

Perspectivas Actuales de la Obstetricia

Jorge Pastén M., Hugo Salinas P., Benjamín Naranjo D.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCh.

RESUMEN

La probabilidad de que una pareja tenga un hijo con alguna alteración cromosómica o un defecto estructural varía entre 3% y 5%. Si bien los avances en el tratamiento del feto presentan limitaciones, la evaluación antenatal fetal ha mejorado en forma considerable. En los últimos años, los avances en técnicas de imagen, genética y procedimientos invasivos han permitido comprender la fisiopatología de muchas enfermedades y su historia natural. En comparación con la década pasada, nuevas estrategias en técnicas de *screening* han permitido disminuir en forma considerable los procedimientos invasivos antenatales. Aún queda mucho por hacer en parto prematuro, pre-eclampsia y parálisis cerebral fetal. Existen muchas patologías fetales en donde es posible realizar el tratamiento, obteniendo un buen resultado postnatal. Esto es una alternativa que en años anteriores no era posible realizar. Hoy en día, la normativa, la consejería a los padres, la planificación del momento del embarazo, el lugar del nacimiento y así la forma y vía del parto son inmensamente discutidos y habitualmente con una participación multidisciplinaria. En los países donde el aborto es legal, el principal objetivo de los métodos de *screening* es identificar a fetos afectados y dar la opción a los padres del término del embarazo.

SUMMARY

The risk to any pregnant couple of having a liveborn infant with a chromosomal abnormality or structural defect is between 3% and 5%. Though advances in fetal treatment are limited, progress in fetal evaluation has been considerable. The advances in the last years in imaging technics, genetic and invasive technics as well as a better understanding physiology of many fetal diseases and the natural history. New developments in screening strategies have, however, resulted in improved performance, which has decreased the use of prenatal diagnostic procedures substantially over the past decade. Still remains to a large extent the prevention of preterm labour, pre-eclampsia and cerebral palsy. Many fetal conditions exist for which treatment is possible and gives a good postnatal outcome. This is an option that years ago would have been denied them. Extensive discussion and parental counselling, often interdisciplinary, is the norm, and careful consideration is given to timing, method, and place of delivery.

Recibido 12/05/2006 | Aceptado 19/06/2006

INTRODUCCIÓN

Los avances en obstetricia en los últimos años en técnicas de imagen, genética, y procedimientos invasivos han permitido entender la fisiopatología de muchas enfermedades fetales, como así mismo el conocimiento de su historia natural. Los mayores esfuerzos se han concentrado en la prevención de parto prematuro, pre-

eclampsia y parálisis cerebral del recién nacido, sin obtener mayores resultados. Actualmente, existen otras patologías en las cuales el tratamiento es posible, obteniendo buenos resultados después del nacimiento.

Dos de las áreas de mayor preocupación en el cuidado antenatal son la prematuridad y la pre-eclampsia. Estas dos entidades afectan al 10% de

todos los embarazos, no existiendo en los últimos años cambios en relación a su prevalencia.

SCREENING PRENATAL

El test de *screening* o tamizaje es una prueba que se utiliza para la determinación precoz de enfermedades y que permite conocer la posible prevalencia de una enfermedad que afecta a la población. Es ofrecido en la gran mayoría de los casos universalmente, aunque existen situaciones en que es ofrecido a grupos más específicos.

Más del 90% de las anomalías estructurales y cromosómicas fetales se presentan en embarazos sin factores de riesgo, aunque es sabido que éstas aumentan con la edad.

The Nacional Institute for Clinical Excellence recomienda hoy en día que a toda mujer embarazada se le ofrezca un test diagnóstico con estándares de detección mayores a 60% y una tasa de falsos positivos menor a 5%.

