

29. INFECCIÓN URINARIA Y EMBARAZO

Dra. Edith Ángel Müller

EPIDEMIOLOGÍA

Durante la gestación la frecuencia de Bacteriuria asintomática es de 2 a 10%, la de Pielonefritis es de 1 a 2%, de los cuales dos terceras partes se presentan en el segundo y tercer trimestre y la frecuencia de cistitis es de 1 a 2%.

FACTORES DE RIESGO

Los factores asociados con la presencia de Bacteriuria asintomática son:

- Estado socioeconómico bajo
- Infecciones recurrentes
- Infección parto
- Diabetes
- Alteraciones del tracto urinario

Cuando la Bacteriuria asintomática no es tratada durante gestación, existe un riesgo de 20 a 40% de que se presente pielonefritis.

Se ha encontrado que la vaginosis bacteriana aumenta hasta tres veces el riesgo de que se presente una infección de vías urinarias (IVU) (OR 3.05; IC 95% 1.47-6.33)

ETIOLOGÍA

Los gérmenes que se aíslan con mayor frecuencia son:

- E. coli: 80%, principalmente cepas uropatógenas, que son cepas con pilis o fimbrias.
- Otros gram negativos
- Estreptococo del grupo B
- Enterococo
- Staphylococcus saprophyticus

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la Bacteriuria asintomática se hace con la presencia de: Dos urocultivos positivos ≥ 105 UFC.

La presencia de dos urocultivos positivos tiene una sensibilidad del 96%, mientras que la presencia de solo un urocultivo positivo tiene una sensibilidad del 80%. Por costo-efectividad se acepta el diagnóstico de bacteriuria asintomática con un solo urocultivo.

El diagnóstico clínico de la Cistitis tiene en cuenta los siguientes criterios:

- Síntomas de urgencia, disuria, frecuencia
- Orina turbia, mal olor
 - No compromiso sistémico

Los signos y síntomas de la Pielonefritis son:

- Fiebre
- Dolor ángulo costovertebral

- Vómito, náusea
- Síntomas urinarios

Para confirmar el diagnóstico, se debe realizar un Urocultivo. En pacientes con síntomas de infección urinaria se puede considerar como positivo un urocultivo, en el cual el recuento de colonias sea menor a 105 UFC, se encuentran las siguientes guías:

- Guías American Society of Microbiology: Urocultivo positivo con 1 germen con ≥ 102 UFC/ML.
- Guías Europeas: Urocultivo positivo con 1 germen ≥ 103 UFC/mL.

Estos puntos de corte del urocultivo no han sido evaluados en el embarazo.

El parcial de orina para el diagnóstico de la IVU tiene una Sensibilidad de 90.5%, una Especificidad de 63.3% y un valor predictivo positivo (VPP) de 22.4%. Lo cual significa que un Parcial de orina alterado: NO hace diagnóstico de IVU y se debe realizar el urocultivo. Mientras que el valor predictivo negativo (VPN) es de 99,2%, y por lo tanto un Parcial de orina normal nos da una probabilidad de IVU muy baja.

Valor de los nitritos y la esterasa leucocitaria: cuando una o ambas pruebas son positivas, la sensibilidad para el diagnóstico de IVU es de 68% a 88%, mientras que la especificidad varía mucho entre los estudios. Cuando ambas pruebas son negativas, el valor predictivo negativo alto y es adecuado para descartar infección.

Un estudio que comparó la tira diagnóstica (nitritos, leucocitos o sangre) con un urocultivo positivo con ≥ 103 UFC/mL, encontró que con los tres parámetros de la tira el valor predictivo positivo fue de 81% y el valor predictivo negativo de 65%.

Los criterios clínicos que se encontraron más asociados al urocultivo positivo fueron: orina turbia, mal olor, disuria y nicturia. Cuando tres o más están presentes el VPP es de 84%, y por lo tanto se podrían iniciar antibióticos y cuando ninguno de los cuatro está presente el VPN es de 71%.

Un examen muy útil para descartar la infección urinaria es el gram de orina sin centrifugar, ya que tiene una especificidad de 98,8% y una sensibilidad de 85,1%.

RIESGOS MATERNOS Y FETALES DE LA IVU

La bacteriuria asintomática, en algunos estudios se ha encontrado asociada al parto pretérmino y al bajo peso al nacer. Un estudio en gestantes con IVU no encontró aumento de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, aunque si está se presentaba en el segundo trimestre,

había una asociación leve.

Algunos estudios sugieren que la IVU durante la gestación se asocia con un riesgo elevado de preeclampsia pero otros no han encontrado esta asociación. Un meta-análisis reportó que pacientes con IVU en la gestación tenían un Odds ratio (OR) of 1.57 (IC 95% 1.45–1.70) para desarrollar preeclampsia. Karmon reporta un OR 1.3 para preeclampsia leve y un OR 1.8 para preeclampsia severa. Sin embargo no se sabe si esta relación es causal, por azar o por confusión.

Se observó en un estudio de bases de datos un aumento del riesgo (OR 1,3 a 1,47) de retardo mental en hijos de mujeres con IVU en la gestación.

Un estudio prospectivo longitudinal, encontró las siguientes complicaciones en pacientes con pielonefritis:

- Anemia (23%)
- Sepsis (17%)
- Disfunción renal transitoria (2%)
- Insuficiencia pulmonar (7%)
- Partos pretérmino < 37 sem. (5%)
- Peso al nacer < 2500 g. (7%)

En este estudio los porcentajes de parto pretérmino y de peso al nacer <2500 g son similares a los de la población obstétrica general.

Un meta-análisis que evaluó el tratamiento antibiótico para la bacteriuria asintomática, encontró catorce estudios, en algunos de los cuales la calidad era deficiente. Concluyó que el tratamiento es efectivo para: Eliminar la bacteriuria asintomática, Reducir la incidencia de pielonefritis y Reducir la incidencia de recién nacidos con bajo peso al nacer pero no encontró diferencias en la presentación de parto prematuro.

Para determinar el tiempo de tratamiento necesario para la BA, se encontraron 10 estudios con 568 mujeres, que evaluaban una sola dosis versus tratamientos de cuatro a siete días, los ensayos en general eran de calidad limitada. La conclusión fue que la “tasa de no-curación” para la bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas fue mayor (pero no significativa) durante el tratamiento de 1 día, RR: 1,25; IC 95%: 0,93 a 1,67. No se encontraron diferencias en la presencia de pielonefritis, ni de parto prematuro.

Para el tratamiento de la infección urinaria sintomática, un meta-análisis comparó los diferentes esquemas antibióticos utilizados y encontró ocho estudios para un total de 905 mujeres embarazadas. En el análisis no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos estudiados, en cuanto a: tasas de curación, infección recurrente, incidencia de parto prematuro, incidencia de

ruptura prematura de membranas, ingreso en la UCI neonatal o necesidad de cambio de antibiótico. Algunos de los esquemas antibióticos comparados fueron: cefazolina con ampicilina más gentamicina, ampicilina con nitrofurantoína, y ceftriaxona con cefazolina.

Cuando el urocultivo reporta *Streptococo* del grupo B, se debe tener en cuenta que este germen es sensible a penicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y linezolid, pero tiene altas tasas de resistencia a cefoxitin y trimetoprin/sulfametoxazol.

Los microorganismos responsables de la IVU, pueden producir betalactamasas de espectro extendido (BLEA), estos gérmenes se encuentran con mayor frecuencia en IVU complicada. Los factores de riesgo para la presencia de *E. coli* productor de BLEA son: la presencia de más de 3 infecciones el año anterior OR 3.8 [1.8 - 8.1] y el uso de Betalactámico 3 meses antes OR 4.6 [2.0 - 0.7].

En el hospital de Engativa, un hospital de segundo nivel de atención en Bogotá, se realizó un seguimiento durante 6 meses a todas las gestantes hospitalizadas con infección de vías urinarias. Se encontraron 52 pacientes con diagnóstico de IVU, las cuales tenían un promedio de edad de 23 años (rango 13 a 41), con una edad gestacional promedio de 24,3 semanas (rango de 5,5 a 38 sem). 21 pacientes (43,8%) presentaron sepsis, de las cuales 14 tenían sepsis, 5 sepsis severa, 1 choque séptico y 1 hipotensión asociada a sepsis.

El urocultivo fue positivo en 41 mujeres y negativo en 11, algunas habían recibido antibióticos antes de la hospitalización. Los microorganismos aislados fueron:

ESCHERICHIA COLI	27
KLEBSIELLA PNEUMONIE	4
STAPHYLOCOCCUS SAPROPHITICUS	4
PROTEUS MIRABILIS	3
KLEBSIELLA OXYTOCA	1
STAPHYLOCOCCUS SCLHEIFERI	1
STREPTOCOCCUS AGALACTIE	1

Para la *E. coli* el porcentaje de sensibilidad encontrado a los antibióticos fue:

ANTIBIÓTICO	% SENSIBILIDAD
Ampicilina	50
Ampicilina/sulbactam	58
Amoxicilina/clavulanato	80
Gentamicina	92
Piperacilia/Tazobactam	92

Cefazolina	96
Ciprofloxacina	96
Ertapenem	96
Amikacina	96
Ceftriaxona	100
Imipenem	100
Nitrofurantoína	100

Para el tratamiento de pacientes hospitalizadas con infección de vías urinarias altas se recomienda:

- 1ra. Elección: Cefalotina o cefazolina: 1 g IV c/6horas, la paciente debe estar hospitalizada hasta completar 48 horas sin SIRS, y luego se cambia a cefalexina vía oral para completar 7 días.
- 2da. Elección: Ceftriaxona 1 g IV c/12h ó 2 g c/24h ó aminoglucósidos (previa valoración de la función renal). Completar tratamiento por 7 días.

REFERENCIAS

1. Feitosa DCA, Silva M, Parada C. la exactitud del examen de orina simple para diagnosticar infecciones del Tracto urinario en gestantes de bajo riesgo. *Rev Latino-am Enfermagem* 2009; 17(4)
2. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP et al. The urine dipstick test useful to rule out infections: a meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol.* 2004; 4: 606-612
3. P Little, S Turner, K Rumsby, et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings. *B J Gen Pract.* 2006 ; 4: 606-612
4. P Little, S Turner, K Rumsby, et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings, *B J Gen Pract.* 2006; 4: 606-612
5. Jayalakshmi J. Jayaram VS. "Evaluation of various screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnant women" *Indian J Pathol Microbiol.* 2008; 51(3): 379-81
6. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 May;22(5): 423-27.
7. Mann JR, McDermott S, Gregg A, Gill TJ. Maternal genitourinary infection and small for gestational age. *Am J Perinatol.* 2009; 26 (9): 667-72.
8. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 7-22.
9. Karmon a, Sheiner E. The relationship between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: causal, confounded or spurious? *Arch Gynecol Obstet* (2008) 277:479-481
10. McDermott S, Callaghan W, Szejbka L, Mann H, Daguise V. Urinary Tract Infections During Pregnancy and Mental Retardation and Developmental Delay. *Obstet Gynecol* 2000; 96:113-9.
11. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 18-23.
12. Smaill F, Vázquez JC. Antibióticos para la bacteriuria asintomática en el embarazo (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, CD000490.*
13. Villar J. Duración del tratamiento para la bacteriuria asintomática durante el embarazo (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, CD000491.*
14. Vázquez JC, Villar J. Tratamientos para las infecciones urinarias sintomáticas durante el embarazo (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, CD002256.*
15. Ulett KB, Benjamin WH Jr, Zhuo F, et al. Diversity of Group B Streptococcus Serotypes Causing Urinary Tract Infection in Adults. *J CLIN MICROBIOL* 2009, 47 (7): 2055-60
16. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Feb;16(2): 147-51.

30. MALARIA EN EL EMBARAZO

Dr. Manuel Purizaca Benites

MALARIA GESTACIONAL

I. INTRODUCCIÓN

La malaria se le considera como una enfermedad de pobreza y bajo desarrollo, quedando actualmente como un complejo y abrumador problema de salud con 300 millones a 500 millones de infectados cada año; 2 a 3 millones de ellos mueren ⁽¹⁾. Se afectan 24 millones de mujeres embarazadas en el mundo y de ellas mueren 10,000 por anemia ocasionada por la malaria en el África Sub-Sahariana; también ocasiona la muerte de 75,000 a 200,000 niños nacidos de madres que estuvieron infectadas durante el embarazo ^(2,3).

Aproximadamente 109 países y territorios son calificados como endémicos y 41% de la población mundial está en riesgo de adquirir la enfermedad. En las Américas 38.4% de la población vive en zonas con condiciones ecológicas propicias para la transmisión de la malaria ⁽⁴⁾.

En nuestro país, el área de transmisión involucra el 75% del territorio nacional, habiéndose determinado dos patrones epidemiológicos muy definidos: el patrón "Selva" y el patrón "Costa Norte" ⁽⁵⁾. Debemos indicar que se nota un incremento de la enfermedad desde hace 40 años, habiéndose notificado 212,642 casos en el año 1,998; en el año 1991 se notifica por primera vez 125 casos de malaria por *Plasmodium falciparum*, la misma que se ha incrementado a partir de ese año y así; en 1998 se registraron 51,000 casos; significando este hecho un gran problema de salud pública puesto que la malaria por *P. falciparum* es la que mayor daño puede ocasionar a la salud humana y, muy especialmente a la mujer gestante ⁽³⁾.

Las condiciones para la aparición de epidemias de malaria en el país están dadas debido, entre otros factores: al cambio climático, factores socio-culturales, factores ambientales, a nuestro modelo de atención a la salud ⁽⁶⁾, así como a la aparición de resistencia a las drogas anti-maláricas ⁽⁷⁾.

La carga de la enfermedad incluye costos para los países y; para las personas: gastos en tratamiento, en prevención e ingresos perdidos. En el caso de las mujeres embarazadas debemos agregar los costos de la anemia, abortos, prematuridad, recién nacido de bajo peso, muerte fetal-neonatal y muerte materna ^(8, 9,10).

La malaria en la mujer embarazada tiene características especiales para su diagnóstico como veremos a continuación, es por eso que hablamos de Malaria Gestacional.

II. EPIDEMIOLOGÍA

La malaria puede ser producida por una o más de las diferentes especies de Plasmodium; *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi*. De éstos el *P. falciparum* es el que mayor morbilidad y mortalidad puede ocasionar, sobretodo en la madre gestante^(1, 4, 7, 10, 11). En relación al vector, aunque son más de 400 especies de anopheles dispersos en el mundo; sólo aproximadamente 70 son capaces de transmitir la malaria en condiciones naturales y más o menos 40 de ellos son considerados de mayor importancia⁽¹¹⁾. *Anopheles gambiae* es considerado el vector más importante en África Sub-Sahariana, y; en otras áreas endémicas, diferentes especies son responsables de la transmisión⁽¹²⁻¹⁶⁾. En el Perú se han identificado las siguientes especies principales de *Anopheles*: *A. pseudopunctipennis* con presencia en casi todo el territorio, excepto en la selva baja; *A. albimanus* presente en la costa norte; *A. benarrochi* presente en la selva baja y *A. darlingi* en Loreto y Cusco.

Desde el punto de vista epidemiológico, los países se agrupan en dos grandes áreas según la magnitud de la transmisión:

1. Áreas de alta transmisión o de transmisión estable, se considera en este grupo los países de África Sub-Sahariana con alta endemicidad, con una mínima fluctuación de casos; hay una alta carga de infección malarica en la población general y también en la mujer embarazada, quienes a pesar de la alta parasitemia son generalmente asintomáticas; debido a que las exposiciones repetidas antes del embarazo les ha permitido desarrollar cierto nivel de inmunidad que las cataloga como semi-inmunes; contribuye a ello también la elevada presencia de hemoglobina "S" y la deficiencia genética de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa que se presenta en estos grupos poblacionales. En estas mujeres los mayores efectos son: retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), prematuridad, bajo peso al nacer, muerte neonatal y anemia materna⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Para cuantificar la intensidad y el patrón de la enfermedad clínica se recurre a un indicador que es la tasa de inoculación entomológica (EIR), que expresa el número de picaduras por mosquitos infectados que sufre una persona en un año; así en el extremo superior del rango de transmisión de malaria se encuentran algunos países de ÁFRICA TROPICAL donde la EIR puede alcanzar 500 – 1000. En el extremo inferior está la EIR de 0.01 o menores, como es el caso de climas templados del Cáucaso y Asia Central.

2. Áreas de baja transmisión o transmisión inestable, países donde la exposición tiene un incremento estacional o periódico, de manera que el número de casos es muy variable de año a año de tal manera que la población no tiene inmunidad y por tanto, tampoco lo tiene la mujer embarazada de éstas áreas; es por esta razón que ellas desarrollan la enfermedad en su forma clínica muy sintomática y muchas veces severa y con complicaciones del sistema nervioso central, anemia, abortos, natimortos y muerte materna; además, anemia hemolítica, hipoglucemia, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda, malaria cerebral, etc.^(1, 10, 12).

