogos, neonatólogos, neurocirujanos y anestelistas que permitirán una valoración integral de todos los aspectos claves para la cirugía abierta.

Aspectos técnicos de la cirugía fetal abierta

a) Evaluación prequirúrgica: Incluye una exploración ecográfica y una resonancia magnética con el objetivo de evaluar el nivel y la extensión de la lesión, presencia de raíces nerviosas en el saco y de la localización de la medula anclada, así como la presencia de ventriculomegalia, severidad de la herniación del cerebelo y la presencia de anomalías asociadas a nivel de SNC. La evaluación ecográfica previa también está dirigida a definir el punto de entrada que dependerá por la posición fetal y la localización de la placenta. Finalmente, si no se dispone, se debe realizar estudio genético para excluir anomalías cromosómicas asociadas.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de terapia fetal del mielomeningocele (MMC) del estudio MOMS

Criterios de inclusión Nivel del mielomeningocele entre T1 y S1 Herniación del cerebelo (Chiari II) confirmado por ecografía y Resonancia Magnética Edad materna ≥ 18 años Edad gestacional entre 19.0 y 25.6 semanas, estimada por ecografía. Cariotipo normal
Criterios de exclusión Gestación múltiple Diabetes pregestacional insulínica dependiente Anomalías asociadas no relacionadas con el MMC Cifosis fetal ≥ 30 grados Portadora de cerclaje o antecedente de insuficiencia cervical Longitud cervical < 20 mm Antecedente de parto prematuro (< 37 semanas) Placenta previa o desprendimiento placentario Isoinmunización Rh o historia de trombocitopenia alóinmune Obesidad materna (IMC ≥ 35) Serología positiva HIV, Hepatitis B, Hepatitis C Malformación uterina o miomas grandes o múltiples Histerotomía previa (individualizar según tipo de cirugía previa) Patología materna importante Hipertensión o riesgo de preeclampsia Situación psicosocial comprometida Falta de apoyo familiar

b) Medicación: Esta cirugía se realiza bajo anestesia general y anestesia epidural con el objetivo de relajar el útero convenientemente, mantener la presión arterial media materna en niveles adecuados para la conservación de la perfusión uteroplacentaria y reducir al mínimo las complicaciones de edema pulmonar. Muchos de los agentes anestésicos administrados a la madre atraviesan la placenta y también proporcionan analgesia fetal. Sin embargo, es aconsejable administrar anestesia fetal adicional con una combinación de fentanilo, rocuronio y atropina administrada subcutáneamente. La presencia de dinámica uterina tras la realización de una cirugía abierta se da prácticamente en

todos los casos, por lo que la administración de tocolisis es una parte importante del tratamiento. Como tratamiento tocolítico se debe administrar tocolisis endovenosa durante y tras la cirugía y se puede administrar tocolisis complementaria con una dosis de indometacina antes de la cirugía o de nifedipino que se puede mantener durante los tres días postquirúrgico. Finalmente, se debe realizar profilaxis antibiótica por vía intravenosa.

c) Técnica quirúrgica: Se realiza la laparotomía por una incisión cutánea de Pfannenstiel y se exterioriza el útero. Mediante ecografía se confirma el punto de entrada y se procede a realizar la histerotomía realizando una incisión sobre miometrio de 1 cm con a través de la cual se realiza una histerotomía de unos 6-8 cm con sutura automática con grapas. Si es necesario, se puede modificar la posición del feto antes de la histerotomía de forma manual para colocar el dorso fetal a nivel de la incisión. La reparación del defecto se hace de forma conjunta con el equipo de neurocirugía y no difiere de la técnica utilizada en la cirugía posnatal. En un primer paso se diseca el tejido neural del tejido circundante permitiendo que este vuelva al canal medular, se procede al cierre de la duramadre o la colocación de un parche en el caso de que no quede suficiente tejido y finalmente a la liberación de la piel para su posterior cierre. Una vez realizada la cirugía sobre el feto, se recoloca dentro de la cavidad uterina y se procede al cierre del miometrio en dos planos. Antes del cierre completo, se procede a la reposición del líquido intrauterino hasta conseguir una columna máxima dentro de la normalidad mediante la infusión del líquido amniótico almacenado o solución de cristaloides con antibiótico.