Tabla 1. Test de Screening para síndrome de Down

11-14 semanas

Translucencia nucal: (TN)
Test combinados: (TN, hCG, PAPP-A)

14-20 semanas

Test triple: (hCG, AFP, Ue)
Test cuadruple: (hCG, AFP, Ue, inhibina A)

11-14 semanas y 14-20 semanas

Test integrados: (TN, PAPP-A, inhibina A, hCG, AFP y Ue)
Test integrados: (PAPP-A, inhibina A, hCG, AFP y Ue)

TN: Translucencia nucal
hCG: Gonadotropina coriónica humana
PAPP-A: Proteína A asociada al embarazo
AFP: Alfafetoproteína
Ue: Estradiol
Inhibina A: Inhibina A

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

El diagnóstico genético preimplantacional es una alternativa real para detectar anomalías cromosómicas y diagnosticar aneuploidías, sean estas translocaciones balanceadas parenterales o reordenamientos cromosómicos^(1,2). Son técnicas invasivas y de alto costo. Tienen utilidad en mujeres de alto riesgo obstétrico o al momento de implantar embriones normales en la cavidad uterina. La técnica más utilizada es la biopsia de blastómeras, en la que una o dos células son removidas para estudio genético de un embrión originalmente formado por 8 a 10 células. La limitante es el escaso tiempo entre la toma de la muestra y el momento de la transferencia del embrión en la cavidad uterina.

DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVO

Las técnicas invasivas como la amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriales conllevan un riesgo de pérdida fetal, razón por la cual se han desarrollado técnicas no invasivas. Una de las técnicas no invasivas consiste en el aislamiento de la circulación materna de células fetales tales como glóbulos rojos nucleados, células Stem Cells y células del trofoblasto^(3, 4, 5). El mayor inconveniente de esta técnica es la escasa cantidad de células fetales encontradas en la circulación materna, encontrando una célula fetal por cada 10^4 a 10^9 células maternas⁽⁶⁾.

Otra alternativa es la identificación de ADN fetal libre en la circulación materna. El 3 a 6% del ADN circulante corresponde a ADN fetal. Se sabe que el ADN fetal está aumentado en estados de aneuploidía⁽⁷⁾.

Una tercera técnica es el análisis del ARN libre.

En un futuro próximo, todas estas técnicas probablemente desplazarán a las técnicas invasivas⁽⁸⁾.

TERAPIA FETAL

El primer procedimiento de cirugía fetal abierta fue realizado por Harrison en el año 1982 en un caso de uropatía obstructiva⁽⁹⁾. Posteriormente se realizaron procedimientos invasivos en espina bífida, hernia diafragmática, malformación adenomatosa quística, estenosis de válvulas cardíacas y uropatía obstructiva. Los procedimientos requieren de operadores entrenados y deben ser realizados en centros de alta complejidad⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Tabla 2. Patología fetal y procedimientos

Espina bífida	Cierre del defecto in útero
Teratoma sacrococcigeo	Ablación con láser in útero
Malformación adenomatosa quística	Aspiración, <i>shunts</i> o extirpación in útero
Hernia diafragmática	Oclusión traqueal con balón in útero
Valvas ureterales	Vesicocentesis · derivaciones
Válvulas cardíacas estenóticas	Valvuloplastia in útero

EMBARAZO GEMELAR Y TRANSFUSIÓN FETO FETAL

Una de las complicaciones más importantes del embarazo gemelar es el síndrome de transfusión feto-fetal, con una mortalidad de un 30 a 50%. Se presenta en el 15% de los gemelos monocoriales. A lo largo del tiempo se han empleado varias técnicas en su tratamiento. Éstas incluyen la amnioreducción, la septostomía, la reducción selectiva de un gemelo y la coagulación láser de los vasos placentarios⁽¹⁵⁾. La clave del tratamiento radica en un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno en un centro especializado. Hoy en día, a raíz de los trabajos publicados en Francia por Yves Ville el año 2004, la coagulación láser endoscópica de las anastomosis arterio-venosas es el tratamiento de elección para esta patología antes de las 26 semanas de gestación⁽¹⁶⁾.