Otro indicador para medir riesgos de transmisión por países es el índice parasitario anual (IPA), que expresa el número de casos por mil habitantes/año en una determinada comunidad; así nuestro país, igual que otros países de América que están en este grupo, según la OPS tiene un IPA de 3.06⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, lo cual indica un RIESGO MEDIANO, pero cuando se hace el análisis por departamento: Loreto y San Martín son calificados como de riesgo alto con un IPA de 45.1 y 10.2 respectivamente. Cuando el IPA es mayor de 10 por mil, el riesgo es ALTO, un IPA de 1-9 por mil es riesgo MEDIANO y; un IPA menor de 1, BAJO riesgo^(3, 4, 5, 10, 13, 17, 18, 19).

Se ha demostrado por diferentes estudios la relación entre malaria y paridad, habiéndose encontrado una mayor incidencia de malaria gestacional en primigrávidas, independientemente de la endemicidad de la zona de procedencia⁽²⁰⁻²⁴⁾. Esto se debería a que las primigrávidas tienen niveles séricos de cortisol elevados, presentan mayor inmunosupresión y; por el efecto de los estrógenos placentarios que disminuyen la respuesta celular inmune en la placenta, además; las primigrávidas producen mayores niveles de estrógenos placentarios en comparación a las multigrávidas⁽¹⁰⁾; en igual sentido es el impacto sobre las gestantes adolescentes.

III. TRANSMISIÓN

En condiciones naturales la malaria se transmite a través de la picadura de la hembra anofelina infectada; existiendo otros mecanismos como: transfusión de sangre, uso de jeringas infectadas, la vía vertical (madre-niño) y los trasplantes de órganos. El plasmodium tiene un ciclo que se desarrolla en el mosquito que es el ciclo esporogónico y el ciclo que se desarrolla en el humano que el ciclo esquizogónico.

El ciclo en el humano se inicia con la penetración intracapilar de los esporozoítos por la picadura a través de la piel, éstos pasan a la circulación general, donde permanecen aproximadamente 30 minutos, al final de los cuales invaden a los hepatocitos. Después de tres días se diferencian en dos formas distintas: esquizontes tisulares (extraeritrocíticos) e hipnozoítos (durmientes) en el caso

del *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*. Los esquizontes titulares maduran y se dividen en merozoítos, que invaden los glóbulos rojos iniciando el ciclo eritrocítico: éste comprende la división asexual del parásito, para dar origen a los esquizontes maduros, que rompen el eritrocito y liberan nuevos merozoítos, dando lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Después de varios ciclos eritrocíticos, algunos trofozoítos se transforman en gametocitos, formas sexuales del parásito, que son captadas por otra picadura del mosquito. Los hipnozoítos pueden permanecer en estado durmiente en el hepatocito por espacio de 3 a 45 semanas (los hipnozoítos son formas propias del *P. vivax* y *P. ovale*), antes de ser liberados como merozoítos y son los responsables de las recaídas ^(4, 10, 12).

IV. MALARIA GESTACIONAL

Ha sido definida como la presencia de plasmodium en sangre periférica materna o el hallazgo del parásito en la placenta; siendo de impacto tanto para la madre como para el feto y neonato. Las madres gestantes tienen mayor riesgo de infección y de enfermedad sintomática, en comparación con mujeres adultas no embarazadas; debido

- a) generalmente la densidad parasitaria es mayor en aquellas,
- b) depresión de las células mediadoras de inmunidad,
- c) por el estado hormonal del embarazo y;
- d) un mayor estímulo para la replicación del parásito, agravándose el cuadro en adolescentes y en primigrávidas ^(4, 10).

Formas clínicas

1. Malaria gestacional no complicada: cuando la paciente gestante presenta infección sintomática con parasitemia sin signos de severidad o sin evidencia de disfunción orgánica. Los signos y síntomas de malaria gestacional no complicada son inespecíficos y similares al cuadro clínico de enfermedades virales comunes, entre éstos se encuentran: malestar general, cefalea, fatiga y disconfort abdominal, dolor muscular y articular usualmente seguido de fiebre, anorexia, escalofríos, vómitos que pueden agravarse en pocas horas si no hay un diagnóstico y tratamiento oportuno, pudiendo sobrevenir un cuadro de malaria gestacional complicada, sobre todo en los casos producidos por el *Plasmodium falciparum* ⁽¹²⁾.

Esto se debe tener presente, también en los casos de madres gestantes que residen en áreas de transmisión estable: tienen inmunidad adquirida pero el embarazo modifica el estado de inmunidad y puede perderse en forma progresiva durante el embarazo ⁽¹²⁾, igualmente esta inmunidad se pierde cuando la persona que procede de una zona de alta transmisión estable, cambia de residencia a

países no endémicos ⁽¹²⁾.

2. Malaria gestacional complicada (por *P. falciparum*): cuando la madre gestante con malaria presenta uno o más de las siguientes características clínicas o de laboratorio:

- Alteración de la conciencia o coma,
- Postración, debilidad generalizada; ejemplo la paciente sólo puede mantenerse en pie con ayuda
- Anorexia
- Convulsiones: más de dos episodios en 24 horas
- Dificultad respiratoria: edema agudo pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
- Colapso circulatorio o shock: presión arterial menor a 70 mmHg.
- Ictericia clínica más evidencia de disfunción en otros órganos.
- Sangrado espontáneo anormal.
- Hipoglicemia: glucosa menor de 40 mg/dl
- Acidosis metabólica: bicarbonato en plasma menor de 5 mmol/l.
- Anemia normocítica severa: hemoglobina menor de 5 gr/dl; y, hematocrito menor de 15%.
- Hiperparasitemia: mayor de 2% o 100,000 parásitos por microlitro de sangre en áreas de inestable transmisión o más de 5% o 200,000 parásitos por microlitro de sangre en áreas de estable o alta transmisión.
- Hiperlactatemia: lactato mayor de 5 mmol/L
- Insuficiencia renal aguda: creatinina mayor de 265µmol/L.

Se debe tener presente que la mujer embarazada con malaria gestacional ocasionada por *P. falciparum* tiene alto riesgo de desarrollar esta forma clínica y; en general en países de transmisión inestable como es el caso de nuestro país; las complicaciones de mayor frecuencia son: edema agudo de pulmón e hipoglicemia y; la mortalidad materna es aproximadamente 50% y; muerte fetal y parto pre término son comunes ⁽¹²⁾.

V. PATOGÉNESIS DE LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES.

1. Anemia

Es una de las mayores complicaciones de la malaria gestacional, siendo su fisiopatología de carácter multifactorial, y los mecanismos que la explican son los siguientes:

- Hemólisis: o destrucción directa de glóbulos rojos parasitados que ocurre en el compartimiento intravascular y por secuestro en la microcirculación, especialmente en el bazo y placenta.
- Respuesta inmune específica, que reduce el ciclo de vida de los glóbulos rojos.
- Alteración de la producción de glóbulos rojos por: depresión de la eritropoyesis, inhibición de la liberación de reticulocitos y; destrucción prematura de los glóbulos rojos durante su proceso de maduración en la médula ósea.

- Hiperesplenismo, asociado con la reducción de todas las series de células sanguíneas, causando además de anemia: trombocitopenia y leucopenia ⁽²⁵⁻²⁹⁾.

Además, el *Plasmodium falciparum* afecta el metabolismo del hierro por los siguientes mecanismos: reducción de la absorción intestinal, secuestro del hierro con el pigmento hemozoína, consumo de hierro para el propio metabolismo del parásito, movilización del hierro de los depósitos corporales y; liberación del hierro al interior de la circulación durante la hemólisis intravascular.

La anemia severa se observa con mucha frecuencia en áreas de transmisión estable y sobre todo en la malaria placentaria; está relacionada a mayor riesgo de muerte materna ya que las gestantes tienen una menor tolerancia a las pérdidas fisiológicas que se producen en el puerperio inmediato, sobre todo las primigrávidas jóvenes ^(3, 4, 17, 30, 31). El impacto de la anemia es también sobre el feto, ya que éste tendrá un mayor riesgo de anemia por deficiencia de hierro cuyo resultado final es: retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso al nacer y natimuecos ⁽³¹⁻³⁷⁾.

2. Hipoglicemia

Está entre las complicaciones de mayor frecuencia en las gestantes afectadas por malaria severa por *P.falciparum*, en comparación con la mujer no gestante, en una proporción de 7/1 ^(10, 21, 30). La sintomatología es inespecífica como: vértigo, visión borrosa, frialdad en la piel de extremidades, hipotensión, convulsiones, razón por la cual se debe realizar rápidamente el diagnóstico diferencial con malaria cerebral y eclampsia. La fisiopatología se explicaría por:

- Aumento en la función de las células beta del páncreas, incrementándose la secreción de insulina.
- La elevada liberación del factor de necrosis tumoral (FNT) que, disminuye la gluconeogénesis hepática, aumentando la secreción de insulina ^(4, 10, 38).
- La infección malárica, estimularía la liberación de insulina, para compensar los requerimientos de glucosa por parte del parásito ^(4, 10, 12, 38).

El indicador para el diagnóstico de hipoglicemia, según la OMS (12) es el hallazgo en sangre de niveles de glicemia por debajo de 40 mg/dl o, menos de 2.2mmol/L (12); debiendo indicar que el mayor riesgo de hipoglicemia es en el segundo y tercer trimestre del embarazo (12), es por esta razón que el tratamiento en dichos trimestres se prefiere el artesunato parenteral a la quinina, ya que ésta se asocia a hipoglicemia recurrente.

3. Malaria cerebral

Es una complicación muy grave de la malaria por *P. falciparum* en mujeres embarazadas, ocasionando alta mor-

talidad. En un estudio realizado en Cuba se encontró que en adultos afectados por malaria *falciparum*, ésta ocupó el primer lugar entre las complicaciones de la malaria ⁽³⁹⁾.

En cuanto a la fisiopatología, ésta se explica por:

- Secuestro de glóbulos rojos parasitados en la microvasculatura cerebral por citoadherencia
- Formación de rosetas y aglutinación de glóbulos rojos parasitados; las rosetas se forman por la unión de glóbulos rojos no parasitados, alrededor de glóbulos rojos parasitados
- Producción de citoquinas, con elevación de las mismas como: el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa); interferon gama; TNF- alfa-INF gamma y la IL-1
- Apertura de la barrera hematoencefálica.

Las manifestaciones clínicas son variadas como: alteración de la conciencia, psicosis orgánica, convulsiones tónico-clónicas generalizadas. En cuanto al manejo, éste debe realizarse en la unidad de cuidados intensivos-UCI. El tratamiento específico recomendado es la administración de quinina EV y solución hipertónica de glucosa para evitar la hipoglicemia; no debe administrarse corticosteroides por el riesgo de sangrado, el empleo de diuréticos osmóticos está contraindicado, ya que agravaría la obstrucción capilar ^(10, 12, 38-42).

4. Malaria Placentaria

La placenta es un órgano preferido para el secuestro del *Plasmodium falciparum* y por tanto para su replicación ^(3, 10, 43), lo cual resulta en acumulación de glóbulos rojos parasitados, infiltración por células inflamatorias, liberación de mediadores proinflamatorios, originando las alteraciones patológicas. Histológicamente la placenta se caracteriza por la presencia de parásitos, leucocitos, macrófagos con pigmento malárico, depósito de fibrina en el espacio intervelloso, y; engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto. El depósito fibrinoide excesivo es el hallazgo histológico constante usualmente asociado con necrosis del sincitiotrofoblasto, daño endotelial, así como la pérdida parcial de vellosidades y acumulación de material filamentosos en las vacuolas intracitoplasmáticas, estos cambios alteran la barrera placentaria de manera que el pasaje de nutrientes y oxígeno se altera con resultados adversos para el feto como: prematuridad, neonatos hipotróficos, retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y natimuecos ^(3, 10, 43, 44, 45, 46).

El estándar de oro para el diagnóstico de malaria placentaria es el estudio histopatológico de la placenta ^(3, 47, 48).

VI. DIAGNOSTICO

La malaria gestacional tiene una connotación especial para su diagnóstico, ya que puede haber parasitemia o estar ausente. En los casos en los cuales no se encuentra

parasitemia, se debe esperar el parto para el estudio de la placenta ya que hay casos de parasitemia sin infección placentaria y; malaria placentaria sin parasitemia, por tal razón para configurar un caso de malaria gestacional se debe realizar el análisis en sangre periférica y el estudio histopatológico de la placenta ^(10, 20, 43), y otros procedimientos como:

1. **Historia clínica**, debe basarse en el antecedente epidemiológico y, en la sintomatología que es muy inespecífica como: fiebre, sudoración, cefalea y malestar general aunque en áreas de transmisión estable, las pacientes son generalmente asintomáticas ^(10, 12)
2. **Microscopía de luz**, método para identificar el parásito aunque, como ya hemos indicado, habrá casos de malaria gestacional sin parasitemia debido al secuestro placentario. Un microscopista experto puede detectar formas asexuadas del parásito con densidad tan baja como 10 por microlitro de sangre, pero el límite de sensibilidad es 100 parásitos por microlitro de sangre.
3. **Test de diagnóstico rápido**, detectan antígenos específicos del parásito, algunos de ellos detectan sólo una especie (*P. falciparum*), otros detectan una o más especies de parásitos. Estos métodos tienen la ventaja que son fáciles de operar y de interpretar, no requiriendo equipamiento especial. Tienen una sensibilidad mayor a 95% para la detección de parásitos y con una densidad parasitaria de 100 parásitos por microlitro de sangre ^(10,12).
4. Método de detección basado en PCR, este método detecta ADN del parásito, es altamente sensible y también es usado para detectar infecciones mixtas (más de una especie de *Plasmodium*), sobretodo con baja densidad parasitaria ⁽¹²⁾.
5. Estudio histopatológico de placenta, ya hemos mencionado los signos histopatológicos que caracterizan la malaria placentaria ^(3, 12, 20, 43-47).

VII. TRATAMIENTO

Según la OMS, el objetivo del tratamiento en las áreas de transmisión intensa y estable es la curación clínica, es decir, la supresión de los signos y síntomas; pero no necesariamente de los parásitos, administrándose tratamiento esquizonticida y no necesariamente gametocida ^(12, 51).

En áreas de transmisión inestable (caso de nuestro país), el objetivo del tratamiento debe ser la cura radical, pues rara vez se corrige la curación clínica si los parásitos no son eliminados.

En el caso de la malaria gestacional complicada o severa, el objetivo del tratamiento es salvar la vida de la madre ^(1, 7, 10, 12) y, en forma secundaria prevención de la recrudescencia, de la resistencia a los antimaláricos y de la discapacidad.

Es necesario indicar que la terapia ha evolucionado desde la monoterapia, terapia múltiple y, la que actualmente está normada: la terapia de combinación basada en artemisinina y derivados (ACTs) ^(10, 12, 52).

Los principales esquemas de tratamiento de la malaria gestacional, recomendados por la OMS ⁽¹²⁾, los presentamos en los cuadros N°1 al N°4.

VIII. PRESENTACIÓN DE LOS ANTIMALÁRICOS EMPLEADOS

1. Cloroquina: peso molecular 436.0

Mecanismo de acción: interfiere con la detoxificación del parásito, su acción es ESQUIZONTICIDA; la resistencia del parásito está relacionada a cambios genéticos en sus transportadores (PfcRT, PfMDR), reduciendo la concentración de cloroquina en el sitio de acción, la vacuola alimenticia del parásito.

Presentación: tabletas que contienen 100 mg. o 150 mg. de cloroquina base como fosfato o sulfato

2. Primaquina, peso molecular: 259.4

Es efectiva contra todas las formas intrahepáticas de todas las especies de parásitos, produce la cura radical de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, en combinación con otro antimaláricos esquizonticida.

Tiene acción gametocida contra el *Plasmodium falciparum*, la sobredosis puede ocasionar: leucopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia con cianosis, está contraindicada durante el embarazo por los efectos indeseables en el feto como metahemoglobinemia.

Presentación: tabletas que contienen 5.0 mg, 7.5 mg o 15 mg de primaquina base como difosfato.

3. Quinina, peso molecular: 324.4

Tiene acción esquizonticida, el mecanismo íntimo de acción no se conoce.

Se presenta en tabletas de 300 mg., y ampollas de 2 ml, conteniendo 300 gr/ml (total 600 mg por ampolla).

No debe administrarse en inyección intravenosa en bolo, por el riesgo de hipotensión severa, debe administrarse en infusión salina o de dextrosa a una tasa que no exceda los 5mg/kg de peso corporal por hora. La sobredosis puede ocasionar sordera y ceguera aun-

que en el tratamiento de malaria a falciparum complicada estos efectos son raros.

4. Clindamicina, peso molecular 425.0

Presentación: capsulas conteniendo 75 mg, 150 mg o 300 mg de Clindamicina base y en ampollas de 150 mg.

5. Artesunato, peso molecular 384.4

Tiene acción esquizotónica contra todas las especies de Plasmodium y gametocida contra el P. falciparum.

Presentación: tabletas de 50 mg. o 200 mg de artesunato sódico y supositorios de 100 mg y de 400 mg.

También en ampollas IV o EV, conteniendo 60 mg de ácido artesúnic anhidro, con una segunda ampolla de bicarbonato sódico, en solución al 5%.