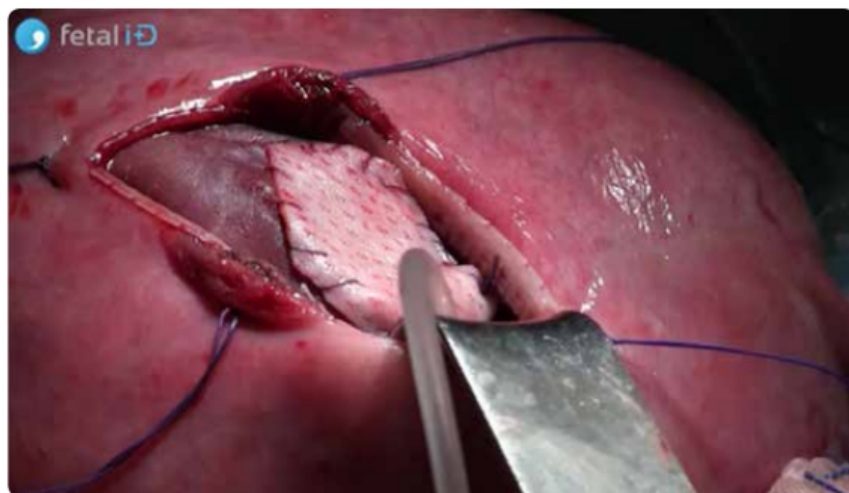


Figura 3. Imágenes de cirugía fetal abierta para reparación espina bífida a) Laparotomía con útero exteriorizado en el que se muestra la histerotomía realizada con sutura mecánica, que incluye las membranas de la bolsa amniótica visualizándose el líquido amniótico; b) Se observa la parte fetal del DTN en la zona de la histerotomía. Cierre por

capas del defecto; c) Aposición de un parche para el cierre cutáneo en un caso con un gran defecto en la piel.

Cirugía fetal fetoscópica

A pesar de la mejora de los resultados posnatales, la cirugía abierta es una cirugía muy agresiva con una tasa de complicaciones maternas nada despreciables. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado técnicas quirúrgicas basadas en la reparación mediante fetoscopia.

Las primeras técnicas desarrolladas tenían una aproximación percutánea, es decir con introducción de 3 o más trocares a través de la piel sin la necesidad de exteriorizar el útero, reduciendo así la agresividad del procedimiento. A pesar de ser una cirugía técnicamente complicada, se conseguía la reparación en la mayoría de los casos y la tasa de colocación de drenaje era del 40-45% similar a la obtenida con la cirugía abierta. Sin embargo, en un 30% de los casos se necesita una segunda cirugía en periodo posnatal para reparar dehiscencias de la cicatriz, situación solo presente en el 2% de los casos de cirugía abierta. Además, los resultados respecto a las complicaciones no mejoraron los obtenidos con la cirugía abierta, con una mayor tasa de rotura prematura de membranas (80% frente al 40% en la cirugía abierta) y una tasa de parto por debajo de las 30 semanas del 10%, similar al obtenido con la cirugía abierta. Con el objetivo de mejorar estos resultados, se ha propuesto una nueva técnica de cirugía fetoscópica que precisa de la realización de laparotomía y exposición del útero para la posterior colocación de los trocares directamente sobre miometrio. Esta técnica, descrita por el grupo de Texas, utiliza dos puertos de entrada de 4 mm y obtiene resultados muy esperanzadores en el grupo de casos operados hasta ahora. En cuanto a resultados fetales, la técnica fetoscópica consigue una tasa de colocación de drenaje inferior que la obtenida con la cirugía abierta (20% frente al 40%) sin precisar en ningún caso cirugía posnatal. Pero lo más relevante es la reducción de las complicaciones obstétricas, con una menor tasa de rotura prematura de membranas (10% frente al 40% en la cirugía abierta) y una reducción del parto prematuro, con una

edad gestacional media al parto de 38 semanas frente las 34 de la cirugía abierta y sin presentar ningún parto por debajo de las 30 semanas. Estos resultados son prometedores, sin embargo solo corresponden a una serie de 10 casos realizados tras la estandarización de la técnica por lo que deben ser evaluados en un mayor número de casos para comprobar los beneficios.