DOPPLER Y PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA

La pre-eclampsia es una condición caracterizada por hipertensión y proteinuria en la mujer emba-

razada. Se presenta en aproximadamente un 3% de los embarazos. Es causante a nivel mundial de aproximadamente 100.000 muertes maternas al año. El 25% de los recién nacidos bajo 1.500 gr. son producto de esta condición. El inicio y curso de esta enfermedad es impredecible y lleva al despliegue de grandes recursos sanitarios. La clave de su manejo es la detección precoz de la enfermedad, a través de la correcta y oportuna determinación de hipertensión arterial y proteinuria. El origen de esta enfermedad generalmente se encuentra en la placenta, por lo que en la gran mayoría de los casos se observa un flujo placentario anormal, que se puede evaluar a través del *doppler* de arteria uterina, principalmente en el segundo trimestre del embarazo. Es el examen con mejor valor predictivo positivo para esta condición. Es útil en la identificación de embarazos de alto riesgo, lo que sumado a la detección de marcadores bioquímicos específicos como la proteína PAPP-A, Inhibina A, Activina A, fibronectina, PIGF, y SALT-I, son de gran ayuda en la realización de test de *screening* y en la evaluación de la fisiopatología de una placentación insuficiente.

El valor predictivo es similar en población de alto y bajo riesgo. Un 20 % de los embarazos con un *doppler* anormal desarrollará una pre-eclampsia en el transcurso del embarazo^(17,18).

Recientemente Papageorghiou y cols concluyen que el *doppler* de arteria uterina es superior a la historia de la paciente para clasificar a las mujeres en un nivel determinado grupo de riesgo para

Tabla 3. Marcadores bioquímicos de pre-eclampsia

Proteína-A asociada al embarazo
Inhibina-A
Activina-A
Fibronectina
Factor de crecimiento placentario
Factor de crecimiento del endotelio vascular
Factor soluble fms-like tyrosin kinasa 1

desarrollar pre-eclampsia⁽¹⁹⁾. La combinación de la historia materna y *doppler* de arteria uterina es aún superior en la clasificación de grupo de riesgo en el embarazo.

Estos marcadores deben ser analizados en el futuro en estudios prospectivos longitudinales que permitan medir la real capacidad en la predicción de pre-eclampsia.

PREDICCIÓN DE PARTO PREMATURO

A pesar de innumerables investigaciones a lo largo de los años, la tasa de prematuridad se ha mantenido estable en las últimas décadas. La prematuridad contribuye con el 65% de las muertes neonatales y con un 50% al grupo de niños con secuelas neurológicas. El parto prematuro de comienzo espontáneo y la rotura prematura de membranas son responsables del 80% de los partos de pretérmino. Una de las herramientas para predecir el parto prematuro es la medición de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal. Tiene un buen valor predictivo, aún en población de bajo riesgo. La posibilidad de un parto prematuro antes de las 32 semanas de gestación en embarazadas con una longitud cervical menor de 15 mm es de un 50%⁽²⁰⁾. El valor predictivo es similar para los embarazos gemelares.

La identificación de fibronectina en la mucosa vaginal después de las 22 semanas de gestación tiene una fuerte correlación con parto prematuro. Ambos test son los mejores predictores en una población de alto riesgo.

PRESENTACIÓN PODÁLICA EN EMBARAZOS DE TÉRMINO Y VERSIÓN CEFÁLICA EXTERNA

El 3 a 4% de los embarazos de término tienen el diagnóstico de presentación podálica. Estudios recientes han demostrado un aumento notable en la morbimortalidad perinatal al someter a estas pacientes a un parto vaginal. Existe un 1% de probabilidad de una muerte perinatal durante

el parto vaginal y un incremento de un 2,4% en secuelas neonatales mayores. La operación cesárea como alternativa al parto vaginal conlleva un pequeño aumento de la morbilidad materna (riesgo relativo 1,29. 95% intervalo de confianza)⁽²¹⁾. La versión cefálica externa puede reducir los partos en podálica hasta en un 60%, pero no es ofrecida universalmente⁽²²⁾. De acuerdo a la evidencia, sería necesaria la implementación en todas las unidades maternas de este procedimiento como una alternativa real a la operación cesárea.