Como podrá notarse los antimaláricos mencionados, tienen un peso molecular menor de 600 Daltons, razón por la cual atraviesan la barrera placentaria en mayor o menor proporción⁽⁵³⁾, debiendo por ello, supervisar en forma minuciosa la administración de tales fármacos en la madre gestante.

IX. PREVENCIÓN DE LA MALARIA GESTACIONAL

Se consideran las siguientes medidas:

1. Durante una epidemia de malaria se recomienda a las mujeres embarazadas el uso de mosquiteros tratados con insecticida (MTI), desde el primer trimestre hasta todo el periodo puerperal (12)
2. Para madres que residen en zonas de transmisión estable se les debe prescribir el tratamiento preventivo intermitente (TPI), que comprende dos o tres dosis completas de tratamiento curativo de un eficaz fármaco antimalárico de preferencia de dosis única a intervalos de 30 días y durante el control prenatal bajo supervi-

sión. La primera dosis debe administrarse una vez que la madre perciba los movimientos fetales o detectados por el profesional de salud (18- 24 semanas), siendo un mínimo aceptable dos dosis.

El régimen recomendado es: sulfadoxima-pirimetamina (las tabletas contienen 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina) y la madre gestante debe tomar 3 tabletas juntas como dosis única, que luego repetirá a los 30 días y, finalmente a los 60 días después de la primera dosis.

3. Una medida eficaz será la vacuna, que actualmente se evalúa.

X. CONCLUSIÓN

La malaria gestacional por sus particularidades que la tipifican, es una entidad nueva que necesita un abordaje especial

RECOMENDACIONES

Es necesario que en nuestro país se adopten medidas con la finalidad de hacer frente a las posibles epidemias de malaria, que pueden ocurrir en los escenarios citados; entre éstas medidas podemos citar:

- Fortalecer la descentralización de los servicios y la atención primaria de salud.
- Formar equipos multidisciplinarios capacitados en los territorios de riesgo, para la elaboración de planes de acción frente a las posibles epidemias.
- Capacitar al personal de los servicios de todos los niveles, para ofrecer una atención de calidad, en nuestro caso, a la madre gestante
- Fortalecer los laboratorios para diagnóstico precoz
- Asegurar el abastecimiento de drogas antimaláricas.
- Fomentar alianzas estratégicas, con diferentes organismos regionales y nacionales e internacionales con fines de cooperación.

Cuadro N° 1

TRATAMIENTO DE MALARIA GESTACIONAL POR PLASMODIUM VIVAX

Medicamento					1er Día	2do Día	3er Día	Luego semanal hasta el parto	
ALTERNATIVA	MEDICAMENTO	1ª Dosis: Hora "0"	2ª Dosis: 12 hrs.	3ª Dosis: 24 hrs.	Cloroquina	4 tab.	4 tab.	2 tab.	2 tabletas por semana
1	ARTESUNATO	2.4 mg/Kg IV o IM	2.4 mg/Kg IV o IM	2.4 mg/Kg IV o IM					
2	QUININA	20 mg/Kg en infusión IV (*)	Luego en infusión completar: 10 mg c/8 hrs., hasta 24 hrs						

Nota: En el parto tomar una muestra de sangre a la madre y de cordón umbilical para prueba de "GOTA GRUESA".
En el puerperio indicar: PRIMAQUINA 2 tab/día (30 mg.) durante 7 días. Fuente: Ref. 12

Cuadro N° 2

TRATAMIENTO DE MALARIA GESTACIONAL NO COMPLICADA CAUSADA POR PLASMODIUM FALCIPARUM - PRIMER TRIMESTRE

ALTERNATIVA	MEDICAMENTO	DOSIS/DÍA	DURACIÓN
1	QUININA + CLINDAMICINA	600 mg. c/8 hrs. (2 tab. c/8 hrs.)	7 días
		600 mg. c/12 hrs. (2 cap. c/12 hrs.)	7 días
2	ARTESUNATO + CLINDAMICINA	250 mg/día 1 tab./día	7 días
		600 mg c/12 hrs. 2 caps. c/12 hrs.	7 días

Nota: Se recomienda la alternativa (2), solo si el tratamiento de la alternativa (1), falla o no está disponible.

Fuente: Ref. 12

Cuadro N° 3

TRATAMIENTO DE MALARIA GESTACIONAL NO COMPLICADA CAUSADA POR PLASMODIUM FALCIPARUM SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE

ALTERNATIVA	MEDICAMENTO	DOSIS/DÍA	DURACIÓN
1	ARTESUNATO + CLINDAMICINA	250 mg/día (1 tab/día)	7 días
		600 mg c/12 hrs. (2 caps c/12 hrs)	7 días
2	QUININA + CLINDAMICINA	600 mg c/8 hrs. (2 tab c/8 hrs)	7 días
		600 mg c/12 hrs. (2 caps c/12 hrs)	7 días

Fuente: Ref. 12

(*) PARA INFUSIÓN DILUIR en 500 ml de Dextrosa 5% y pasar en 4 horas cada vez.

Nota: Luego de cumplidas las 24 horas del tratamiento arriba indicado, se debe continuar con: Esquema de Alternativa 2 del Cuadro N° 2, o Alternativa 1 del Cuadro N° 2

Fuente: Ref. 12

REFERENCIAS

- WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Switzerland. 2006
- Steketee W, Nahlen L, Parise E, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria endemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:28-35
- Uneke C. Impact of placental *Plasmodium falciparum* malaria on pregnancy and perinatal outcome in Sub-Saharan Africa. I: introduction to placental malaria. *Yale Journal of Biology and Medicine.* 2009;80:39-50.
- Piñeros G, Blair S, Malaria y embarazo. *Infectol.* 2007;6(3):168-76
- Celis J, Montenegro R, Castillo A, Che E, Muñoz A. Evaluación de la malaria en la Región Loreto. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2003;64(4):261-66
- Rodríguez H, Betancourt R, Purizaca M. Marco institucional: respuesta del sector salud, políticas y planes de salud. En: La salud en Piura. 2008. UNP
- WHO. Malaria control today. Switzerland 2005
- Carter R, Mendis K. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2002;564-94
- MINSAP. Malaria: prevalencia y riesgo por regiones. Unidad de análisis, tendencias en salud. La Habana. Cuba. 1971.
- Purizaca M. La malaria en la gestación. *Rev. Per Ginecol Obstet.* 2008; 55:131-42.
- Hall F, Fauci A. Malaria control, elimination and eradication: The role of the evolving biomedical research agenda. *The Journal of infectious Diseases.* 2009;200:1039-43.
- WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Switzerland. 2010
- Vargas J. Prevención y control de la malaria y otras enfermedades transmitidas por vectores en el Perú. *Revista Peruana de Epidemiología.* 2003; 11(1):
- Dellicour S, Tótem A, Guerra C, Show R, Kuile F. Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria 2007: a demographic study. *PLoS Med.* 2010;7(1):1-10
- Guerra C, Gikandi P, Tatem A, Noor A, Smith D. The limits and intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: Implications for malaria control and elimination worldwide. *PLoS Med.* 2008;5(2): e38.
- Guerra C, Snow R, Hay S. Mapping The Global extent of malaria in 2005. *Trends. Parasitol.* 2006;22:353-350.
- WHO. A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region. Brazzaville. 2004.
- OPS/OMS. Malaria in the Americas: time series Epidemiological data the 2000 to 2007. 2006.
- Dieguez L, Cifuentes J, For S, Avelar C, García A, Salinas O, Del Cid R. Índices maláricos como patrón de riesgo en el departamento del Peten Norte, Guatemala. *Rev Cubana Med Trop.* 2008; 60(2):148-58.
- Blair S. Malaria en la mujer embarazada. Tópicos de infectología. Dpto. de Microbiología y Parasitología. Universidad de Antioquia. 1994;245-55.
- Paya C. Paludismo y Gestación. *General Obstet Clin.* 2004;5(4):204-10.
- Hammrich A, Campbell M, Chandramohan D. Unstable malaria transmission and maternal mortality experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health.* 2002;7(7):573-6.
- Sullman C, Marshall T, Dorman E, Bulmer J, Cutts F, Peshu N, Marsh K. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birth weight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health.* 2001;6(10):770-8.
- Mc Gregor A. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Hyg.* 1984;33(4):517-25.
- WHO. Expert Commite on Malaria. WHO Technical Report series. 892.WHO;2000
- WHO. World malaria situation in 1994. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:285-90
- Tako A, Zhou A, Lohoue J, Leke R, Taylor W, Leke F. Risk factors for placental malaria and its effect on pregnancy outcome in Yaoundé; Cameroon. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72:231-42.
- Shulman E. Malaria in pregnancy: its relevance to safe mother hood programmes. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93:59-66
- Guyatt L, Snow W. The epidemiology and burden of *Plasmodium falciparum*-related anemia among pregnant in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:36-48.
- Carter R, Mendis K. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2002;564-94
- Steketee W, Nahllen L, Parise E, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria endemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(1-2 suppl):28-35.
- Steketee W, Wirima J, Slutsker L, Roberts M, Khoromana O, Heymann L, Breman G. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(1 suppl):2-7
- Shulman E, Dorman K, Bulmer N. Malaria as a causa of severa anaemia in pregnancy. *Lancet.* 2002; 360(89331):494-99
- Whitty J, Edmons S, Mutabingwa K. Malaria in pregnancy. *BJOG.* 2005;112(9):1189-95.
- Hoestermann F, Ogbaselassie G, Walker J, Bastert G. Maternal mortality in the main referral hospital in the Gambia. West Africa. *Trop Med Int Health.* 1996;1:710-17.
- Macleod J, Rhode R. Retrospective follow up of maternal in a rural district of Tanzania. *Trop Med Int Health.* 1998;3:130-37.
- Brabin B, Piper C. Anemia- and malaria- attributable low bithweight in two populations in Papua New Guinea. *Ann Hum Biol.* 1997;24:547-55.
- Mendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol today.* 1995;11(5):178-83.
- Arancibia L, Rosendo M, Serrano A, Menéndez R, Fonseca R. Paludismo grave en adultos mayores de 18 años. *Rev Cubana Med Trop.* 2006;57(3):21-8.
- Padron A, Talledo L. Mortalidad por malaria cerebral en poblaciones civiles y militares en la República Popular de Angola. *Rev Cubana Med Militar.* 2001;30:13-19.
- Kakilaya S. Malaria Web site lost update. Central nervous system involved in *Plasmodium falciparum* malaria. 2005
- Conde C, Ferrer I, Sainz M, Ferrer M. Comportamiento clínico epidemiológico de la malaria cerebral en la unidad de cuidados intensivos. *Arch Med Camaguey.* 2007;11(6):1025-32.
- Mataelli A, Caligaris S, Castelli F, Carosi G, The placenta and malaria. *Ann Trop Med Parasitol.* 1997;91:803-10
- Ordi J, Ismail M, Ventura J. Massive chronic intervillitis of the placenta associated with malaria infection. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:1006-11.
- Bulmer J, Rashed N, Francis N, Morrison L, Greenwood M. Placental malaria I: Pathological classification. *Histopathology.* 1993;22:211-8
- Bulmer J, Rashed N, Francis N, Morrison L, Greenwood M. Placental malaria. II: A semiquantitative investigation of the pathological features. *Histopathology.* 1993;22:219-25.
- Uneke C. Impact of placental *Plasmodium falciparum* malaria on pregnancy and perinatal outcome in Sub-Saharan Africa. Part III: Placental malaria, maternal health and public health. *Yale Journal of Biology and Medicine.* 2008(81):1-7
- Uneke C. Congenital *Plasmodium falciparum* malaria in Sub-Saharan Africa: a rarity or frequent occurrence?. *Parasitol Rev.* 2007;101(4):835-42.
- Voittier G, Arsac M, Farnoux C, Kurdjian P, Baud O, Aujard Y. Congenital malaria in neonatos: two case report and review of literature. *Paediatrica.* 2008;97:500-12.
- Del Punta V, Gulletta M, Matteelli A, Spinoni V, Regazzoli A, Castelli F. Congenital *Plasmodium vivax* malaria mimicking neonatal

- sepsis: a case report. *Malaria Journal*. 2010;9:63
51. OMS. Informe de Comité de expertos en paludismo 20º Informe Ginebra 2000
52. Neyra D, Cabezas C, Ruebush T. El proceso de adecuación y cambio en la política del tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* en el Perú. 1990 – 2001. *Rev Per Med Exp Salud Pública*. 2003;20 (3): 162-71
53. Purizaca M. La Placenta y la barrera placentaria. *Rev Per Ginecol Obstet*; 2008; 54: 270-78

31. DENGUE EN EL EMBARAZO

Dr. Manuel Purizaca Benites

I. INTRODUCCIÓN

El dengue es la más importante enfermedad viral emergente en el mundo actual. Se le encuentra en más de cien países y; dos billones y medio de personas están en riesgo de padecerla. Se estima que cada año ocurren 50 a 100 millones de casos, cerca de 500 mil casos de dengue hemorrágico requieren hospitalización y, 25 mil a 50 mil fallecen. En las Américas, el número de casos ha aumentado en forma sostenida durante los últimos 25 años, situación que se interpreta como una falla en las políticas de salud pública y, entre los pocos países que están libres del vector se mencionan a Canadá y Uruguay. Actualmente representa un serio peligro para los países de América, considerando que prácticamente ninguno está exento, el elevado número de enfermos que se observa en los brotes y la elevada mortalidad de las formas graves. De otro lado, es considerada una de las enfermedades que produce mayor impacto económico⁽¹⁻⁶⁾

La mortalidad asociada con una epidemia de dengue puede estar relacionada con diversas características del virus y del hospedero, como la virulencia de la cepa viral circulante y las particularidades inmunitarias de la población, pero sobre todo con el nivel de preparación del sistema de salud para hacer frente a estas contingencias. Tan importante como evitar la transmisión del dengue es la preparación de los sistemas de salud para atender adecuadamente a los enfermos y evitar su muerte. Se debe aspirar a no tener epidemias; pero si ocurren, se debe procurar no tener fallecidos. Una buena administración de salud puede ser capaz de salvar más vidas durante una epidemia de dengue, que las unidades de cuidados intensivos y los servicios hospitalarios en general.

Esto se debe a que el tratamiento individual de cada enfermo no puede aplicarse adecuadamente, si no está enmarcado en un conjunto de medidas organizativas y de capacitación que deben ser ejecutadas en cada hospital o en los establecimientos periféricos^(1, 2, 6, 7).

No tener mortalidad por dengue o reducirla al mínimo depende principalmente de la calidad de la atención médica y del acceso oportuno de la población a dicha atención

que, sin dejar de ser curativa, tiene que cumplir funciones de prevención y promoción, especialmente mediante la educación para la salud. La capacitación del personal de salud resulta fundamental para ofrecer una atención de calidad a los pacientes con dengue, pero no basta; pues durante el enfrentamiento de las epidemias, el modelo de atención es determinante. La actividad de capacitación constituye una inversión y como tal se debe programar, cuantificar, controlar y evaluar^(1, 2, 8, 9, 10).

II. TRANSMISIÓN DEL DENGUE

El dengue es una enfermedad viral transmitida de una persona enferma a una sana susceptible, a través de la picadura de un mosquito hembra hematófaga, siendo los principales vectores: el *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. El *Aedes aegypti* es de origen africano y se conocen tres variedades: el *Aedes aegypti*, variedad *aegypti*; el *Aedes aegypti*, variedad *formosus*; y *Aedes aegypti*, variedad *landensis*. El *Aedes aegypti* es la más distribuida en el mundo y es la que existe en el continente americano. El *Aedes albopictus*, es de origen asiático, se distribuye desde Japón, Corea y las islas del Pacífico sur de Asia hasta algunos países europeos, formando un corredor continental e insular. El ciclo de vida del vector es de 15 a 30 días y la distancia de vuelo es en un radio de 40 – 60 metros⁽⁸⁾.