Aspectos técnicos de la cirugía fetal abierta

Al igual que con la técnica abierta, estos casos se deben evaluar de forma multidisciplinar con participación de los radiólogos, neonatólogos, neurocirujanos y anestesiólogos. También los aspectos relacionados con la evaluación prequirúrgica así como la medicación necesaria no difieren de los comentados con la técnica abierta. En cuanto a la técnica quirúrgica, una vez expuesto el útero se procede a la colocación de uno de los trocares, extracción de parte del líquido amniótico e insuflación de CO₂ humidificado. La reparación del defecto se hace de forma similar que en la cirugía abierta con disección del tejido neural y cierre de piel y duramadre en una sola capa. En el caso de que no haya suficiente piel se pueden realizar incisiones en ambos laterales para liberar tensión. Una vez realizada la cirugía, se extrae el gas introducido, se repone del líquido intrauterino hasta conseguir una columna máxima dentro de la normalidad y se cierran los puntos de entrada de los trocares con puntos sueltos.

En conclusión, teniendo en cuenta los resultados finales del estudio MOMS que demuestran la clara mejoría de la función motora y la reducción de la necesidad de drenaje así como los nuevos datos aportados por las técnicas fetoscópicas, debemos considerar que la terapia fetal debe ofrecerse a los padres como opción más junto con la cirugía postnatal o interrupción de la gestación. La decisión de la técnica a escoger debe hacerse en función de las posibilidades, si bien parece que una vez dispongamos de más datos y se resuelvan ciertos aspectos técnicos la cirugía fetoscópica obtendrá resultados comparables a los de la cirugía abierta con menor morbilidad maternal y neonatal. Finalmente, es muy importante considerar que la cirugía fetal debe

reservarse a los pocos centros dotados de la infraestructura y de especialistas con experiencia que garantice los mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW III, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364: 993–1004.
2. Coleman BG, Langer JE, Horii SC. The diagnostic features of spina bifida: The role of ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 2015; 37: 179–196.
3. Copp AJ, Greene N. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol* 2013; 12: 799–810.
4. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nature Reviews Disease Primers*. doi. org/10.1038/nrdp.2015.7.
5. Tulipan N, Wellons III John C, Thom EA, Gupta N et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 16:613–620.
6. Farmer DL, Thom EA, Brock III JW, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Gupta N, Adzick NS, for the MOMS Investigators, The Management of Myelomeningocele Study: Full cohort 30 month pediatric outcomes, *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Dec 12.
7. Joyeux L, Engels AC, Russo FM, Jimenez J, Van Mieghem T, De Coppi P, Van Calenbergh F, Deprest J. Fetoscopic versus Open Repair for Spina Bifida Aperta: A Systematic Review of Outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(3):161-71. doi: 10.1159/000443498. Epub 2016 Feb 23.
8. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO et al. Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair: Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique. *Obstet Gynecol*. 2017 Apr;129(4):734-743.

BIBLIOGRAFÍA

Notas

[← 1]

1 Committee on Obstetric Practice. Committee on Practice Bulletins. Obstetrics Clinical The American College of Obstetricians and Gynecologist. Guidance for Integration of the Findings of The ARRIVE Trial: Labor Induction Versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. 2018.

<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2018/08/clinical-guidance-for-integration-of-the-findings-of-the-arrive-trial>

[← 2]

2 Middleton P, Shepherd E, Morris J, et al. Induction of labour at or beyond 37 weeks'gestation. Cochrane Database Syst Rev 2020; 7:CD004945.

[← 3]

3 Voutsos L. Prophylactic induction. Am J Obstet Gynecol 2020; 222:290.

[← 4]

4 Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, et al. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2014; 186:665.

[← 5]

5 Chen HY, Grobman WA, Blackwell SC, Chauhan SP. Neonatal and Maternal Adverse Outcomes Among Low-Risk Parous Women at 39-41 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2019; 134:288.