DOPPLER Y ALOINMUNIZACIÓN POR GLÓBULOS ROJOS FETALES

En el pasado la amniocentesis seriada era la técnica de elección empleada en el diagnóstico y manejo de la anemia fetal aloinmune. El líquido amniótico era sometido a estudio de densidad óptica para finalmente obtener valores aproximados de hematocrito fetal que permitían tomar conductas en relación al manejo del feto. El desarrollo del *doppler* fetal revolucionó el estudio de estas patologías. La técnica consiste en medir en la circulación fetal el *peak* de velocidad sistólica máximo que alcanza la columna sanguínea. Teóricamente esta medición se puede realizar en cualquier vaso fetal. Sin embargo, se prefiere la arteria cerebral media ya que es fácilmente identificable y los resultados muestran una baja variabilidad intra e inter observador⁽²³⁾. Mediante este cálculo se puede concluir el hematocrito fetal y por lo tanto, realizar si el caso lo amerita, una transfusión intrauterina de glóbulos rojos.

Mari et al reporta que la medición del *peak* de velocidad sistólica de la arteria cerebral media tiene una sensibilidad de un 100% y una tasa de falsos positivos de un 12% en la predicción de anemia fetal⁽²⁴⁾.

El uso de esta técnica de monitorización reduce hasta un 70% los métodos invasivos utilizados tradicionalmente con la consiguiente disminución de la morbimortalidad fetal⁽²⁵⁾. La condición

sine qua non para el éxito de esta técnica es el grado de preparación y la experiencia del operador que realiza el examen.

NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGEN

1. Resonancia Magnética

A pesar de la alta resolución de los nuevos equipos de ultrasonido, aún existen limitaciones en el diagnóstico de algunas malformaciones fetales. La obesidad materna o la presencia de oligohidroamnios fetal contribuyen a estas limitantes. La resonancia magnética permite obtener imágenes en tiempos menores a 400 ms lo que elimina prácticamente todos los artefactos en la imagen derivados del movimiento fetal. No han sido descritos efectos nocivos para el feto. Este examen es particularmente útil en el diagnóstico de enfermedades del SNC, teratomas sacrococcigeos, hernia diafragmática y anomalías de la columna fetal.

2. Ecografía 3D

Por un largo tiempo su utilidad no fue mayor a la proporcionada por una buena imagen en dos dimensiones. Trabajos más recientes han demostrado su utilidad en la evaluación de algunas anomalías fetales de la cara fetal y en espina bífida^(26,27).

Un reducido número de estudios han mostrado su capacidad para estudiar órganos fetales internos. Sería útil en la medición de volúmenes de órganos fetales. Dudley en una revisión sistemática realizada el año 2005, concluye que la ecografía 3D puede aumentar la precisión diagnóstica en la estimación y detección de malformaciones fetales⁽²⁸⁾.

ÉTICA PERINATAL

Cualquiera sea la definición del comienzo de la vida, así como también, la consideración como ser humano, implica enormes connotaciones desde el punto de vista de los principios éticos fundamentales y los que tienen relación con el respeto a la dignidad humana, la defensa de la libertad, la igualdad y solidaridad, el diálogo como una forma de resolver conflictos, el fomento al respeto activo hacia las posturas morales razonables aunque no sean propias. Actualmente, los problemas éticos se centran en situaciones que pretenden la curación de ciertas enfermedades y temas relacionados con la fecundidad como son, por ejemplo, la utilización de células troncales y las técnicas de fertilización asistida respectivamente.

REFERENCIAS

1. Scriven Pn, Flinter Fa, Braude Pr, Ogilvie Cm. Robertsonian translocations-reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod 2001; 16: 2267-73.
2. Pettenati Mj, Von Kap-Herr C, Jackle B, Bobby P, Mowrey P, Schwartz S et al. Rapid interphase analysis for prenatal diagnosis of translocation carriers using subtelomeric probes. Prenat Diagn 2002; 22:193-7.
3. Choolani M, O'donnell H, Campagnoli C, Kumar S, Roberts I, Bennett Pr et al. Simultaneous fetal cell identification and diagnosis by epsilonglobin chain immunophenotyping and chromosomal fluorescence in situ hybridization. Blood 2001; 98:554-7.
4. Campagnoli C, Roberts Ia, Kumar S, Bennett Pr, Bellantuono I, Fisk Nm. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human firsttrimester fetal blood, liver, and bone marrow. Blood 2001; 98:2396-402.

