

Simposio Complicaciones Obstétricas y sus consecuencias en la vida adulta

BAJO PESO AL NACER

DRA. TITANIA PASQUALINI

El crecimiento fetal es un proceso dinámico que implica un balance entre los mecanismos que controlan el ingreso de sustratos, la síntesis fetal de proteínas y lípidos y la producción de energía para los requerimientos metabólicos fetales. En analogía con la vida postnatal el crecimiento intrauterino está determinado por la interacción de factores exógenos (nutricionales, tóxicos, infecciosos) y factores endógenos (genéticos).

Definición

El niño con restricción del crecimiento intrauterino / pequeño para edad gestacional (RCIU / PEG) se define como aquél que nace con un peso (PN) y/o longitud corporal (LC) igual o menor a 2 desvíos standard (DS) debajo de la media de acuerdo a la edad gestacional (≤ 2 DS). En algunas situaciones se define como aquellos que nacen con un peso menor de percentilo 10, corregido para edad gestacional.

Consecuencias en el crecimiento subsiguiente y maduración

Alteraciones metabólicas

La reprogramación fetal propone que la desnutrición intrauterina materno-fetal programa la actividad metabólica y hormonal del recién nacido. Estudios epidemiológicos mostraron que el tamaño al nacer puede asociarse con rápida ganancia de peso, mayor masa grasa con distribución visceral y obesidad a largo plazo. La conexión entre un medio ambiente perinatal adverso y las consecuencias observadas en la vida adulta podría ser una permanente reducción en la sensibilidad a la insulina. Se ha detectado tempranamente una resistencia a la insulina, preferentemente en aquellos que recuperaron muy rápidamente el peso o lo excedieron. Aparece así mayor tendencia a diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica y accidentes cerebro vasculares. Existe también reprogramación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal con aparición de pubarca precoz, hiperandrogenismo ovarico (PCO). A nivel del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se observa en los varones mayor tendencia a hipospadias, criptorquidismo, hipersecreción de FSH en la prepubertad, testículos chicos y subfertilidad. En las mujeres se observa además de rápido progreso de la pubertad y menarca temprana, hipersecreción de FSH y ovarios pequeños.

Crecimiento postnatal

Aunque el 87 % de los niños nacidos con RCIU / PEG recuperan su peso/estatura antes de los dos años de edad; el 13 % no desarrolla este crecimiento compensador. Algunos más recuperan una estatura normal en los años subsiguientes y a los 18 años alrededor del 7% queda definitivamente con una estatura por debajo de -2 DS. Factores que pueden llevar a esta situación final son una velocidad de crecimiento menor a la progresión de maduración ósea y un “estirón” puberal menos efectivo que el de niños nacidos con peso adecuado. La pubertad es temprana y rápida y el empuje puberal es de menor intensidad. Existe un riesgo 5 a 7 veces mayor de baja talla en la adultez en los que nacieron con RCIU comparado con aquellos que nacieron con peso adecuado para edad gestacional. Entre un 20 y un 25% de las personas adultas con talla menor a -2 DS nacieron con RCIU / PEG.

Los mecanismos fisiopatológicos por lo cual estos niños permanecen bajos no se conocen con exactitud. Sin embargo, en varios pacientes la concentración sérica basal y/o respuesta de hormona de crecimiento (GH) a estímulos es baja y durante la niñez las concentraciones séricas de IGF-1, si bien dentro de rangos normales, se hallan debajo del percentilo 50 en el 80% de los casos. Queda por aclarar la influencia del estado nutricional sobre este último parámetro bioquímico. Por otra parte, el hallazgo de concentraciones normales de GH asociado con niveles bajos de IGF-I sugiere cierto grado de resistencia a la acción de GH.

Ha sido hipotetizado que sujetos expuestos a un medio ambiente adverso en períodos críticos de la vida - la etapa intrauterina o la perinatal temprana- desarrollan respuestas compensatorias para sobrevivir, que se hacen permanentes ejerciendo un efecto de reprogramación.

HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO

DR. GABRIEL A FARAJ

Las patologías tiroideas son más frecuentes en mujeres y afectan alrededor del 10% de la población fértil. El embarazo es una condición de aumento de la carga funcional de la tiroides que debe hacer frente a estímulos diversos que intervienen fisiológicamente en el momento de la concepción. El primer evento fisiológico se produce en la gestación temprana y resulta en el aumento de la globulina que une T4 (TBG). El segundo evento es transitorio del primer trimestre y se debe a la estimulación tiroidea por la hCG placentaria y el tercer evento que ocurre es el cambio en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. Estas modificaciones asociadas al progreso del embarazo requieren una actividad extra de la glándula tiroidea.