[← 6]

6 Grobman WA, Caughey AB. Elective induction of labor at 39 weeks compared with expectant management: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:304.

[← 7]

7 Elective induction of labor: Safety and harms. AHRQ comparative effectiveness reviews, 2009. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sire.ub.edu/books/NBK45288/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sire/ub.edu/books/NBK45288/) (Accessed on May 30, 2017).

[← 8]

8 Saccone G, Della Corte L, Maruotti GM, et al. Induction of labor at full-term in pregnant women with uncomplicated singleton pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98:958.

[← 9]

9 Fonseca MJ, Santos F, Afreixo V, et al. Does induction of labor at term increase the risk of cesarean section in advanced maternal age? A systematic review and meta-analysis. *EurJ Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 253:213.

[← 10]

10 Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. N Engl J Med 2018; 379:513.

[← 11]

11 Practice Advisory: Clinical guidance for integration of the findings of The ARRIVE Trial: Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Clinical-guidance-for-integration-of-the-findings-of-The-ARRIVE-Trial> (Accessed on August 09, 2018).

[← 12]

12 Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement on Elective Induction of Labor in Low-Risk Nulliparous Women at Term: the ARRIVE Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: B2.

[← 13]

13 Parikh LI, Reddy UM, Männistö T, et al. Neonatal outcomes in early term birth. Am J Obstet Gynecol 2014; 211:265.e1.

[← 14]

14 Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. Clin Obstet Gynecol 2006; 49:573.

[← 15]

15 Hatfield AS, Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2007; 197:186.

[← 16]

16 Tanir HM, Sener T, Yildiz Z. Digital and transvaginal ultrasound cervical assessment for prediction of successful labor induction. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100:52.

[← 17]

17 ACOG Committee on Practice Bulletins -- Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol 2009; 114:386.

[← 18]

18 Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. Clin Obstet Gynecol 2006; 49:573.

[← 19]

19 Bakker JJ, van der Goes BY, Pel M, et al. Morning versus evening induction of labour for improving outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2:CD007707.

[← 20]

20 Gibson KS, Waters TP. Measures of success: Prediction of successful labor induction. Semin Perinatol 2015; 39:475.

[← 21]

21 Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol* 2009; 114:261.

[← 22]

22 Feghali M, Timofeev J, Huang CC, et al. Preterm induction of labor: predictors of vaginal delivery and labor curves. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:91.e1.

[← 23]

23 Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane Database Syst Rev 2014: CD003101.

[← 24]

24 [Kelly AJ](#), [Malik S](#), [Smith L](#), [Kavanagh J](#), [Thomas J](#). Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD003101.

[← 25]

25 Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2008 Jan 23;(1):CD006971.

[← 26]

26 Triglia MT, Palamara F, Lojacono A, Prefumo F, Frusca T. A randomized controlled trial of 24-hour vaginal dinoprostone pessary compared to gel for induction of labor in term pregnancies with a Bishop score < or = 4. [Acta Obstet Gynecol Scand.](#) 2010 May;89(5):651-7.

[← 27]

27 Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. N Engl J Med 2001;344:38-47.

[← 28]

28 [Elati A, Weeks AD](#). The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. BJOG. 2009 Oct;116 Suppl 1:61-9.

[← 29]

29 Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct.

[← 30]

30 Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt 1):374-83.

[← 31]

31 WHO GUIDELINES FOR THE USE OF MISOPROSTOL IN REPRODUCTIVE HEALTH. FIGO.5-11 FEBRUARY 2007, ITALY.

[← 32]

32 ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. ACOG Committee on Practice Bulletins -- Obstetrics. Obstet Gynecol. 2009 Aug;114(2 Pt 1):386-97. Review.

[← 33]

33 Mehrotra S, Singh U, Gupta HP. A prospective double blind study using oral versus vaginal misoprostol for labour induction. J Obstet Gynaecol. 2010;30(5):461-4.

[← 34]

34 Netta D, Visintainer P, Bayliss P. Does cervical membrane stripping increase maternal colonization of group B streptococcus? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 157:S221.

