

# Pautas de manejo de enfermedades médicas en la embarazada

Coordinadora: Dra. Verónica Torres Esteche

## Complicaciones médicas en el embarazo

**Dra. Verónica Torres Esteche**

Profesora Adjunta de Clínica Médica.  
Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

### INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado fisiológico con particularidades que convierten a las embarazadas en pacientes de riesgo para determinadas enfermedades. El embarazo puede coincidir con cualquier enfermedad y le imprime a ésta una expresión clínica distinta y el agravante de que se presentan dos enfermos simultáneos: madre e hijo.

La presencia de dos pacientes hace necesario el conocimiento apropiado de la medicina interna y maternofetal; que permita una conducta apropiada ante enfermedades concomitantes con el embarazo. La combinación de embarazo y enfermedad representa un reto terapéutico<sup>(1)</sup>.

La práctica de la medicina durante la gravidez se basa en 4 principios:

1. las enfermedades clínicas son afectadas por el embarazo.
2. la enfermedad clínica afecta el embarazo.
3. el diagnóstico de las afecciones clínicas es más dificultoso durante el embarazo.
4. el tratamiento de las afecciones médicas durante el embarazo varían respecto del tratamiento en el estado no grávido.

### Las enfermedades clínicas son afectadas por el embarazo

El mecanismo fisiopatológico varía de una enfermedad a otra, pero si bien algunas enfermedades mejoran y otras se mantienen estables, la gran mayoría empeora durante el embarazo.

### La enfermedad clínica afecta el embarazo

En la Tabla I se muestran ejemplos de repercusión fetoplacentaria de la enfermedad materna.

**Tabla I. Repercusión fetoplacentaria de la enfermedad materna.**

Enfermedad materna	Efecto fetoplacentario
Diabetes mellitus	Macrosomía
Hipertensión arterial	RCIU, desprendimiento prematuro de placenta
Cardiopatía	RCIU, prematuridad, cardiopatía congénita
Infecciones bacterianas	Prematuridad, infección fetal, amnionitis
Alcoholismo	Dismorfismo facial, RCIU, retraso mental
Tabaquismo	RCIU, muerte perinatal
Enfermedad tiroidea	Pérdida fetal, patología fetal tiroidea
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino

### El diagnóstico de las afecciones clínicas es más dificultoso durante el embarazo.

En la mayoría de los casos la gravidez predispone al diagnóstico falso de las enfermedades clínicas. En la tabla 2 se toman algunos ejemplos de signos, síntomas y datos de laboratorio normales en el embarazo y anómalos en el estado no grávido.

**Tabla II. Signos, síntomas y datos de laboratorio normales en el embarazo y anómalos en el estado no grávido.**

Signos y síntomas
Cambios hábitos urinarios y fecales
Palpitaciones
Disnea
Taquicardia
Edema periférico
Soplos
Laboratorio
Leucocitosis
VES
VDRL falso positivo
Factor Reumatoideo falso positivo

### El tratamiento de las afecciones médicas durante el embarazo varían respecto del tratamiento en el estado no grávido

El embarazo representa un problema terapéutico único ya que existen dos enfermos simultáneos, madre e hijo, y frecuentemente no coinciden los beneficios mutuos de una terapia.

La mayoría de los médicos y sus pacientes adoptan una conducta conservadora en cuanto a los medicamentos a utilizar, fundamentalmente en el primer trimestre del embarazo.

Por otra parte la clasificación de la Food and Drugs Administration (FDA) por razones éticas, solamente provee información sobre la capacidad teratogénica de los fármacos basada en estudios realizados en modelos animales y en resultado surgidos de la farmacovigilancia en mujeres embarazadas y en seguimiento de casos control<sup>(2)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tejeiro López L, Jiménez F, Teljelos A, Moro A, Pérez J. Embarazo y enfermedades crónicas. Medicina Integral 1997;30(4):135-156.
2. Obstetrician Schwarccz R, Fescina R, Duverges C. Cap Teratología: medicamentos y otras sustancias. Buenos Aires: El Ateneo; 2005 p. 148-152.

# Hipertensión arterial y embarazo

## Dra. Raquel Monteghirfo

Asistente de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

## Dra. Andrea Delbono Leandri

Asistente de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

## Dra. Andrea Simonetti

Residente de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

## Dr. Pablo Asadurián

Profesor Adjunto Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

## INTRODUCCIÓN

Los estados hipertensivos son las complicaciones médicas más frecuentes del embarazo (7 a 10% de los embarazos). Las dos formas más frecuentes son la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo o hipertensión (HTA) gestacional (70% de las HTA del embarazo) y la HTA crónica preexistente. Los trastornos hipertensivos se asocian con un aumento de los índices de morbilidad materno-fetal perinatal<sup>(1-3)</sup>.