La regulación del sistema endócrino se produce en forma autónoma en la madre y el feto pero ambos sistemas se influyen y comunican a través de la placenta que modula el pasaje de las hormonas entre los 2 compartimentos.

El hipotiroidismo es frecuente en la embarazada siendo más habitual el subclínico (SC). Según diferentes series alrededor del 2% de las pacientes que se embarazan están bajo tratamiento con T4 y el 3% presentan hipotiroidismo SC entre la semana 15 a 18.

Las causas más comunes en zonas sin déficit de Iodo son autoinmune y post ablación. La patología autoinmune juega un rol importante en los procesos de implantación, fertilización y desarrollo placentario y más del 50 % de las pacientes con TSH elevada presentan ATC positivos.

La tiroides fetal se desarrolla en la semana 12 de la gesta y entre la semana 18 y 20 es funcionalmente activa. Hay pasaje de hormonas tiroideas al feto durante todo el embarazo y el desarrollo neurológico fetal en el 2do trimestre depende casi exclusivamente del aporte materno.

El aumento de TSH es el parámetro bioquímico más sensible para el diagnóstico y es necesario conocer el título de anticuerpos dado que su sola presencia aumenta el riesgo de aborto.

No se halló aumento de malformaciones y las complicaciones en las pacientes sustituidas adecuadamente son bajas. Pueden presentar mayor riesgo de pre-eclampsia, hipertensión, abortos del primer trimestre, anemia, hemorragia post parto y desprendimiento placentario.

El porcentaje de abortos en hipotiroideas llega al 31% vs el 4% en el grupo bajo tratamiento y el parto a término fue del 59% vs 85% respectivamente. También aumenta el porcentaje de abortos y partos prematuros en pacientes tratadas inadecuadamente.

Con respecto al feto presenta retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal, hipotiroidismo congénito (por pasaje de anticuerpos) y compromiso en su función cognitiva.

El desarrollo del cerebro fetal (multiplicación, migración y organización celular) durante el 2do trimestre ocurre en un periodo donde el aporte de hormonas tiroideas es casi exclusivamente de origen materno. En la siguiente fase del desarrollo que va desde el 3er trimestre hasta los 2 primeros años de vida post natal (multiplicación glial, migración y mielinización) el aporte hormonal es principalmente de origen fetal hasta el parto. Por lo tanto el hipotiroidismo materno en el 1er y 2do trimestre puede producir un daño irreversible a nivel SNC en el feto mientras un déficit en el 3er trimestre produce un daño mucho menor e incluso reversible.

Con respecto al desarrollo neuropsicológico niños de madres hipotiroideas durante el embarazo presentaron 7 puntos menos de coeficiente intelectual (vs los normales) y el 19% de los niños tuvieron un CI menor de 85. No hubo diferencias en las pacientes adecuadamente tratadas.

El tratamiento se realiza con levotiroxina y la mayoría de las pacientes requieren un ajuste de la dosis. Se debe monitorear a las pacientes eutiroideas con ATPO (+) por la posibilidad que eleven la TSH durante el embarazo. Si bien el screening universal no está recomendado se debe realizar en pacientes con patología tiroidea previa, en aquellas que presenten alguna patología autoinmune asociada, dificultad para lograr el embarazo ó antecedentes de irradiación de cabeza y cuello.

El diagnóstico precoz de esta patología y su adecuado tratamiento, evitarán complicaciones durante el embarazo y posibles daños a veces irreversibles en el desarrollo fetal.

SINDROME INFLAMATORIO MATERNO FETAL

DR. GUSTAVO IZBIZKY

La inflamación es un mecanismo central en la reproducción normal y patológica. Como parte de los fenómenos que siguen al acto sexual, el semen provoca una cascada de eventos celulares y moleculares que se asemejan a una respuesta inflamatoria clásica. El factor seminal crítico en esta respuesta es el factor de crecimiento transformador 1 (TGF 1), que aumenta la capacidad para procesar y mostrar antígenos paternos, provocando una fuerte reacción inmune tipo 2, e inhibiendo las reacciones tipo 1 contra el producto de la concepción. Parte de los reguladores principales del nivel correcto de inflamación en la interface feto-materna parecen ser las células CD16 (-), y las células NK CD56 (brillante) uterinas. Otros factores como la deportación trofoblástica, el material de las células apoptóticas y la progesterona probablemente sean parte de los mecanismos reguladores de la producción de citocinas por parte de estas células

El aborto de embarazos con cariotipo normal puede ocurrir cuando el nivel de inflamación en la interface feto-maternal cae fuera del rango normal. Esto puede ser causado por una preparación seminal inadecuada, una infiltración insuficiente de células NK en la decidua, secreción inadecuada de HLA-G por parte del trofoblasto, hipersecreción de citocinas inflamatorias (polimorfismos de elevada producción), o producción elevada de factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), y otros factores.