[← 35]

35 89. Kabiri D, Hants Y, Yarkoni TR, et al. Antepartum Membrane Stripping in GBS Carriers, Is It Safe? (The STRIP-G Study). PLoS One 2015; 10:e0145905.

[← 36]

36 Gilson GJ, Russell DJ, Izquierdo LA, et al. A prospective randomized evaluation of ahygroscopic cervical dilator, Dilapan, in the preinduction ripening of patients undergoing induction of labor. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:145.

[← 37]

37 Saad AF, Villarreal J, Eid J, et al. A randomized controlled trial of Dilapan-S vs Foleyballoon for preinduction cervical ripening (DILAFOL trial). *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:275.e1.

[← 38]

38 Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD003392.

[← 39]

39 Omar NS, Tan PC, Sabir N, et al. Coitus to expedite the onset of labour: a randomised trial. BJOG 2013; 120:338.

[← 40]

40 Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD003099.

[← 41]

41 Smith CA, Crowther CA, Grant SJ. Acupuncture for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD002962.

[← 42]

42 Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Stan C, Irion O. Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD001233. Review.

[← 43]

43 Gelber S, Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. [Clin Obstet Gynecol](#). 2006 Sep;49(3):642-57.

[← 44]

44 [Prager M](#), [Eneroth-Grimfors E](#), [Edlund M](#), [Marions L](#). A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction. [BJOG](#). 2008 Oct;115(11):1443-50.

[← 45]

45 Henderson JJ, Pennell CE, Dickinson JE. Transcervical Foley catheter should be used in preference to intravaginal prostaglandins for induction of labor with an unfavorable cervix. Am J Obstet Gynecol. 2011 Jul;205(1):e19-20.

[← 46]

46 Cromi A, Ghezzi F, Agosti M, Serati M, Uccella S, Arlant V, Bolis P. Is transcervical Foley catheter actually slower than prostaglandins in ripening the cervix? A randomized study. Am J Obstet Gynecol. 2011 Apr;204(4):338.e1-7.

[← 47]

47 [Fox NS](#), [Saltzman DH](#), [Roman AS](#), [Klauser CK](#), [Moshier E](#), [Rebarber A](#). Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. [BJOG](#). 2011 May;118(6):647-54. doi: 10.1111/j.1471- 528.2011.02905.x.

[← 48]

48 Sciscione AC, Muench M, Pollock M, Jenkins TM, Tildon-Burton J, Colmorgen GH. Transcervical Foley catheter for preinduction cervical ripening in an outpatient versus inpatient setting. Obstet Gynecol. 2001 Nov;98(5 Pt 1):751-6.

[← 49]

49 [Pennell CE](#), [Henderson JJ](#), [O'Neill MJ](#), [McChlery S](#), [Doherty DA](#), [Dickinson JE](#). Induction of labour in nulliparous women with an unfavourable cervix: a randomised controlled trial comparing double and single balloon catheters and PGE2 gel. [BJOG](#). 2009 Oct;116(11):1443-52.

[← 50]

50 Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. Obstet Gynecol 2020; 135:e51.

[← 51]

51 Alfirevic Z, Gyte GM, Nogueira Pileggi V, et al. Home versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2020; 8:CD007372.

[← 52]

52.Dong S, Khan M, Hashimi F, et al. Inpatient versus outpatient induction of labour: asystematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 2020; 20:382.

[← 53]

53.Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2001; :CD003250.

[← 54]

54. Macones GA, Cahill A, Stamilio DM, Odibo AO. The efficacy of early amniotomy in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:403.e1.

[← 55]

55. Selo-Ojeme DO, Pisal P, Lawal O, et al. A randomised controlled trial of amniotomy and immediate oxytocin infusion versus amniotomy and delayed oxytocin infusion for induction of labour at term. Arch Gynecol Obstet 2009; 279:813.

[← 56]

56 Rydén G, Sjöholm I. The metabolism of oxytocin in pregnant and non-pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1971; 9:Suppl 9:37.

[← 57]

57 Seitchik J, Amico J, Robinson AG, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:225.

[← 58]

58. Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. Cochrane Database Syst Rev 2014; :CD009701.