5. Oudejans Cb, Tjoa Ml, Westerman Ba, Mulders Ma, Van Wijk Ij, Van Vugt Jm. Circulating trophoblast in maternal blood. *Prenat Diagn* 2003; 23:111-6.
6. Krabchi K, Gros-Louis F, Yan J, Bronsard M, Masse J, Forest Jc et al. Quantification of all fetal nucleated cells in maternal blood between the 18th and 22nd weeks of pregnancy using molecular cytogenetic techniques. *Clin Genet* 2001; 60:145-50.
7. Zhong Xy, Burk Mr, Troeger C, Jackson Lr, Holzgreve W, Hahn S. Fetal DNA in maternal plasma is elevated in pregnancies with aneuploid fetuses. *Prenat Diagn* 2000; 20:795-8.
8. Costa Jm, Benachi A, Olivi M, Dumez Y, Vidaud M, Gautier E. Fetal expressed gene analysis in maternal blood: a new tool for non-invasive study of the fetus. *Clin Chem* 2003; 49(6 pt 1):981-3.
9. Harrison Mr, Golbus Ms, Filly Ra, Nakayama Dk, Callen Pw, De Lorimier Aa et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 1982; 17:728-42.
10. Tulipan N, Hernanz-Schulman M, Lowe Lh, Bruner Jp. Intrauterine myelomeningocele repair reverses preexisting hindbrain herniation. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31:137-42.
11. Bruner Jp, Tulipan N, Paschall Rl, Boehm Fh, Walsh Wf, Silva Sr et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shuntdependent hydrocephalus. *JAMA* 1999; 282:1819-25.
12. Harrison Mr, Adzick Ns, Longaker Mt, Goldberg Jd, Rosen Ma, Filly Ra et al. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med* 1990; 322:1582-4.
13. Adzick Ns, Harrison Mr. Management of the fetus with a cystic adenomatoid malformation. *World J Surg* 1993; 17:342-9.
14. Quintero Ra, Homsy Y, Bornick Pw, Allen M, Johnson Pk. In utero treatment of fetal bladder-outlet obstruction by a ureterocele. *Lancet* 2001; 357:1947-8.
15. Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackeloer Bj. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin to twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3 pt 1):717-24.
16. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(2): 136-44.
17. Mires Gj, Williams Fl, Leslie J, Howie Pw. Assessment of uterine arterial notching as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5): 1317-23.
18. Coleman Ma, Mccowan Lm, North Ra. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; Jan; 15(1): 7-12.

19. Papageorgiou At, Yu Ck, Erasmus Ie et al. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. BJOG 2005; 112:703-9.
20. Hassan Ss, Romero R, Berry Sm, Dang K, Blackwell Sc, Treadwell Mc et al. Patients with an ultrasonographic cervical length $<$ or $=$ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:1458-67.
21. Hofmeyr Gj, Hannah Me. Planned caesarean section for term breech delivery. Cochrane Database Syst Rev 2002; (2):CD000184.
22. Shennan A, Bewley S. How to manage term breech deliveries. BMJ 2001; 323:244-5.
23. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25:323-30.
24. Mari G, Deter Rl, Carpenter Rl et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000; 342:9-14
25. Zimmerman R, Carpenter Rj Jr, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. BJOG 2002; 109:746-52
26. Timor-Tritsch Ie, Platt Ld. Three-dimensional ultrasound experience in obstetrics. Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14:569-75.
27. Dyson Rl, Pretorius Dh, Budorick Ne, Johnson Dd, Sklansky Ms, Cantrell Cj et al. Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16:321-8.
28. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 80-9.

CONTACTO

Dr. Jorge Pastén Mascareño

E-mail: jorgepasten34@yahoo.com