Hoy se acepta ampliamente que la inflamación es un factor clave el parto humano normal y patológico. El parto se caracteriza por el flujo de células inflamatorias al útero y un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8) y síntesis de prostaglandinas, ambas vías reguladas por el factor de necrosis tumoral nuclear kappa B (NF-kB).

Se observan niveles elevados de IL-1, IL-6 y TNF-alfa en el líquido amniótico, y también expresión aumentada de IL-1 y 6 en el amnios, miometrio, corion, decidua y secreciones del cervico - vaginales.

El parto pretérmino es la principal causa de morbimortalidad perinatal (70%). Es un síndrome con múltiples e intrincados factores causales. Se estima que la infección y/o inflamación tienen un papel central. Se observa corioamniotitis en el 75% de los partos prematuros contra sólo 15% de partos a término.

La iniciación del fenómeno inflamatorio puede ser local o incluso sistémica (ej enfermedad periodontal); y luego desencadena la reacción inflamatoria a nivel uterino (materna y/o fetal).

Se cree que un gran responsable del parto prematuro es la invasión bacteriana de la membrana coriódica, esta liberan endotoxinas y exotoxinas, y activan la reacción inflamatoria, la síntesis de prostaglandinas y la quimiotaxis de neutrófilos que liberan metaloproteasas y otras enzimas. Las prostaglandinas estimulan las contracciones, mientras que las metaloproteasas debilitan las membranas, y remodelan el colágeno del cuello ablandándolo.

También, cuando el propio feto se infecta, produce citocinas, y aumento de la liberación de CRH hipotalámica y placentaria, que a su vez estimula la liberación de prostaglandinas.

La expresión sistémica fetal de estos fenómenos inflamatorios explican el origen de lesiones pulmonares y de la sustancia blanca del cerebro del neonato.

Las células NK no sólo afectan la invasión trofoblástica, sino también los cambios vasculares en el lecho placentario materno. Las células NK producen varias citocinas que están relacionadas a la angiogénesis y a la estabilidad vascular, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento placentario (PIGF), y angiopoyetina. ¿Qué es lo que permite que esta invasión trofoblástica esté profundamente controlada? Las células NK juegan un papel central nuevamente. Estas trabajan matando células o por producción de citocinas. Expresan receptores que pueden inhibir o estimular la función citotóxica; estos reconocen molécula HLA clase. En condiciones normales el trofoblasto expresa el HLA-G, que es importante para la activación de células NK uterinas, pero al ser monomórficas no puede desencadenar ningún tipo de respuesta específica.

Durante la preeclampsia se ven amplificados una serie de fenómenos normales como la deportación de sincitiotrofoblasto, el ADN fetal libre en sangre materna y la apoptosis. Esto podría deberse a la mala adaptación inmune materno-fetal; varias citocinas (IL2, IFN γ , TNF) y los ligandos FAS-FAS, mediadores de apoptosis. Los monocitos y neutrófilos que se unen a las partículas de sincitiotrofoblasto aumentan su producción de TNF y IL12, y radicales superóxido. La ingestión de bajos niveles de células apoptóticas por parte de los macrófagos, aumenta la producción de citocinas anti inflamatorias. En cambio, cuando la apoptosis es excesiva, se activa una respuesta proinflamatoria. La IL12 derivada de los monocitos y macrófagos, son importantes en el desencadenamiento de las respuestas Th 1, como se ven en la preeclampsia. La IL12 es a su vez un estímulo potente para la liberación de IFN γ por parte de las células NK, el que a su vez facilita la liberación de IL12, generando un ciclo de retroalimentación, que podría explicar el rápido deterioro en muchas paciente

La mala adaptación inmune materno-fetal podría ser la causa principal de la placentación superficial. La deportación del sincitiotrofoblasto aumentada observada subsecuentemente podría activar una respuesta inflamatoria sistémica en las madres, posiblemente creando un estímulo antigénico y una señal de peligro que lleva a una respuesta Th1.