[← 59]

59. Girard B, Vardon D, Creveuil C, et al. Discontinuation of oxytocin in the active phase of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:172.

[← 60]

60. Diven LC, Rochon ML, Gogle J, et al. Oxytocin discontinuation during active labor in women who undergo labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:471.e1.

[← 61]

61. Cummiskey KC, Dawood MY. Induction of labor with pulsatile oxytocin. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:1868.

[← 62]

62 Hayes EJ, Weinstein L. Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:622.e1.

[← 63]

63. Freeman RK, Nageotte M. A protocol for use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:445.

[← 64]

64. Gregory SG, Anthopolos R, Osgood CE, et al. Association of autism with induced or augmented childbirth in North Carolina Birth Record (1990-1998) and Education Research (1997-2007) databases. JAMA Pediatr 2013; 167:959.

[← 65]

63. Lonfeldt N, Verhulst F, Strandberg-Larsen K, Plessen K, Lebowitz E. Assessing risk of neurodevelopmental disorders after birth with oxytocin: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2019 Apr;49(6):881-890.

[← 66]

64. Oberg A, D'Onofrio B, Rickert M, Hernandez-Diaz S, Ecker J, Almqvist C, et al. Association of Labor Induction With Offspring Risk of Autism Spectrum Disorders. *JAMA Pediatr.* 2016 Sep 6;170(9).

[← 67]

65. Vintzileos AM, Ananth CV. Does augmentation or induction of labor with oxytocin increase the risk for autism? Am J Obstet Gynecol 2013; 209:502.

[← 68]

66. Oberg AS, D'Onofrio BM, Rickert ME, et al. Association of Labor Induction With Offspring Risk of Autism Spectrum Disorders. *JAMA Pediatr* 2016; 170:e160965.

[← 69]

67. Harper LM, Caughey AB, Odibo AO, et al. Normal progress of induced labor. Obstet Gynecol 2012; 119:1113.

[← 70]

68.Hoffman MK, Vahratian A, Sciscione AC, et al. Comparison of labor progression between induced and noninduced multiparous women. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1029.

[← 71]

69. Janakiraman V, Ecker J, Kaimal AJ. Comparing the second stage in induced and spontaneous labor. *Obstet Gynecol* 2010; 116:606.

[← 72]

70. Robinson C, Schumann R, Zhang P, Young RC. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:497.

[← 73]

71. Phaneuf S, Rodríguez Liñares B, TambyRaja RL, et al. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fertil* 2000; 120:91.

ÍNDICE

1. DEFECTOS DE CRECIMIENTO FETAL
2. PREECLAMPSIA Y SÍNDROME DE HELLP
3. CITOMEGALOVIRUS (CMV)
4. TOXOPLASMOSIS
5. INFECCIONES EMERGENTES (I): SÍFILIS, CHAGAS, HEPATITIS B
6. INFECCIONES EMERGENTES (II): COVID-19
7. PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO EN GESTACIÓN ASINTOMÁTICA: CRIBADO Y PREVENCIÓN
8. AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO
9. ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO
10. ATENCIÓN AL PARTO DEL PREMATURO
11. PATOLOGÍA DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO
12. CONTROL DEL BIENESTAR FETAL ANTEPARTO
13. FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN. INDUCCIÓN DEL PARTO
14. CONTROL GESTACIONAL EN GESTANTES CON CESÁREA ANTERIOR
15. CONTROL DE BIENESTAR FETAL INTRAPARTO
16. HEMORRAGIA POSPARTO
17. TÉCNICAS DE CRIBADO CONVENCIONAL
18. RECOMENDACIONES PARA LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS EN ADN FETAL LIBRE EN SANGRE MATERNA (ACTUALIZACIÓN 03/2017)
19. ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA FETAL
20. GESTACIÓN GEMELAR
21. DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS
22. NEUROLOGÍA FETAL
23. PATOLOGÍA PULMONAR
24. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DE LA PARED ABDOMINAL
25. OBSTRUCCIÓN URINARIA BAJA (LUTO)
26. TERAPIA PRENATAL DE LA ESPINA BÍFIDA

Notas