III. PATOGENIA

Las hipótesis propuestas sobre la patogenia de la fiebre del dengue hemorrágico son:

1. Amplificación dependiente de anticuerpos (ADA), ha sido formulada para explicar el hallazgo de severas manifestaciones del DHF/SSD en niños que experimentan una segunda infección por el virus del dengue, con un serotipo diferente de la infección primaria. Niños menores de un año que adquieren anticuerpos IgG maternos antidengue son también susceptibles de desarrollar DHF/SS luego de la infección primaria. En el curso de la infección primaria, el virus penetra en la célula diana mediante su unión a un receptor celular y se producen anticuerpos neutralizantes capaces de proteger por mucho tiempo contra la infección con ese mismo serotipo y durante sólo dos o tres meses contra otros serotipos. En cambio, durante una infección secundaria con un serotipo heterólogo, se forman complejos virus-anticuerpos que penetran en los monocitos y macrófagos gracias a la unión del fragmento constante de la inmunoglobulina (que forma parte del inmunocomplejo) a los receptores celulares del tipo gamma. Como consecuencia, se infecta un mayor número de células y se favorece la diseminación viral⁽¹¹⁻²⁰⁾.
2. La activación de los linfocitos T y la producción de citoquinas son factores importantes en la patogenia

del DH. Ahora conocemos que después de una infección primaria se producen clones de células TCD4+ y CD8+ efectoras y con memoria que son específicos para el serotipo infectante, aunque capaces de reconocer los otros serotipos. En el curso de la segunda infección se activan los clones con memoria frente al nuevo serotipo y así se desencadena la respuesta inmunitaria. En los casos de DH se exagera la activación de células T produciendo citoquinas como: IFN-gamma, IL-2 y TNF-alfa, que ocasionan lisis de monocitos infestados con el virus del dengue. El TNF-alfa es también producido por activación de monocitos. El efecto sinérgico de IFN-gamma y TNF-alfa y activación de proteínas del complemento desencadenan fuga o salida del plasma en infección secundaria. En casos graves se puede detectar concentraciones elevadas de las proteínas C3 y C5, con efecto directo sobre la permeabilidad vascular⁽²¹⁻²⁴⁾

Se postula que los complejos virus-anticuerpo circulantes podrían ser los que activan la reacción en cascada del complemento

3. La virulencia de la cepa infectante es la capacidad del virus para producir enfermedad en el hospedero. El DHF/SSD ocurre con 12 probables secuencias de infección: DENV-1 – DENV-2; DENV-3 – DENV-2; etc.

IV. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Fiebre del dengue o dengue clásico.

La primera manifestación generalmente es la fiebre aguda, de 2 - 7 días de duración, acompañada de dos o más de los signos y síntomas siguientes: cefalea, dolor retro orbitario, dolor osteomuscular generalizado, eritema, manifestación hemorrágica (petequias, prueba de torniquete positiva), leucopenia. Es incapacitante y una recuperación asociada a fatiga prolongada y muchas veces depresión; en niños el cuadro clínico es leve^(1,2).

Dengue hemorrágico (fiebre del dengue hemorrágico).

Es un caso de dengue con tendencia a la hemorragia evidenciada por uno o más de los signos y síntomas siguientes: Prueba del torniquete positivo, petequias, equimosis o púrpura, sangrado de mucosas (epistaxis, gingivorragias) y en el lugar de las inyecciones; hematemesis y melena, trombocitopenia (plaquetas por debajo de 100,000/ml y evidencia de extravasación de plasma por incremento de la permeabilidad capilar, que puede ocasionar además derrame pleural, ascitis o hipoproteinemia) e incremento del hematocrito mayor de 20% para edad y sexo, y es considerado evidencia definitiva de extravasación de plasma e incremento de la permeabilidad vascular

Síndrome de shock por dengue.

Síndrome caracterizado por los criterios del dengue hemorrágico, asociado a signos de falla circulatoria, como aumento en la frecuencia del pulso, hipotensión, frialdad, sudoración y agitación^(1,2).

Definición de casos de dengue

Para el diagnóstico definitivo de dengue, se necesita la confirmación con pruebas virológicas y serológicas y; según la OMS, es necesario considerar las siguientes definiciones:

Caso probable de dengue

Pacientes con enfermedad febril aguda con dos o más de las siguientes manifestaciones:

Cefalea, dolor retro orbitario, mialgia, artralgia, eritema, manifestaciones hemorrágicas, leucopenia y pruebas serológicas como:

- Inhibición de la hemaglutinación, considerándose positivos los títulos recíprocos de la prueba de hemaglutinación indirecta (IHA) igual o mayor a 1/280
- Títulos de IgM que detecta anticuerpos específicos anti dengue y que debe solicitarse a partir del 6º día de iniciada la enfermedad.
- Determinación de anticuerpos IgG, que debe solicitarse a partir de la 3ª semana de iniciada la enfermedad^(1,2).

Caso confirmado de dengue

Es aquel caso con cuadro compatible con dengue y con pruebas virológicas positivas:

- Aislamiento del virus del dengue del suero
- Tipificación del virus del dengue por PCR reversa (RT-PCR)
- Demostración de un incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos IgG
- Detección de ácido nucleico viral en tejido de necropsia y en muestras de suero (1,2)

V. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO, los estudios de laboratorio son:

- A. Aislamiento viral a través de: inoculación a ratones recién nacidos y cultivos celulares
- B. Identificación viral, el desarrollo de hibridomas que producen anticuerpos monoclonales específicos de serotipo ha posibilitado el desarrollo de un método rápido, simple y económico para la identificación de los virus del dengue con la utilización de la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), independientemente del sistema biológico utilizado para el aislamiento viral^(1,2,25-27)
- C. Diagnóstico serológico, en el dengue se producen dos tipos de respuesta serológica: primaria y secundaria. La primaria ocurre en aquellas personas que no son

inmunes a flavivirus. La respuesta secundaria se observa en aquellos individuos con una infección aguda por dengue y que han sufrido infección anterior. La inmunidad a un serotipo se considera de larga duración y efectiva frente a una segunda infección por el mismo serotipo. La existencia de cuatro serotipos virales hace probable que se produzcan incluso infecciones terciarias y cuaternarias.

Los anticuerpos IgM antidengue que se producen en respuesta a la infección se desarrollan rápidamente y a partir del quinto día de enfermedad la mayoría de pacientes presenta cantidades detectables. Estos anticuerpos declinan hasta niveles no detectables entre los 30-90 días contados desde el inicio de la enfermedad. Se ha observado cierta reactividad cruzada con otros flavivirus, como fiebre amarilla y encefalitis japonesa

Los anticuerpos IgG antidengue empiezan a incrementarse a partir del quinto o sexto día, siendo máximo a quince o veinte días, luego declinan pero permanecen detectables durante toda la vida. En caso de infección secundaria, los anticuerpos IgG se elevan desde el inicio de los síntomas; permanecen altos durante varias semanas y luego declinan en forma paulatina. Esta elevación significativa permite el diagnóstico presuntivo en monosueros tomados durante la fase aguda de la enfermedad.

El diagnóstico de dengue es complicado, por causa de los determinantes antigénicos de reactividad cruzada compartidos entre los cuatro serotipos y los flavivirus en general. De otro lado, considerando su presencia y los elevados niveles de anticuerpos observados en los individuos que desarrollan una infección de tipo secundaria, el estudio de monosueros tomados en la fase aguda o en la convaleciente temprana, puede ser de utilidad como criterio de caso probable o presuntivo de dengue.

D. Detección molecular. La PCR es utilizada ampliamente en el diagnóstico de dengue, porque permite la detección del agente de forma directa en muestras de suero, células infectadas, sobrenadantes celulares y en larvas infectadas, así como en muestras de tejidos frescos y embebidas en parafina en fallecidos por dengue hemorrágico (DHF). A su vez, permite determinar la presencia de infecciones concurrentes por dos serotipos.

E. Detección antigénica. Es un método alternativo para el diagnóstico rápido del dengue, que permite la detección directa del antígeno viral en el suero del paciente o en muestras de tejidos de fallecidos, con la utilización de sistemas inmunoenzimáticos y técnicas inmunohistoquímicas. El desarrollo de sistemas inmunohistoquímicos y de la PCR ha determinado un me-

joramiento en la calidad del diagnóstico en los casos letales de FHD/SSD ^(1,2,25-27)

En resumen, actualmente el diagnóstico de dengue puede ser abordado mediante el aislamiento viral, detección del antígeno y el genoma viral en muestras de suero, tejidos y mosquitos, así como por la detección de anticuerpos IgM, IgG, permitiendo el diagnóstico de una infección reciente o pasada. Una aplicación de las técnicas enumeradas, en su conjunto permite que los laboratorios que asumen el diagnóstico de rutina y la vigilancia, puedan ofrecer un diagnóstico rápido y temprano de la situación epidemiológica en el país.

F. Otras pruebas de laboratorio que debe realizarse en la madre embarazada con dengue son:

- Generales, como: hemograma con recuento de leucocitos, hematocrito y cuenta de plaquetas, velocidad de sedimentación, urea - creatinina, ionograma y gasometría.
- Pruebas que evalúan alteración hepática como: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, transaminasas, bilirrubina sérica y proteínas totales y fraccionadas.
- Para diagnóstico diferencial, gota gruesa, estudio de LCR (citoquímico y bacteriológico) ^(1, 2, 25-28).
- Imágenes, como ultrasonografía abdominal, en busca de ascitis, hepatomegalia, engrosamiento de la pared vesicular, etc.

VI. DENGUE EN EL EMBARAZO

Según diferentes estudios, el cuadro clínico de la fiebre del dengue en la mujer embarazada es muy similar al cuadro clínico que se presenta en la población general, manifestándose desde el primer día con fiebre, cefalea y dolor, tanto retroorbitario como osteomuscular. En el dengue hemorrágico, a lo anterior se añade el sangramiento y las petequias que aparecen desde el primer día, siendo muy evidentes a partir del segundo día de evolución, a diferencia de la población general en quienes esta sintomatología aparece a partir del quinto día. La mitad de casos de dengue hemorrágico en mujeres embarazadas presenta la prueba de lazo positiva y el número de plaquetas disminuido ⁽²⁹⁻³⁷⁾

Las embarazadas con dengue clásico en el tercer trimestre tienen parto y puerperio normales; pero el dengue hemorrágico puede ocasionar restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal en el primer y segundo trimestre, sufrimiento fetal intraparto y ocasionalmente muerte materna. Se ha reportado transmisión vertical del dengue, por lo que siempre se debe considerar esta posibilidad en el recién nacido en los casos de madres infectadas durante la gestación. Una prueba fundamental sería la demostración de IgM específica en el recién nacido ^(32,36).

En el año 2006 ocurrió un brote de dengue por serotipo 3 en Santiago de Cuba, se hizo seguimiento a 30 gestantes infectadas con este serotipo y se encontró: restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y sufrimiento fetal intraparto; y al estudiar la placenta se demostró daño placentario que habría ocasionado disfunción placentaria, lo cual explicaría el RCIU y el sufrimiento fetal intraparto ⁽³⁸⁾.

En conclusión puede afirmarse que la morbilidad y mortalidad son eventos a esperar en la gestante con dengue hemorrágico, pero no carácter prevalente, en comparación a la población general.

VII. CURSO DE LA ENFERMEDAD

En gestantes, como en pacientes en general el curso de DF/DHF es impredecible. La mayoría de enfermos tiene una fase febril de 2 a 3 días (dengue clásico), seguido de una fase crítica de 2 a 3 días de duración. Durante esta fase el paciente está afebril y el riesgo de desarrollar la enfermedad DHF/SSD es alto, si no se administra el tratamiento adecuado. Hemorragia y shock pueden ocurrir rápidamente y el tratamiento debe instaurarse en forma inmediata ⁽¹⁾

VIII. TRATAMIENTO DEL DENGUE CLÁSICO y DENGUE HEMORRÁGICO

a. Fase febril

Durante la fase febril temprana no es posible distinguir si estamos frente a un caso de dengue clásico o un caso de dengue hemorrágico.

En la mujer gestante se debe indicar lo siguiente:

- Paracetamol 1 tableta cada 8 horas, no más de 4 tomas en 24 horas
- No se debe administrar aspirina, tampoco ibuprofeno por el riesgo de gastritis y sangrado.
- No administrar antibióticos
- Terapia de rehidratación oral en pacientes con moderada deshidratación, causada por vómitos y fiebre.
- Alimentación según apetito.

Toda gestante con dengue clásico debe ser observada estrictamente, por el riesgo de complicaciones durante 2 a 3 días después de la remisión de la fiebre. Los pacientes y familiares deben ser instruidos para informar, en caso se presente, dolor abdominal, epistaxis, sangrado de mucosas, sudoración y piel fría ya que son signos nocivos. Si éstos se presentan la paciente debe ser hospitalizada ^(1, 2, 11, 12, 13, 15, 18, 26, 28, 30)

b. Fase afebril: Dengue hemorrágico (DHF), grados I y II.

Como en el dengue clásico, durante la fase afebril del DHF, grados I y II, la paciente tiene los mismos síntomas que durante la fase febril. Los signos y síntomas clínicos más trombocitopenia y hemoconcentración o aumento en el hematocrito son suficientes para establecer el diagnóstico clínico de DHF. Durante esta fase la paciente debe ser observada por 2 o 3 días después de la normalización de la temperatura, ausencia de eritema, sangrado de mucosas o petequias. Las pacientes con DHF grado I no requieren tratamiento con fluidos intravenosos y la terapia de rehidratación oral es suficiente.

Durante la fase afebril del DHF grado II, las complicaciones usualmente observadas son las mismas que durante el DHF grado I: además dolor abdominal, epistaxis, sangrado de mucosas y sangrado continuo en el lugar de inyecciones. Inmediatamente después de la hospitalización, debe realizarse una cuenta de plaquetas. Una reducción de plaquetas por debajo de 100,000 usualmente precede al incremento del hematocrito. Un aumento de 20% o más refleja una pérdida significativa de plasma y es indicación para una terapia rápida de reemplazo de volumen con solución de cristaloides (solución salina isotónica). No se recomienda fluidoterapia antes de la pérdida de plasma ^(1, 2, 11, 12, 13, 15, 18, 26, 28, 30)

c. Manejo del dengue hemorrágico, grados III y IV

Los signos comunes de las complicaciones observadas durante la fase afebril de DHF grado III incluye fallo circulatorio manifestado por pulso rápido y débil, hipotensión con escasa diferencial entre presión sistólica y diastólica (ejemplo 90/80), piel fría y agitación. Estas complicaciones ocurren por trombocitopenia, hemostasia anormal, extravasación de plasma y pérdida sanguínea.

Inmediatamente después de la hospitalización debe evaluarse cuenta de plaquetas, hematocrito, signos vitales, para determinar la condición clínica de la paciente e iniciar la terapia endovenosa de fluidos y monitoreo estricto. Si la paciente recibe alrededor de 1,000 ml de fluidos y los signos vitales no se estabilizan, el hematocrito debe ser repetido y puede suceder:

- que el hematocrito se encuentre incrementado, en este caso los fluidos intravenosos deben ser cambiados por solución de coloides.
- que el hematocrito se encuentre disminuido, en este caso se puede administrar sangre fresca.

Durante la fase afebril del DHF agudo grado IV, los signos vitales son inestables; la paciente en etapa temprana de shock tiene dolor abdominal agudo, agitación, piel fría y pulso rápido y débil y se debe administrar rápidamente terapia con fluidos EV. En caso de continuar en shock o pasa a shock profundo con pulso y presión arterial no detectables, la paciente debe recibir terapia con solución coloidal. ^(1, 13, 15, 18, 26, 28, 30)

IX. PREVENCIÓN

La forma ideal de controlar una enfermedad es la prevención primaria, es decir, evitar que las personas enfermen. En el caso del dengue, esto significaría inmunización de las personas o el control del vector (28). La OMS desde 1995, promueve una estrategia general para prevenir y controlar el dengue, basada en cinco elementos básicos (81, 21, 28):

- El co.ector con la participación de la comunidad y de todos los sectores de la sociedad.
- Vigilancia activa de la enfermedad, basada en la vigilancia clásica, con el apoyo de laboratorios capaces de detectar tempranamente las epidemias, y; la vigilancia del nivel de infestación del vector (que permite monitorear y evaluar los programas de control).
- La preparación para las emergencias, mediante planes de contingencia que contemplen la preparación del personal de salud para situaciones urgentes, la hospitalización, la atención y el tratamiento de los enfermos y el control del vector.
- El entrenamiento y fortalecimiento de la capacidad nacional para la vigilancia, el diagnóstico de laboratorio, el cuidado y el tratamiento de los casos, así como para el control del vector.
- La investigación de los temas relacionados con el control del vector.

A todo ello debemos agregar que, frente a epidemias como la del dengue, se debe intensificar y mejorar la calidad del control prenatal, como una forma de protección a las madres gestantes (28)

X. REFERENCIAS

1. WHO. Guidelines for treatment of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in small hospitals. WHO. New Delhi 1999:1-28.
2. Martínez E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Pública.* 2006;20(1):60-74
3. Guzman M, Kouri G, Diaz M, Llop A, Vasquez S, Gonzales D. Dengue, one of the great emerging health challenges of the 21st century. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3(5):511-20
4. Gubler D. The emergence of epidemic dengue fever in the Americas: a case of failed public health policy. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;17(4):221-4
5. Calisher C. Persisten emergence of dengue. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(5):738-9.
6. Valdés L, Vila J, Guzmán M. Impacto económico de la epidemia de dengue 2 en Santiago de Cuba. 1997. *Rev Cubana de Med Trop.* 2002;54(2):220-7.
7. Mc Bride H. Deaths associated with dengue hemorrhagic fever the first in Australia in over a century. *Med J Australia.* 2005;183(1):35-7.
8. Baddii M, Landero J, Cerna E, Abreli J. Ecología e historia del dengue en las Américas. *Int J Good Conscience.* 2007;2(2):248-73
9. Kalayanaraj S. Capacity building in case management of Dengue/DHF. *Thai Pediatr J.* 2000;7:178-9
10. Oliveira M, Leite M. Integrando conceitos a practica diaria na conducta ao paciente con dengue. *Saúde en foco/inferme epidemia.* *Saúde colectiva (Rio de Janeiro).* 2002;24:115-21.
11. Huan-Yao Lei, Huan J, Yeh M, Liu S, Liu Ch. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Am J Infect Dis.* 2008;4(1):1-9

12. Burke S, Nisala A, Johnson D, Scoot R. A perspective study of dengue infection in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;38:172-80
13. Guzman G, Kouri G. Dengue: An update. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(1):33-42.
14. Mackenzie J, Gubler D, Petersen L. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med.* 2004;10(12 suppl):S98-109.
15. Liu W, Liu J, Khor B, Lee C, Lee I, Chen R, Yang K. Dengue. *Bull.* 2003;27:19-24.
16. Halstead B. Neutralization and antibody dependent enhancement of dengue viruses. *Adv Virus Res.* 2003;60:421-67
17. Thein S, Aung M, Shwe N, Aye M, Zaw A, Aye K, Aye KM, Aas-kov J. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;56(5):560-72
18. Guzman G. Epidemiological studies on dengue in Santiago de Cuba. 1997. *Am J Epidemiol.* 2000;152:739-9
19. Guzman G. Sequential dengue infection. The Cuban experience. *Dengue Digest.* 2005;2(3):2.
20. Morens M, Halstead S. Measurement of antibody dependent infection enhancement of four dengue virus serotypes by monoclonal and polyclonal antibodies. *J Gen Virol.* 1990;71:2909-14.
21. Guzmán M, García G, Kouri G. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. *Rev Panam Salud Pública.* 2006;19(3):204-15.
22. Rothman L, Ennis A. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic fever. *Virology.* 1999;257(1):1-6.
23. Lei Y, Yev T, Liu H, Lin Y, Chen S, Liu C. Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection. *J Biome Sci.* 2001;8(5):377-88
24. Maguñá C, Osorio P, Suárez L, Soto L, Pardo K. Dengue clásico y hemorrágico: una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. *Rev Med Hered.* 2005;16(2):120-39.
25. Guzmán M, Vásquez S. Apuntes sobre el diagnóstico de laboratorio del virus dengue. *Rev Cubana Med Trop.* 2002;54(3):180-8.
26. Gubler D. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:480-96
27. Jacobs M. Dengue: Emergence as a global health problem and prospects for control. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 2000;94(1):7-8.
28. Purizaca M. El dengue y embarazo. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2009;55:199-210
29. López R, Deulofeu I, Domínguez C. Repercusión del dengue sobre el embarazo. *Medisan.* 2002;6(4):18-24
30. Carles G, Pfeifer H, Talarmin. Effects of Dengue fever during pregnancy i French Guiana. *Clin Infect Dis.* 1999;28(3):637-40
31. Reynes J, Laurent A, Deubel V, Telliam E, Moreau J. The first epidemic of dengue hemorrhagic fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;51(5):545-53.
32. Gonzales G, Guerra A, Malave L, Pérez P. Dengue neonatal: a propósito de un caso. *Archivos Venezolanos de puericultura y pediatría.* 2001;64(4):219-22.
33. Oletta J, Gonzales B, Oletta F. Situación actual del dengue en América y Venezuela. *Arch Hosp. Vargas.* 1999;41(3):123-133.
34. Fernandez R, Rodriguez T, Borbonet F, Vasquez F, Guzman M, Kou G. Study of the relationship dengue-pregnancy in a group of Cuba mothers. *Revista Cubana Med Trop.* 1994;46(2):76-78
35. Fouque F, Reynes J, Moreau J. Dengue in French Guiana, 1965-1993. *Boletín OPS.* 1995;119(2):140-8
36. Thaitmjanon P, Thisyakora U, Deerojnawong J, Innie B. Dengue infection complicated by severe hemorrhagic and vertical transmission in parturient women. *Clin Infect Dis* 1994;18(2):248-49
37. Rigau-Pérez J, Clark G. Cómo responder a una epidemia de dengue: visión global y experiencia en Puerto Rico. *Rev Panam de Salud Pública.* 2005; 17(4):282-93.
38. López R, Deulofeu I, Fayad Y, Macías M, Delgado G. Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2010;36(2):42-50.

32. OBESIDAD Y EMBARAZO: FISIOPATOLOGÍA Y COMPLICACIONES

Dr. Andrés Calle M.

Los efectos de una nutrición no adecuada, especialmente predominante en hidratos de carbono y grasas saturadas (fast food), son los desencadenantes de una creciente prevalencia de población con sobre peso y obesidad. Es indudable que la economía direccionada para los alimentos es cada vez mayor y por ello la población prefiere los alimentos de menor costo, que son justamente los hidratos de carbono aquellos que predominan en la dieta de la mayoría de la población. La nutrición en las personas adultas generalmente es valorada por la relación entre peso y la talla (índice de masa corporal: IMC), aunque aquello no indica el verdadero estado nutricional, pues la amplitud de este término implica además del ingreso de los grandes nutrientes, el ingreso dietético de vitaminas, minerales y oligoelementos, algunos de los cuáles son vitales y de alta importancia fisiológica y metabólica, como sucede con el hierro y la concentración de hemoglobina, pues fácilmente se puede encontrar poblaciones que presentan bajos niveles de hemoglobina y que pueden presentar obesidad. Así, no siempre el término nutrición está bien delimitado en el estado de salud de las personas, pues su amplitud implica no solo la presentación de un adecuado IMC, sino también la provisión de otros micronutrientes (vitaminas y oligoelementos), que cumplen funciones metabólicas determinantes en el estado de salud de un individuo.

La nutrición durante el embarazo es un tema controvertido, ignorado y a veces abordado en forma equivocada.

Los consejos nutricionales para la mujer embarazada varían:

- Estimuladas a tener modestos incrementos de peso durante la gestación.
- Incentivadas a “comer por dos”, con ganancias de peso excesivas

Mayor patología materna y fetal.

En estos momentos, la obesidad es una de las más serias pandemias de la humanidad. Hay países que, en sólo 15 años, han duplicado sus tasas de obesidad (IMC > 30). Se ha comprobado que es un factor que incrementa el riesgo de mortalidad y en general, entre sus consecuencias está la hipertensión, dislipidemias, diabetes tipo 2, infarto, apnea obstructiva del sueño y algunos tipos de cáncer, entre otros. La obesa presenta trastornos menstruales, infertilidad, mayor dificultad para quedar embarazada, tiene mayor incidencia de diabetes durante la gestación, de procesos infecciosos y de cesárea”

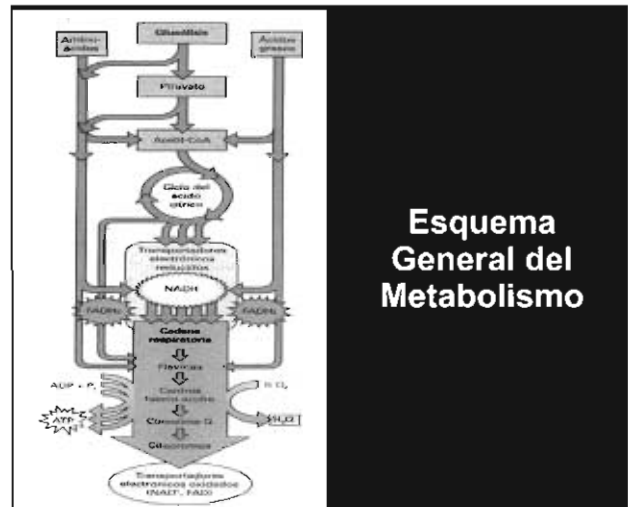
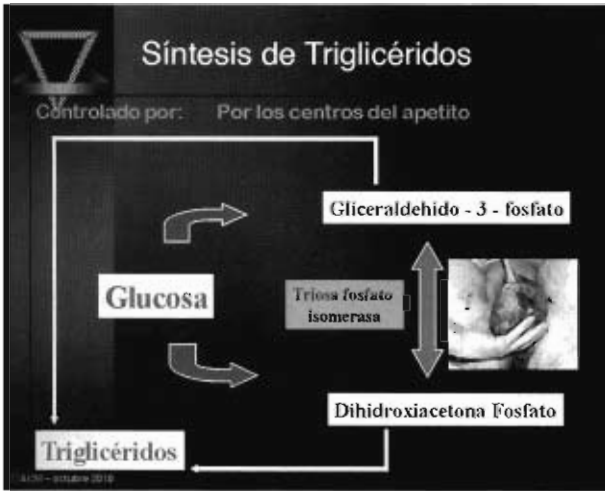
ENERGÍA PARA EL METABOLISMO

Requerimientos fetales:

43 Kcal/Kg/día

- 70 - 80 % Glucosa
- 20 % aminoácidos
- 10 % ácidos grasos
- En la dieta diaria de todos los humanos ingresa almidones, los cuáles se desintegran en el proceso digestivo hasta ingresar a nivel intestinal en forma de monosacáridos, especialmente en forma de glucosa. La glucosa pasa a la circulación, produciendo hiperglicemia transitoria, pues la insulina secretada por el páncreas lleva al ingreso de la glucosa al interior de la célula. Una vez ingresada a la célula, la glucosa es inmediatamente fosforilada (para perder el efecto osmótico) y forma la Glucosa -6- Fosfato, la cual seguirá la vía de la glucólisis para buscar producir energía para el organismo (en forma de ATP). Esta energía está regulada por las actividades de cada persona, pues debemos recordar que los humanos en promedio requerimos 2200 Kcal día; 50% de esta energía sirve para el metabolismo basal y el restantes 50% es para las actividades diarias.

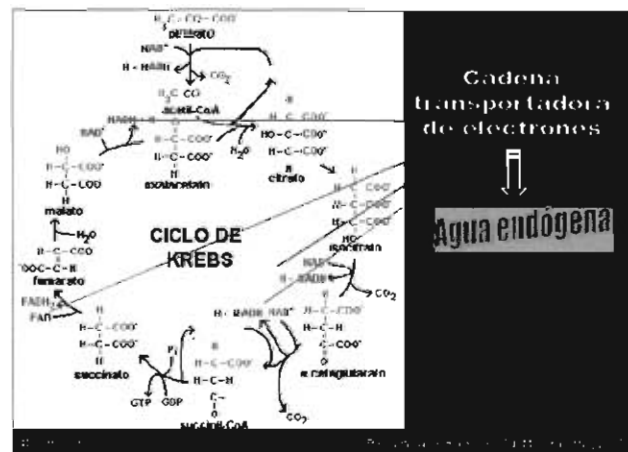
Si la ingesta calórica es excesiva, entonces se produce un represamiento de los metabolitos de la glucólisis que conduce a la formación de triglicéridos. Para la formación de triglicéridos se requiere dos productos: Glicerol -3- fosfato y ácidos grasos. El Glicerol -3- Fosfato es proveniente del metabolito de la glucólisis denominado Gliceraldehído -3- Fosfato, el cuál por estar en exceso, pues la ingesta dietética fue mayor en calorías, deja de ser aldehído y pasa a ser alcohol, y de esta forma puede enlazarse con los ácidos grasos saturados, que son los que producen los triglicéridos. Normalmente el Gliceraldehído -3- Fosfato debe seguir su camino catalítico y llegar hasta piruvato, el cuál posteriormente en forma de Acetil CoA ingresará al ciclo de Krebs, para poder producir NADH+H y FADH₂, nucleótidos que luego ingresarán a la cadena transportadora de electrones (llamada también fosforilación oxidativa), para producir agua y energía (ATP). Así, el exceso de energía ofertada (por el exceso de hidratos de carbono en la alimentación), conlleva la acumulación de Gliceraldehído -3- Fosfato y su consiguiente transformación en Glicerol -3- fosfato, el cual espera la presencia de ácidos grasos saturados para sintetizar los triglicéridos.



Triglicéridos

0 - 24 – 28 semanas: hiperlipidemia - hiperplasia de células beta.... Aumento de insulina:

1. Aumento de la síntesis de grasa
2. Hipertrofia del adipocito
3. Inhibición de la lipólisis



TRIGLICÉRIDOS

- 28 - 40 semanas:
 1. Aumento de lipólisis: aumento de hPL
 2. Aumento de cortisol: incremento de la lipogénesis y una acelerada cetosis durante el ayuno.

A su vez, los ácidos grasos pueden ser producto del ingreso de ácidos grasos en la dieta y/o ser producto de síntesis al interior de la célula. Cuando aquellos ingresaron en la dieta (sea en forma de ácidos grasos o en forma de triglicéridos, los cuáles se desintegran en ácidos grasos para ser ingresados a la circulación), entonces se puede sintetizar los triglicéridos. Pero si aquellos no ingresaron en la dieta, el organismo los puede sintetizar cuando el exceso de glucosa ingresada en la alimentación, llega hasta piruvato e ingresa al Krebs, el cual se detiene y permite acumular citrato, metabolito que sale de la mitocondria y se transforma en oxalacetato y acetil CoA citoplasmática. Este último metabolito es la fuente para que el organismo pueda sintetizar ácidos grasos. A su vez el oxalacetato regresa hacia Fosfoenol Piruvato, terminando en un nuevo incremento de Glicerol -3- Fosfato.

OBESIDAD ANTES DEL EMBARAZO

- RIESGOS:**
- AUMENTO DE RIESGO DE HAT: RR 10
 - AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE DIABETES: 17%
 - AUMENTO DE MACROSOMÍA FETAL: 90%

El aumento de peso en el embarazo: normalmente una mujer gestante con un IMC = 20, debe ganar 12 Kg de peso, de los cuáles 3,5 Kg es tejido celular graso (30% del total de la ganancia de peso), el cual sirve de reserva energética para el periodo de lactancia, pues esta etapa pos gestacional tiene requerimientos energéticos mayores que la gestación. Cuando la paciente brinda lactancia a su recién nacido al menos por un periodo de 6 meses, pierde totalmente el tejido celular graso restante del embarazo y recupera totalmente su peso anterior e incluso éste puede ser menor.

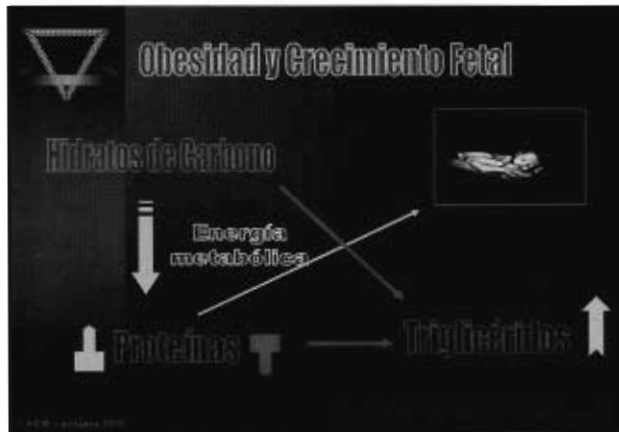
Si la paciente tiene mayor peso previo a la gestación, deberá ganar menor cantidad de peso, el cual está en relación con su peso previo (Tabla 1).

GANANCIA DE PESO NORMAL

- 0 - 10 semanas: 0.065 Kg/semana
- 11- 20 semanas: 0.335 Kg/semana
- 21- 30 semanas: 0.450 Kg/semana
- 31- 40 semanas: 0.335 Kg/semana

FACTORES QUE DETERMINAN LA GANANCIA DE PESO

- Peso Pregravidéz
- Talla
- Paridad
- Socio económico
- Actividad física
- Hábitos
- Raza



COMPLICACIONES

- EMBARAZO TEMPRANO
- EMBARAZO TARDÍO
- PERINATALES
- FETALES Y DEL RECIÉN NACIDO

COMPLICACIONES TEMPRANAS

- Aborto espontáneo
- Aborto recurrente
- Anomalías congénitas
- Problemas del Tubo neural
- Problemas cardíacos
- Problemas de pared abdominal

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

- ALFA FETO PROTEÍNA
MAYOR PESO, MENOR ALFA FETO PROTEÍNA
- ADN LIBRE EN PLASMA
MAYOR PESO, MENOR ADN
- ECOGRAFÍA
IMC >36: DISMINUYE VISUALIZACIÓN CORAZÓN Y TUBO NEURAL

COMPLICACIONES TARDÍAS

- Síndrome Metabólico

- Preeclampsia
 - Hipertensión gestacional
 - Diabetes
 - Parto Prematuro
- Muerte fetal (Riesgo aumentado 2 a 4 veces)

DIABETES

Serie de mecanismos que actúan en la paciente obesa en el aumento de la incidencia:

- Menor sensibilidad del receptor y del post-receptor a la acción de la insulina.
- Menor sensibilidad hepática a la inhibición insulínica de la producción endógena de glucosa.
- Estimulación inicial de las células beta pancreáticas como elemento compensador inicial con posterior agotamiento.
- Depósito amiloide y disminución de la secreción beta pancreática.

SÍNDROME METABÓLICO

- Intolerancia a la glucosa
- Hipertensión arterial
- Obesidad
- Dislipidemia
- Hipercolesterolemia

ANTECEDENTES DE DIABETES GESTACIONAL

- Predictor de Diabetes Tipo 2 en la mujer
- Posterior a 15 años: en pacientes obesas el 70 % desarrolla diabetes Tipo 2

COMPLICACIONES DEL NACIMIENTO

- Nacimiento por cesárea
- Distocia de hombros
- Desgarros perineales importantes
- Infecciones proceso de cicatrización

A mayor IMC, mayor tasa de cesárea:

- IMC < 29 = 20,7 %
- IMC 30 – 35 = 33 %
- IMC > 35 = 48%

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

- Anestésicas
- Riesgo de aspiración
- Acceso venoso
- Dificultad toma de TA
- Dehiscencia de herida
- Riesgo de Trombosis
- Fiebre desconocida
- Infecciones urinarias

RIESGO DE TROMBOSIS

Estasis venoso en el embarazo

Hay un Aumento de 30 % a las 15 semanas-Aumento 60

% a las 36 semanas

- PACIENTES OBESAS: CIFRAS DUPLICADAS

COMPLICACIONES DEL RECIÉN NACIDO

- Macrosomía
- Obesidad fetal o peso sobre percentil > 90
- Futuros Obesos en la Infancia

EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES MATERNAS Y NEONATALES DE GESTANTES CON OBESIDAD

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

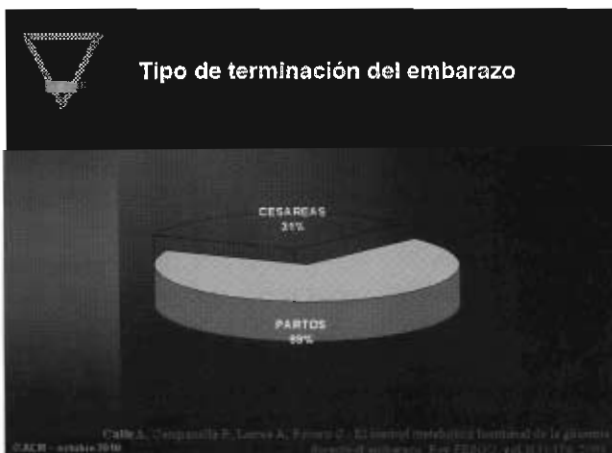
Se estudiaron 76 pacientes con percentil superior a 27 y/o ganancia mayor al 35% del peso. Este grupo representa: 4,7 % de las gestantes-no diabéticas – no patología crónica, todas residentes en quito y/o alrededor.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES

	X+-DS	Min	Max
Edad	28.7±5.9	19	34
Gestas	2.2 ± 1.7	1	6
Partos	1.8 ± 1.6	0	4
Abortos	0.7 ± 0.9	0	3
Cesáreas	1.1 ± 0.6	0	3

EVOLUCIÓN DEL PESO EN EL PRIMER MES DE VIDA: GANANCIA O PÉRDIDA DE PERCENTILES.

	Perdida (50%)	Ganancia (26)	P
Glicemia 36 sem	98 ± 10	73 ± 9	0.001
Edad Gestacional	37 ± 1.1	39 ± 1.3	<0.01



COMPLICACIONES

Macrosomía 38%, prematuros 18%, RPM 22%

LEPTINA

- La obesidad es una enfermedad multicausal que incluye factores exógenos y endógenos.
- La hormona leptina, una proteína codificada por el gen ob, sintetizada en el tejido adiposo, cuyo receptor se encuentra en hipotálamo (cromosoma 7q31.3)
- Hormona proteica monomérica, 16 Kda, 167 aminoácidos, con una secuencia señal de 21 aminoácidos que se escinde antes de que la leptina llegue al torrente circulatorio. Vida media: 25'

PROCESOS FISIOLÓGICOS DE LA LEPTINA

- Regulación del balance energético
- Control del peso corporal
- Control del apetito
- Metabolismo de las grasas
- Metabolismo de los glúcidos
- Reproducción

EMBARAZO

La Leptina es secretada por las células trofoblásticas y del amnios. Existe aumento (24 semanas) y disminución después del parto sufriendo desbalances inversos el NPY. Está relacionada con el desarrollo y crecimiento fetal. Los Niveles de leptina en el cordón umbilical se relacionan con el peso al nacer y a su vez el bajo peso al nacer puede ser un índice de obesidad en la adultez y una señal temprana de aterosclerosis.

La leptina, por medio de señalización en nivel hipotalámico, también favorece la lipólisis en el tejido adiposo conduciendo los nutrientes para el músculo, resultando en balance energético positivo y reducción de la adiposidad (± 28 semanas adelante) (10).

REFERENCIAS

1. Masuyama H, Segawa T, Sumida Y, et. al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. BJOG 2009; In press

2. Adali E, Yildizhan R, Kolusari A, et. al. Increased visfatin and leptin in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:873-9.
3. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 2009;16:921-37.
4. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et. al. Maternal serum adiponectin multimers in preeclampsia. *J Perinat Med* 2009; 37:349-63.
5. Mumtaz F, Memon AR, Yousfani S, et. al. Role of serum leptin level as a marker of severity of pre eclampsia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008 Jan-Mar; 20(1):13-5.
6. Aydin S, Guzel SP, Kumru S, et. al. Serum leptin and ghrelin concentrations of maternal serum, arterial and venous cord blood in healthy and preeclamptic pregnant women. *J Physiol Biochem* 2008;64:51-9.
7. Pihl K, Larsen T, Laursen I, Krebs L, Christiansen M. First trimester maternal serum pregnancy-specific beta-1-glycoprotein (SP1) as a marker of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2009; 29:1256-61.
8. Pihl K, Larsen T, Rasmussen S, Krebs L, Christiansen M. The pro-form of eosinophil major basic protein: a new maternal serum marker for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2009;29:1013-9.

33. RESULTADO PERINATAL DE LA OBESIDAD EN EL EMBARAZO

Dr. Luis Cabero Roura

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

La definición de la OMS es la siguiente:

- Un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso.
- Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.

El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, puesto que es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarla a título indicativo porque es posible que no se corresponda con el mismo nivel de grosor en diferentes personas.

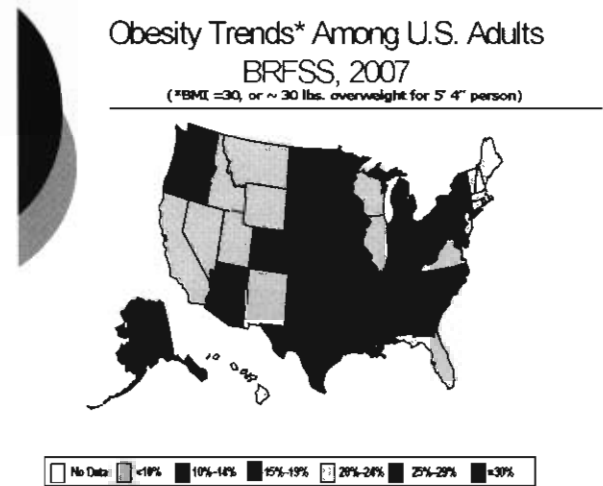
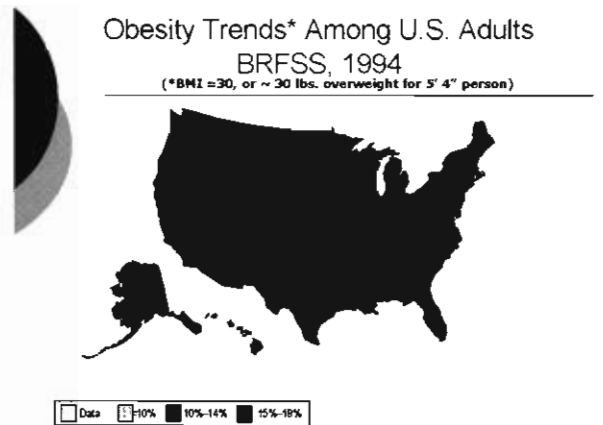
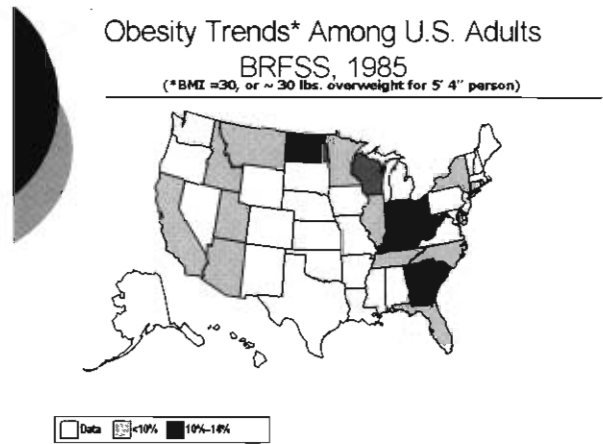
- Trivia obesa

La obesidad es un problema principal no resuelto de la salud pública mundial (OMS), es la epidemia más incontrolada de la historia.

En Gran Bretaña hay 18 millones de días de baja que pierden el trabajo al año, en la Unión Europea UE 114 millones, en EEUU 216 millones y sigue aumentando así como los riesgos asociados.

Los Costos directos al SS en GB son de 750.000.000 euros. Costos indirectos al SS (GB): 3.000.000.000 euros Es el segundo factor de riesgo para cáncer (después del tabaco)

En promedio significa 9 años menos de vida.



RESULTADO PERINATAL DE LA OBESIDAD EN EL EMBARAZO

A la pregunta ¿Aumentan los riesgos asociados a la gestación en función del Índice de Masa Corporal?

Los trabajos de investigación realizados nos permiten concluir:

- INDISCUTIBLEMENTE

Baeten et al Am J Public Health 2001:436-40-Sebire et al Int J Obes Reali Metab Disord 2001:1175-82

¿CUÁNTO AUMENTAN LOS RIESGOS ASOCIADOS A LA GESTACIÓN EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL?

AUMENTO DEL RIESGO

DURANTE LA GESTACIÓN

- Para la madre

- Para el Feto

EN EL PARTO

- Para la madre

- Para el Feto

EN EL PUERPERIO INMEDIATO

- Para la madre

- Para el neonato

EN LA VIDA POSTNATAL

- Para la madre

- Para el niño

AUMENTO DEL RIESGO DURANTE LA GESTACIÓN:

PARA LA MADRE

EXISTEN COMPLICACIONES DEL EMBARAZO CON IMC >30

Trabajos realizados por Callaway, Gordon y Battacharya demuestran:

Hay aumento de la Hipertensión Gestacional

OR 3.0 (2.4-3.7)

Aumento de la Preeclampsia/Eclampsia

OR 2.9 (2.5-3.3)

Aumento de la Diabetes Gestacional

OR 2.6 (2.1-3.4)

Aumento de los Eventos Tromboembólicos

OR 1.8 (1.4-3.9)

Callaway et al, Med J Aust 2006:56-9+ Gordon et al, Am J Obstet Gynecol 2006:851-5-Battacharya, BMC Public Health 2007:168-75 Weiss et al FASTER team Am J Obstet Gynecol 2004:1091-7

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO CON IMC >35

Trabajos realizados por Callaway, Gordon, Battacharya y Weiss muestran:

Con índice de masa corporal mayor de 35 aumenta ostensiblemente el riesgo de Hipertensión Gestacional

OR 4.8 (3.3-7.2)

Aumenta también el riesgo de Preeclampsia/Eclampsia

OR 4.6 (3.8-5.4)

La Diabetes Gestacional aumenta

OR 6.0 (4.3-8.2)

Los Eventos Tromboembólicos sufren también notable

incremento

OR 3.6 (1.6-8.5)

Callaway et al, Med J Aust 2006:56-9-

Gordon et al, Am J Obstet Gynecol 2006:851-5

Battacharya, BMC Public Health 2007:168-75

Weiss et al FASTER team Am J Obstet Gynecol 2004:1091-7

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO CON IMC >5

Hipertensión Gestacional OR 1.8 (1.3-2.2)+

Preeclampsia/Eclampsia OR 1.6 (1.2-2.4)+

Diabetes Gestacional OR 2.2 (2.3-6.2)+

Kabiru et al, Am J Obstet Gynecol 2006:851-5

AUMENTO MARGINAL DEL RIESGO DURANTE LA GESTACIÓN

PARA LA MADRE

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO CON IMC >30

Parto Pretérmino

Colestasis Intrahepática del embarazo

Miocardiopatía Periparto

Traumatismos Osteomusculares

PARA EL FETO

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO CON IMC >30

Aborto espontáneo OR 1.8 (1.4-3.9)

Muerte Fetal in útero OR 2.6 (2.1-3.4)

AUMENTO DEL RIESGO DURANTE LA GESTACIÓN

PARA EL FETO

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO CON IMC >35

Aborto espontáneo OR 3.6 (1.6-8.5)

Muerte Fetal in útero OR 6.0 (4.3-8.2)

Kristensen et al, BJOG 2005:403-8-;

Chu et al, Am J Obstet Gynecol 2007:223-8

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO CON IMC >30

Macrosomía Fetal OR 2.0 (1.4-3.0)

RCIU OR 1.1 (0.5-1.4)

Weiss et al FASTER project, Am J Obstet Gynecol 2004:1091-7;

Smith et al Am J Public Health 2007:157-6

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO CON IMC >35

Macrosomía Fetal OR 4,6 (3.4-8.0)

RCIU OR 1.6 (0.7-3.4)

MALFORMACIONES CONGÉNITAS CON IMC >30

Defectos del tubo neural OR 2.6 (2.1-3.4)

Cardiopatías OR 1.4 (1.1-1.9)

Defectos de Pared abdominal OR 1.7 (1.1-1.9)

Deformidad Extremidades OR 1.3 (1.1-1.6)
Watkins et al Pediatrics 2003:1152-8

MALFORMACIONES CONGÉNITAS CON IMC >35

Defectos del tubo neural OR 6.0 (4.3-8.2)
Cardiopatías OR 2.2 (1.6-2.7)
Defectos de Pared abdominal OR 2.1 (1.1-3.5)
Deformidad Extremidades OR 2.4 (1.3-4.7)
Watkins et al Pediatrics 2003:1152-8

AUMENTO DEL RIESGO DURANTE EL PARTO

PARA LA MADRE: MORTALIDAD

Hemorragia posparto 25%
Sepsis 15%
Pre-Eclampsia/Eclampsia 12%
Parto obstruido 8%

WHO managing the burden of maternal mortality www.who.org

Para la madre Obesa: MORTALIDAD

Hemorragia posparto+ OR 1,9
Sepsis* OR 1,5
Pre-Eclampsia/Eclampsia* OR 2,2
Parto obstruido+ OR 1,3

Abenhaim et al, Arch Gynecol Obstet. 2007 Jan;275(1):39-43
Grossetti et al, J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Dec; 33(8):739-44

Para la madre Obesa: MORBILIDAD

IMC >35
Cesárea OR 2.4(2.1-2.7)* OR 3.2(2.3-4.5)
Parto Instrumentado OR 2.2(2.1-2.6)+ OR 3.1(2.0-4.3)
Hemorragia Posparto OR 1.2(1.1-1.3)+
Desg perineales OR 1,7 (1.3-2,7)+
Getahun et al, AJOG 2007;197:376.e1-376.e7.
Erehnberg et al, AJOG 2004; 191, 969-74

AUMENTO DEL RIESGO DURANTE EL PARTO

Para el fruto de madre Obesa:

Riesgo Relativo con IMC >30 con IMC > 35
Sufrimiento Fetal OR 1.8 (1.4-3.9)* OR 2.2 (1.6-3.5)
Muerte Fetal intra- parto OR 1.1 (1.0-1.8) *
OR 1.4 (1.1-1.6)

Sukalich et al. Am J Obstet Gynecol 2006:851-5

AUMENTO DEL RIESGO DURANTE EL PUERPERIO INMEDIATO

Para la madre Obesa: MORBILIDAD
Riesgo Relativo con IMC >30 con IMC > 35
Hemorragia P/P OR 1.2 (1.1-1.3) OR 1.5 (1.3-1.6)
Infección OR 1.4 (1.0-1.8) * OR 1.8 (1.3-2.6)

Krishnamoorthy BJOG 2006:1134-40; Sebire, Int J Obes Realt Metab Disord 2001:1175-82

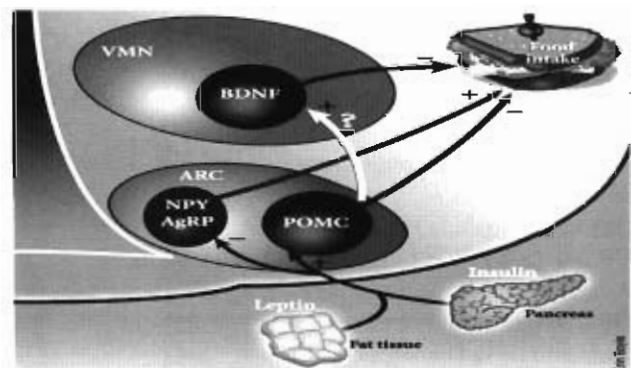
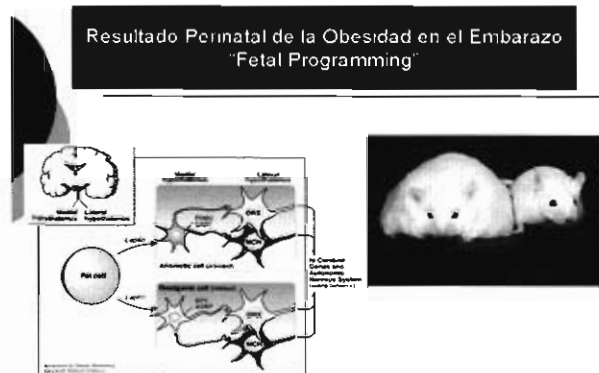
AUMENTO DEL RIESGO MATERNO EN EL FUTURO

Riesgos Asociados

- Estudios actuales se encaminan a evaluar el riesgo futuro de

Diabetes tipo II (OR 12)
Síndrome Metabólico (OR 38)
Osteopatías
Cardiopatía Isquémica

Abenhaim et al, Arch Gynecol Obstet 2007:39-43



RESULTADO PERINATAL DE LA OBESIDAD EN EL EMBARAZO

“Fetal Programming”

Se sabe que durante la vida fetal el circundante materno es capaz de condicionar el “programa” del feto o el “fetal programming“. En situaciones de déficit nutricional del feto, el feto se programa gracias al aumento de las leptinas que condicionan cambios en la secreción de neurotransmisores por falta de tejido adiposo, cambios que se van a mantener en la vida postnatal, cuando el niño deteriorado por déficit energético nace tiene avidez por los nutrientes que hacen que su peso aumente en forma importante como sucede también en los niños obesos. Hay cambios en el funcionamiento de los endotelios que condicionan el aumento de las lesiones tanto arterioescleróticas como de funcionamiento endotelial en cualquier orden de la economía. Los hijos de las obesas son niños

gordos con riesgo cardio-vascular, riesgo arterioesclerótico, que pueden tener complicaciones serias en el futuro

AUMENTO DEL RIESGO INFANTIL EN EL FUTURO

Estudios actuales se encaminan a evaluar el riesgo futuro de:

Obesidad y Obesidad Mórbida

Síndrome Metabólico Infantil

Diabetes Mellitus

Hipertensión Arterial

¿Qué medidas se toman?

Abenhaim et al , Arch Gynecol Obstet 2007:39-43

RESULTADO PERINATAL DE LA OBESIDAD EN EL EMBARAZO

MEDIDAS A TOMAR:

Nosotros tenemos un papel fundamental en el control de las mujeres obesas para evitar que ese circundante materno aumente tanto en el pre como en el postparto para evitar la programación anómala de estos niños. Es indispensable:

RECONOCIMIENTO DE LA SITUACIÓN:

Estamos ante una enfermedad seria y grave, la obesidad está aumentando en el mundo, actualmente es causa de gran morbilidad y mortalidad producto de las graves complicaciones, la obesidad tiempo atrás era considerada un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente también está aumentando en forma alarmante en los países depauperizados, en particular en los entornos urbanos. Actualmente es un problema con un alto costo en salubridad y alto costo social. *Ha sido declarada por la OMS como una de las pandemias más severas.*

PONERNOS DE ACUERDO!!

La obesidad es una patología que debe considerarse como un serio problema, es el resultado de un aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos y de un descenso en la actividad física como resultado de la naturaleza cada vez más sedentaria de nuestro modo de modo de vivir y de muchas formas de trabajo, de la manera como nos desplazamos haciendo uso de vehículos aun en los tramos más cortos, el deporte como cultura ha desaparecido.

TRABAJAR EN EL PROBLEMA COMÚN:

Los cambios en los hábitos de alimentación y actividad física son consecuencia de cambios ambientales y sociales asociados al desarrollo y de la falta de políticas de apoyo en sectores como salud, educación, debemos reconocer que la obesidad es tan o peor que el tabaco y que el alcohol y debemos tomar medidas que influyeren en el sector público para la adopción de políticas que conduzcan a una reducción de la obesidad en los individuos.

TRABAJAR EN LOS MARCOS LOCALES:

dando apoyo a las personas en el cumplimiento de las recomendaciones mencionadas, mediante un compromiso político y la colaboración de las partes, públicas y privadas interesadas para lograr que la actividad física periódica y los hábitos alimentarios más saludables sean económicamente asequibles y fácilmente accesibles para todos, en particular las personas más pobres. Reconocer el rol nefasto de la propaganda en los medios de comunicación con propaganda a estilos de vida y de consumos de alimentos que sabemos son dañinos y que constituyen fuente de obesidad.

ESTABLECER ESTRATEGIAS ACORDES:

Para contribuir a que los individuos comprendan la importancia de una dieta saludable, corregir los hábitos alimenticios nocivos y estimular una actividad física apropiada que conduzca a la prevención de la obesidad.

34. HIPERPROLACTINEMIA Y TRASTORNOS TIROIDEOS DURANTE LA GESTACIÓN

Dr. Ariel Iván Ruiz Parra

FISIOLOGÍA DE LA PROLACTINA DURANTE EL EMBARAZO E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Durante la gestación la glándula hipófisis aumenta de peso en un 30% y tiene un incremento de volumen hasta del 136%. La hipófisis tiene un volumen aproximado de 300 mm³ antes del embarazo y alcanza unos 700 mm³ en el tercer trimestre ⁽¹⁾. El aumento del tamaño de la hipófisis comienza desde el segundo mes de gestación y alcanza su pico en la primera semana post-parto. La glándula disminuye de tamaño dentro de los seis meses postparto ⁽²⁾. El aumento es progresivo a lo largo de la gestación de acuerdo con imágenes de resonancia magnética, siendo responsable de la apariencia convexa del dorso del diafragma selar y, en ocasiones de compresión del quiasma óptico. ⁽³⁾.

El aumento del peso y volumen de la hipófisis durante la gestación se debe a un incremento de los lactotrofos. Antes de la gestación los lactotrofos constituyen un 20% de las células, mientras que en el tercer trimestre constituyen un 60%. El número de tirotrofos no se modifica durante la gestación, mientras que ocurre una disminución de los gonadotrofos y de los somatotrofos. La hiperplasia de los lactotrofos no se resuelve completamente después del parto.

Los responsables principales de los cambios en los lactotrofos durante la gestación son los estrógenos placentarios. Los estrógenos causan hiperplasia de los lactotrofos, aumentan la transcripción del gen de prolactina

y la secreción de la hormona, disminuyen la actividad tirosina-hidroxilasa a nivel del hipotálamo e inducen la liberación de dopamina en la hipófisis posterior, pero no en el hipotálamo ⁽⁴⁾.

La prolactina es una proteína de 199 aminoácidos con un peso molecular de 23.000D y una vida media de 2 a 20 minutos. Sin embargo existen varias isoformas de la hormona siendo la pequeña prolactina la de mayor actividad biológica. Los dímeros (con peso molecular de 50.000D) y los complejos entre moléculas de prolactina y otras proteínas (con pesos moleculares elevados) tienen menor actividad biológica. La prolactina pertenece a una superfamilia de proteínas con alta homología que incluye a la hormona de crecimiento, los lactógenos placentarios, las proteínas similares y relacionadas con la prolactina, las proliferinas y las proteínas relacionadas con proliferinas ⁽⁴⁾.

La prolactina no es producida únicamente en la hipófisis. Otras fuentes de prolactina en la mujer son el cerebro, las glándulas mamarias, el endometrio, la decidua y el miometrio, la piel, el tejido adiposo, los leucocitos y los linfocitos T.

Los niveles maternos de prolactina aumentan progresivamente a lo largo de la gestación. Los niveles de prolactina en mujeres no embarazadas son ≤ 20 ng/mL y aumentan durante el embarazo a 60 ng/mL a las 14 semanas, 100 ng/mL a las 24 semanas y 140 ng/mL a las 40 semanas ⁽⁵⁾; los niveles pueden alcanzar 200-300 ng/ml al término de la gestación ⁽⁴⁾. Las concentraciones séricas maternas de prolactina comienzan a elevarse a las 6-8 semanas de gestación ⁽⁴⁾. Una guía para calcular la concentración de prolactina de acuerdo con la edad gestacional se puede derivar del trabajo de Rigg (coeficiente de correlación = 0.956, $p < 0.000005$) ⁽⁵⁾:

PROLACTINA (ng/mL) = 9.85 + 3.6 x EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)

La mayoría de la prolactina circulante durante la gestación se origina en la hipófisis materna; otras fuentes son la decidua y la hipófisis fetal ⁽⁴⁾. La prolactina producida por la decidua comienza a acumularse en el líquido amniótico a la semana 10 y alcanza niveles hasta de 5 μ g/ml a la mitad de la gestación, antes de declinar a 500 ng/ml al término del embarazo. En el feto se observa una elevación importante de la prolactina desde la semana 30 hasta el término ⁽⁴⁾. Los niveles prolactina amniótica alcanzan un pico (aproximadamente 6 μ g/mL) entre las semanas 20 y 30 del embarazo y luego decaen. Las concentraciones de prolactina fetal comienzan a aumentar después de la semana 25 de vida intrauterina ^(4,6). Además del aumento de la concentración también cambian las isoformas de la hormona durante el embarazo. Durante la gestación ocu-

rrer un aumento de las formas no glicosiladas de prolactina y una disminución de las formas glicosiladas.

Después del parto la declinación rápida de estrógenos y progesterona capacita la prolactina para iniciar la lactancia. El comportamiento de las concentraciones de prolactina en el postparto dependen de si hay o no lactancia. En madres no lactantes la prolactina disminuye progresivamente y alcanza los valores pregestacionales a los tres meses; mientras que en madres lactantes las concentraciones disminuyen más lentamente y ocurren picos de prolactina asociados con la succión del pezón.

Se considera que la prolactina es una hormona adaptatoria a la cual se le han identificado más de 300 funciones. Se han descrito acciones de la hormona a nivel del cerebro materno, donde también se produce prolactina ^(7,8). Las acciones de la prolactina incluyen activación de neuronas dopaminérgicas hipotalámicas para controlar su propia secreción (asa de retroalimentación negativa), supresión de la fertilidad por reducción de los pulsos de GnRH y de LH, estimulación del comportamiento materno, regulación del apetito y del peso corporal, lipogénesis, regulación del líquido amniótico, supresión de la respuesta al estrés y de la ansiedad, estimulación de la secreción de oxitocina, estimulación de la mielinización en el sistema nervioso central y generación de nuevas neuronas en el bulbo olfatorio ^(4,7,8). El aumento de prolactina causado por el aumento crónico de estradiol ofrece un soporte al cuerpo lúteo para la producción de progesterona necesaria para el sostenimiento del embarazo temprano; posteriormente, la producción de lactógeno placentario toma el papel de la prolactina en soportar el cuerpo lúteo ^(7,8). La prolactina es el mayor controlador del desarrollo mamario por vía de la regulación de producción de progesterona por el ovario y por efectos directos sobre las células epiteliales mamarias ⁽⁹⁾; por lo tanto, la hormona está implicada tanto en la mamogénesis como en la lactogénesis y la lactancia ⁽⁴⁾.

Una hipótesis unificadora sugiere que la prolactina media las respuestas adaptativas del cerebro materno ⁽⁸⁾. De acuerdo con esta hipótesis muchas acciones de la prolactina se pueden considerar como una sola función, inducir o regular las adaptaciones neuroendocrinas para el embarazo y la lactancia. Ocurren varias adaptaciones para mantener altos niveles de hormonas lactogénicas durante el embarazo y la lactancia. Inicialmente la secreción de lactógeno placentario sobrepasa los niveles normalmente bajos de prolactina mantenidos por la retroalimentación negativa. Posteriormente la retroalimentación negativa es suprimida lo que permite el aumento de la prolactina lo cual contribuye a establecer el comportamiento materno; el estímulo posterior de la succión contribuye al aumento adicional de la prolactina. La producción cerebral de

prolactina también se aumenta durante el embarazo y la lactancia contribuyendo también a regular la función cerebral. Así la prolactina, junto con lactógenos placentarios relacionados, ofrecen una señal aferente esencial para comunicar al cerebro materno el estado reproductivo, guiando las respuestas adaptativas. La prolactina estimula la ingestión de alimentos durante el embarazo y la lactancia, aumentando el estímulo orexigénico y ayudando a establecer resistencia a la leptina lo cual promueve el almacenamiento de energía en preparación para las demandas del crecimiento fetal y de la lactancia. Los efectos anti-estrés de la prolactina serían una respuesta adaptativa que minimiza el riesgo de programación fetal por glucocorticoides. La regulación específica de las neuronas productoras de oxitocina por la prolactina podrían tener consecuencias para su funcionamiento durante el parto y la eyección de la leche. La supresión de la fertilidad causada por la prolactina tendría importancia en la infertilidad durante la lactancia y la separación de las gestaciones y, finalmente, la neurogénesis durante el embarazo inducida por prolactina estaría implicada en el reconocimiento materno del hijo, contribuyendo al incremento del comportamiento materno⁽⁸⁾.

PROLACTINOMAS Y EMBARAZO

El riesgo de crecimiento clínicamente significativo de los prolactinomas durante la gestación depende del tamaño del adenoma y del tratamiento previo. El riesgo de crecimiento significativo de microadenomas durante la gestación es de un 1 a 2.6%, el de un macroadenoma resecado quirúrgicamente o irradiado antes de la gestación es de un 5%, mientras que el riesgo de crecimiento de un macroadenoma tratado solamente con agonistas dopaminérgicos es de un 30%^(2,10). Aunque el tamaño de un adenoma no se modificara, el aumento fisiológico del tamaño de la hipófisis durante la gestación podría hacer que alcanzara una localización extrasolar.

Los niveles séricos de prolactina en cada trimestre en gestantes con micro- o macroprolactinomas son generalmente superiores a los niveles en gestantes normales en los trimestres correspondientes. Los microadenomas pueden tener niveles cercanos a los 150 ng/mL en los tres trimestres y los macroadenomas pueden alcanzar niveles mayores a 350 ng/mL en el tercer trimestre⁽¹¹⁾.

El tratamiento de primera línea de los adenomas que presentan crecimiento y manifestaciones clínicas durante la gestación es el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos. La experiencia más amplia se tiene con bromocriptina (cerca de 6.000 pacientes gestantes). Con este medicamento se ha observado⁽¹²⁻¹⁶⁾; igual incidencia de: abortos espontáneos (11.1%), embarazos ectópicos, ETG, gestación múltiple y malformaciones congénitas mayores (1%) y menores (2.5%), ausencia de efectos adversos del

desarrollo durante la niñez y solo dos niños con anomalías congénitas entre 100 mujeres que usaron BREC toda la gestación.

Con cabergolina la experiencia va en aumento pero es aún limitada. Con este medicamento se ha observado durante el embarazo^(11, 17-19); igual incidencia de partos pretérmino, ectópicos, embarazos múltiples y malformaciones (n=350) y desarrollo físico y mental normales (n=100).

Con pergolide y quinagolida los datos durante la gestación son más limitados; el número de abortos y malformaciones sugiere que NO se usen si se desea embarazo⁽²⁰⁻²²⁾. El pergolide fue suspendido voluntariamente del mercado en el año 2007 por riesgo de valvulopatía cardíaca.

PLANEACIÓN DEL EMBARAZO

En micro- y macroadenomas con extensión inferior se puede suspender el agonista dopaminérgico cuando se logra el embarazo y hacer seguimiento clínico; si hay signos de crecimiento se debe reiniciar el agonista. Cuando se trata de macroadenomas grandes se debe planear el embarazo para después de obtener contracción tumoral. Una vez se logra el embarazo se puede continuar el agonista dopaminérgico o suspenderlo haciendo vigilancia estrecha; si ocurren signos de crecimiento se debe reiniciar el medicamento. En ambos casos si, a pesar de reiniciar el agonista, persisten los signos de crecimiento se puede obtener el parto en gestaciones avanzadas o realizar cirugía transesfenoidal, generalmente después de cambiar de bromocriptina a cabergolina para determinar la respuesta al segundo agonista dopaminérgico. En el caso de macroadenoma grande, si no eleva el quiasma óptico se debe usar bromocriptina o cabergolina hasta que haya contracción del tumor, pero si es muy grande o eleva el quiasma óptico se debe desaconsejar el embarazo hasta que se practique cirugía transesfenoidal (y radioterapia?); los agonistas dopaminérgicos pueden producir reducción adicional. Si el macroadenoma no ha respondido a bromocriptina y cabergolina (aún si no eleva el quiasma óptico) se debe desaconsejar el embarazo hasta que se haga cirugía transesfenoidal ya que el tratamiento médico no será efectivo tampoco durante la gestación.

SEGUIMIENTO DURANTE LA GESTACIÓN

Dado que en ocasiones los niveles de prolactina no guardan concordancia con el aumento del tamaño de los adenomas durante la gestación, la perimetría computarizada constituye una herramienta fundamental para el seguimiento de las pacientes. Se deben recordar tres aspectos clínicos importantes: 1) además de la hemianopsia homónima bilateral, las alteraciones del campo visual

pueden ser diversas dependiendo del sitio de compresión del quiasma óptico; 2) la compresión de los pares craneanos que pasan por el seno cavernoso (III, IV, VI y primera rama del trigémino) pueden dar otras manifestaciones clínicas diferentes a las del campo visual cuando un adenoma se extiende a este sitio y 3) puede ocurrir re-expansión masiva de un adenoma aún después de cirugía previa.

Si hay cefalea, alteraciones visuales o diabetes insípida se debe practicar resonancia magnética (sin gadolinio). Si ha ocurrido crecimiento tumoral significativo se debe reiniciar el agonista dopaminérgico y si no responde a bromocriptina cambiar a cabergolina^(2,24). Ante ausencia de respuesta a la cabergolina se debe considerar cirugía transesfenoidal en el segundo trimestre. En caso de compromiso de la visión en el tercer trimestre la cirugía podrá postponerse hasta después del parto (adelantándolo) si las circunstancias lo permiten.

El manejo de las gestantes con prolactinomas debe ser llevado a cabo por un equipo interdisciplinario que incluya al obstetra, ginecólogo endocrinólogo, endocrinólogo, imagenólogo, personal de laboratorio y neurocirujano.

PROLACTINOMAS DESPUÉS DE LA GESTACIÓN

En mujeres que han tenido prolactinomas se ha documentado después del parto disminución o normalización de los niveles de PRL (35% vs. 14% en quienes no se embarazaron), reducción del tamaño tumoral y silla turca vacía^(11, 25-29). Los mecanismos que se aducen son necrosis o microinfartos de los adenomas inducidos por los estrógenos.

LACTANCIA Y PROLACTINOMAS

No hay datos que sugieran que ocurra aumento del tamaño de los adenomas por efecto de la lactancia. Por lo tanto, se debe permitir la lactancia en mujeres con micro o macroprolactinomas que permanecen estables durante el embarazo⁽³⁰⁻³³⁾. En estos casos No se debe suministrar agonista dopaminérgico. Si no se presentan síntomas que sugieran crecimiento tumoral se debe medir la prolactina a los dos meses postparto o de terminar la lactancia. Por otro lado, si ocurren síntomas neurológicos que sugieran crecimiento tumoral en el momento del parto o durante la lactancia se indica reiniciar el agonista dopaminérgico y suspender la lactancia⁽³⁰⁻³³⁾.

REFERENCIAS

- González JG, Elizondo G, Saldivar D, et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988; 85(2):217-20.
- Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 67-99.
- Leake RD. Chapter 13. The Fetal-Maternal Neurohypophyseal System. En: Tulchinsky D, Little AB (Eds). *Maternal-Fetal Endocrinology*. 2nd. Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1994. Pp: 263-274.
- Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 2008; 29(1): 1-41.
- Rigg LA, Lein A, Yen SSC. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129-454.
- Ruiz AJ. Capítulo 3. Adaptaciones endocrinológicas durante la gestación. En: Parra MO, Angel E (Eds). *Obstetricia Integral Siglo XXI*. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina. Pág. 37-60. 2009. Disponible en: www.unal.edu.co/medicina/obstetricia_integral/Cap_3.pdf
- Grattan DR. The actions of prolactin in the brain during pregnancy and lactation. *Prog Brain Res* 2001; 133: 153-171.
- Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20(6): 752-763. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/120750070/PDFSTART>.
- Oakes SR, Rogers RL, Naylor MJ, Ormandy CJ. Prolactin regulation of mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008; 13(1):13-28.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
- Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 2005; 8: 31-38.
- Molitch ME. Disorders of PRL secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(3): 585-610.
- Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, et al. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(8):935-8.
- Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987; 65(17):823-7.
- Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, et al. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res* 1985;22(3):239-46.
- Turkalj, I, Braun, P, Krupp, P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247: 1589.
- Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7):2518-22.
- Robert E, Musatti L, Piscitelli G, et al. Pregnancy outcome after treatment with ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996; 10:333.
- Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 791.
- Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996;14(4):228-38.
- De Mari M, Zenzola A, Lamberti P. Antiparkinsonian treatment in pregnancy. *Mov Disord* 2002;17(2):428-9.
- Morange I, Barlier A, Pellegrini I, et al. Prolactinoma resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996; 135(4):413-20.
- Snyder PJ. Management of lactotroph adenoma (prolactinoma) during pregnancy. *UpToDate* 2008; May 30.
- Liu, C, Tyrrell, JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary* 2001; 4:179.
- Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985;312(21): 1364-70.
- Rjosk HK, Fahlbusch R, von Werder K. Influence of pregnancies on prolactinoma. *Acta Endocrinol (Copenh)*1982;100(3):337-46.
- Ahmed M, al-Dossary E, Woodhouse NJ. Macroprolactinoma with suprasellar extension: effect of bromocriptine withdrawal during one or more pregnancies. *Fertil Steril* 1992;58(3): 492-7.
- Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, et al. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44(3):175-80.

29. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock NDC et al. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 299–303.
30. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2): 265–73.
31. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349(21):2035–41.
32. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro M, et al. Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 2002; 5:99.
33. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, et al. Women with prolactinoma--effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 111:452. 15.

35. HIPERTIROIDISMO Y GESTACIÓN

Dr. Ariel Iván Ruiz Parra

FISIOLOGÍA TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN

En la gestación hay un incremento progresivo del tamaño de la glándula tiroidea por hiperplasia glandular y por aumento de la vascularización. No obstante, todo aumento clínicamente significativo del tamaño del tiroides debe ser investigado. Desde los comienzos de la gestación ocurre también un aumento de la concentración de TBG, por incremento de la síntesis hepática inducido por los estrógenos⁽¹⁾. El incremento de la TBG produce un aumento progresivo de las concentraciones de tiroxina total (T₄) y de triyodotironina total (T₃) hasta la 18ª semana de gestación, cuando alcanzan una meseta. Simultáneamente hay una tendencia a la disminución de T₄ y T₃ libres (T₄L y T₃L) que se equilibra rápidamente por activación del eje hipotálamo-hipófisis. En condiciones normales estos cambios son indetectables y la mujer gestante se considera como eutiroidea: las concentraciones de T₄L y T₃L de las gestantes se encuentran dentro del rango normal para mujeres no gestantes. Un estudio Australiano informó niveles de T₄L de 10.4 - 17.8 pmol/L y T₃L de 3.3 - 5.7 pmol/L para las semanas 9 a 13 de gestación. No obstante, en áreas con deficiencia de yodo o cuando hay alteraciones de la glándula tiroidea no se logran las adaptaciones fisiológicas^(2,3). Normalmente las concentraciones de TSH tienden a ser más bajas en gestantes normales que en mujeres no gestantes. Los niveles más bajos de TSH se observan entre la 8ª y la 17ª semanas de gestación coincidiendo parcialmente con el pico de la hCG^(4,5). En algunas edades gestacionales la TSH puede encontrarse en concentraciones tan bajas como 0.01 µUI/mL⁽⁵⁾. La TSH es aún más baja en las mujeres con embarazos gemelares. Durante el embarazo se produce un aumento en la depuración renal de yodo y hay paso transplacentario de yodo necesario para la síntesis fetal de hormonas tiroideas. Esto produce un estado de deficiencia relativa de yodo incrementando sus requerimientos⁽⁶⁾ y la captación de yodo por la glándula tiroidea materna.

La OMS ha recomendado una ingesta de 250 µg/día de yodo en mujeres gestantes^(7,8). En cuanto a la actividad de las desyodinasas, aquella de la tipo 1 no se modifica durante la gestación, mientras que las tipo 2 y 3 se expresan en la placenta.

Las hormonas tiroideas maternas atraviesan la placenta desde temprano y a lo largo de toda la gestación. También atraviesan la placenta los yoduros y la hormona liberadora de tirotropina (TRH), mientras que la TSH no pasa la barrera placentaria^(6,9,10). Se considera que la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal es independiente del eje materno pero la pequeña cantidad de hormona tiroidea libre de origen materno es importante para el desarrollo temprano del cerebro fetal⁽¹¹⁾.

HIPERTIROIDISMO DURANTE LA GESTACIÓN

El hipertiroidismo afecta cerca de 0.1 a 0.4% de las gestaciones. Sin embargo, la frecuencia informada de tirotoxicosis durante la gestación va de 0.05 a 2.9%^(18,19). La enfermedad de Graves representa un 90 a 95% de los casos de hipertiroidismo en la gestación⁽²⁰⁾. Además hay causas propias del embarazo asociadas con los niveles de hCG, tales como la enfermedad trofoblástica gestacional, la tirotoxicosis gestacional transitoria (2.4%), la hiperémesis gravídica y el hipertiroidismo gestacional recurrente^(3, 11, 14). Otras causas de tirotoxicosis durante la gestación incluyen el bocio tóxico multinodular, el adenoma tóxico, el tumor productor de TSH y el estruma ovárico.

Algunos síntomas del hipertiroidismo, tales como sudoración, cansancio, intolerancia al calor y taquicardia, son comunes durante la gestación normal lo cual puede dificultar el diagnóstico. Otros síntomas de hipertiroidismo son nerviosismo, palpitaciones, labilidad emocional, fatigabilidad y aumento del peristaltismo intestinal^(15,16). Dependiendo de la etiología de la tirotoxicosis, los síntomas pueden ser leves y transitorios o severos y duraderos.

La enfermedad se debe sospechar en gestantes que pierdan o no ganen peso a pesar de una ingesta adecuada, que presenten náuseas o vómitos severos, hiperémesis gravídica, taquicardia > 100 latidos/minuto o ante cuadro clínico sugestivo de tirotoxicosis en presencia de bocio con o sin exoftalmos. El desarrollo de hipertensión tempranamente durante la gestación o de difícil control también sugiere hipertiroidismo. Otros hallazgos sospechosos al examen clínico incluyen piel caliente, lisa y húmeda, cabello fino, onicolisis, dermatopatía, fibrilación auricular, soplos de regurgitación mitral o tricuspídea, temblor fino, debilidad muscular proximal e hiperreflexia. La taquicardia puerperal persistente, en ausencia de anemia y de un foco infeccioso también obliga a descartar el hipertiroidismo.

La enfermedad de Graves se manifiesta por bocio difuso con o sin soplo y oftalmopatía la cual puede estar ausente. Los signos oculares incluyen exoftalmos, párpados entreabiertos, retracción palpebral y quemosis^(15,16). En la enfermedad de Graves los síntomas pueden exacerbarse en el primer trimestre por el efecto de la hCG; posteriormente pueden mostrar mejoría progresiva debido a una mayor tolerancia inmunológica y agravarse durante el puerperio^(3, 17, 18). La tirototoxicosis gestacional transitoria ocurre entre la 8ª y la 14ª semanas de gestación y se caracteriza por síntomas leves, náuseas, vómito, ausencia de bocio y de exoftalmos y anticuerpos negativos.

Las gestantes con hipertiroidismo no controlado tienen mayor incidencia de eclampsia, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo, arritmias, crisis tirotóxica y tasa de cesáreas de urgencia. En cuanto a la morbilidad perinatal hay mayor frecuencia de aborto espontáneo en el primer trimestre, restricción del crecimiento intrauterino, mortinato, prematuridad, bajo peso al nacer, malformaciones y bocio fetal en comparación con gestantes sanas^(8, 12, 19-21). Las complicaciones maternas periparto, mortalidad fetal, restricción del crecimiento intrauterino, oligoamnios y menor edad gestacional al momento del parto son más frecuentes en pacientes con enfermedad descompensada o mal controlada y están influenciadas por altos niveles de tiroxina libre^(8,22). El paso transplacentario de anticuerpos maternos estimulantes de los tiroides puede causar hipertiroidismo neonatal cuando los títulos son altos, lo cual ocurre en menos del 1% de los recién nacidos hijos de madres hipertiroides⁽²³⁾. También se ha descrito hipotiroidismo neonatal central transitorio en hijos de madres con enfermedad de Graves no controlada, al parecer relacionado con supresión causada por exceso de hormonas tiroideas maternas⁽³⁾.

El diagnóstico se confirma con concentraciones suprimidas de TSH y elevadas de T₃ y/o T₃L. Se recomienda interpretar las concentraciones de TSH con valores de referencia para la gestación. Durante la gestación valores de T₄ total por encima de 15 µg/dL y valores de T₃ superiores a 250 ng/dL se consideran elevados. Se ha recomendado la determinación de anticuerpos anti-receptor de TSH entre las semanas 26 a 28 de gestación, incluso en pacientes tratadas previamente con yodo radioactivo o cirugía por enfermedad de Graves, y ultrasonido fetal para evaluar bocio, signos de hipertiroidismo, RCUI y falla cardíaca⁽⁸⁾. Durante la gestación están contraindicadas las pruebas de captación de yodo radioactivo o tecnecio 99 metaestable.

El tratamiento médico es el de elección; la yodo-radioterapia está contraindicada durante la gestación y el tratamiento quirúrgico tiene indicaciones limitadas. Se recomienda utilizar la menor dosis posible de antitiroideos

para mantener eutiroidismo clínico y niveles de tiroxina libre en el límite superior de lo normal para mujeres no gestantes^(8,12,19,20,24-26). El medicamento de elección para la enfermedad de Graves durante la gestación es el propiltiouracilo (PTU) que tiene un menor paso transplacentario y se asocia con una menor frecuencia de anomalías congénitas y de bloqueo de la función tiroidea fetal-neonatal, en comparación con el tapazol⁽⁸⁾. La dosis promedio de PTU es de 100 a 150 mg cada 8 horas pero pueden requerirse dosis mayores dependiendo de la gravedad del cuadro. El metimazol puede usarse con seguridad en el segundo trimestre si la paciente no tolera el PTU; la dosis promedio es de 10 a 40 mg/día en una o dos tomas. Los betabloqueadores ayudan a controlar los síntomas adrenérgicos más rápidamente. El yoduro de potasio se utiliza a dosis de 5 a 7 gotas dos a tres veces al día por corto tiempo en la crisis tirotóxica. En casos severos se pueden utilizar también corticoides que disminuyen la conversión periférica de T₄ a T₃. El I31I está contraindicado durante la gestación.

Se ha recomendado que la tiroidectomía de la mujer gestante con enfermedad de Graves se practique solamente en casos de hipertiroidismo incontrolable que amenace la salud de la mujer o cuando no se toleran o hay alergia a los medicamentos antitiroideos^(11,21). En los casos de enfermedad trofoblástica gestacional el tratamiento se fundamenta en la evacuación o tratamiento quirúrgico y el uso de quimioterapia cuando está indicada en los casos de alto riesgo. Sin embargo, se pueden usar tionamidas y beta-bloqueadores antes del tratamiento quirúrgico si se considera necesario.

REFERENCIAS

- Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;1:276-87.
- Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;6:2349-53.
- Maciel LMZ, Magalhaes PKR. Thyroid and pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2008, vol.52, n.7 [cited 2009-04-23], pp. 1084-1095. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000700004&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0004-2730. doi: 10.1590/S0004-27302008000700004.
- Glinoe D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 1993;16:881-8.
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, Cunningham FG. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 753-757. Disponible en: <http://acogjnl.highwire.org/cgi/content/full/106/4/753>.
- Sally RJ. Placental transport of thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(2): 253-264.
- World Health Organization. Technical consultation of experts in Geneva in January 2005. The prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children under two

- years: recommendations of a WHO Technical Consultation. Public Health Nutr, in press.
8. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinner D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
 9. Roti E, Gnudi A, Braverman LE. The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev.* 1983;4:131-49.
 10. Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1719-22.
 11. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. Chapter 8. The Thyroid Gland. En: Gardner DG, Shoback D (Eds.): *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.* 8th edition. McGraw Hill, New York. 2007. p. 209-280.
 12. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18(2):267-88.
 13. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid.* 2007; 17(12):1211-23.
 14. Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med.* 1998; 339:1823-6.
 15. Ruiz AI. Capítulo 16. Trastornos Tiroideos Durante la Gestación. En: Gómez PI, Ruiz AI (Editores): *Temas de Interés en Ginecología y Obstetricia.* Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Instituto Materno Infantil. Bogotá. 1998. pp: 195-208.
 16. Ruiz AI. Capítulo 44. Trastornos Tiroideos Durante la Gestación. En: Nanez H, Ruiz AI (Editores): *Texto de Obstetricia y Perinatología. Una contribución a la enseñanza del arte, ciencia y tecnología.* Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Instituto Materno Infantil. 1ª edición. Lito Camargo. Bogotá. 1999. pp: 649-663.
 17. Roti E, Minelli R, Salvi M. Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(5):1679-82.
 18. Amino N, Izumi Y, Hidaka Y, Takeoka K, Nakata Y, Tatsumi KI, et al. No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12):5871-4.
 19. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Effects of maternal hyperthyroidism during early gestation on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65(1):133-5.
 20. Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(6):470-8.
 21. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1-8.
 22. Pinheiro A, Araújo R, Abbade J, Magalhães C, Ferreira da Silva G. Hyperthyroidism during pregnancy: maternal-fetal outcomes. *Rev Bras Ginecol Obstet.* [online]. 2008, v. 30, n. 9 [cited 2009-01-31], pp. 452-458. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032008000900005&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0100-7203. doi: 10.1590/S0100-72032008000900005.
 23. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:1040-3.
 24. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(1):159-65.
 25. Atkins P, Cohen SB, Phillips BJ. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: safety issues for mother and fetus. *Drug Saf.* 2000; 23(3):229-44.
 26. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86