Las complicaciones maternas por la HTA, son entre otras la evolución a la preeclampsia-eclampsia, el desprendimiento placentario, la hemorragia cerebral, la agravación de repercusiones preexistentes de una HTA crónica. Las complicaciones fetales incluyen prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino y muerte neonatal<sup>(5)</sup>.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La HTA en el embarazo se define clínicamente cuando las cifras de presión arterial (PA) igualan o exceden los 140 mm Hg de presión sistólica o 90 de presión diastólica en por lo menos dos determinaciones efectuadas con 6 horas de separación<sup>(2,3)</sup>.

Existen múltiples clasificaciones de los estados hipertensivos del embarazo siendo la más utilizada la que figura en la Tabla I, en la que se muestran 4 categorías<sup>(1)</sup>.

## HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

Si es severa determina un alto riesgo de parto prematuro y de retraso en el crecimiento intrauterino. Puede representar una fase preproteinúrica de la preeclampsia y evolucionar a la misma en 50% de los casos<sup>(5)</sup>. Una vez diagnosticada, requiere un estrecho seguimiento clínico y paraclínico para diagnosticar precozmente las alteraciones

características de la preeclampsia-eclampsia lo que tiene implicancias terapéuticas y pronósticas.

## SÍNDROME PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

El síndrome preeclampsia-eclampsia es un trastorno grave y específico del embarazo caracterizado por una exagerada vasoconstricción e hipoperfusión de múltiples órganos en la que la HTA es una manifestación más. Los criterios diagnósticos se detallan en la Tabla I<sup>(1)</sup>.

La proteinuria debe desaparecer durante el puerperio. Puede asociar o no edemas generalizados (baja especificidad). Estos criterios diagnósticos son útiles para la mayoría de los casos, pero puede existir preeclampsia sin HTA hasta en 20% de los casos y hasta 40% no tienen proteinuria o ésta no es nefrótica. Es más frecuente en pacientes nulíparas, con embarazo múltiple, HTA crónica, historia familiar de preeclampsia, HTA en embarazos previos y enfermedad renal

La eclampsia consiste en la aparición de convulsiones o coma en pacientes con signos o síntomas de preeclampsia en ausencia de otras causas de convulsión.

## HIPERTENSIÓN CRÓNICA

Durante el embarazo, la HTA crónica incrementa el riesgo de preeclampsia, desprendimiento placentario y retardo del crecimiento fetal y este riesgo es tanto mayor cuanto mayor es la duración de la enfermedad, el daño de órgano blanco y las cifras tensionales.

### Hipertensión crónica: clasificación y conducta terapéutica

Debe valorarse si existe daño en órganos blanco (renal, vascular, cardíaco) mediante examen de orina, función renal, fondo de ojo, ECG y ecocardiograma, ya que los mismos pueden agravarse durante el embarazo.

Según los resultados, se clasifica a las hipertensas crónicas en 2 grupos<sup>(1)</sup>:

- HTA preexistente crónica de bajo riesgo.
- HTA preexistente crónica de alto riesgo. Son aquellas que tienen:
  - repercusión sobre órgano blanco (angioesclerosis moderada en el fondo de ojo, hipertrofia ventricular izquierda [HVI], insuficiencia renal crónica [IRC]);
  - comorbilidad (diabetes [DM], nefropatía, colagenopatía);
  - cifras de PA mayores de 160/110 mmHg.

Las pacientes que presentan enfermedad renal con una función relativamente conservada deben ser alentadas a llevar adelante su embarazo. La insuficiencia renal leve (ceatininemia menor 1,4 mg/dl) tiene mínimos efectos sobre el feto y el embarazo no tiene en general un efecto deletéreo sobre la función renal. No obstante en la IR moderada o severa el embarazo sí agrava la HTA y la enfermedad renal subyacente con un marcado descenso de la supervivencia fetal.

Tabla I. Clasificación de los estados hipertensivos del embarazo.

1. Hipertensión gestacional.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HTA transitoria del embarazo, sin proteinuria que aparece luego de las 20 semanas de gestación o en las primeras 24 horas luego del parto. Se normaliza en las 12 semanas siguientes al parto<sup>(5)</sup>. Puede recurrir en embarazos posteriores. Factor de riesgo para desarrollo de HTA futura primaria.</li> </ul>
2. Preeclampsia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HTA asociada proteinuria mayor a 300 mg en 24 horas o más de 2+ en 2 muestras aisladas de orina, luego de las 20 semanas de gestación.</li> <li>La eclampsia se trata del desarrollo de convulsiones o coma en pacientes con signos o síntomas de preeclampsia en ausencia de otras causas de convulsión.</li> </ul>
3. Enfermedad hipertensiva crónica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HTA preexistente con o sin proteinuria</li> <li>Aparición de cifras de presión arterial de 140 mm Hg de sistólica o 90 de diastólica en dos ocasiones antes de las 20 a semana de gestación con o sin proteinuria.</li> <li>HTA que persista luego de 12 semanas del parto (diagnóstico retrospectivo)<sup>(1,2)</sup>.</li> </ul>
4. HTA crónica con preeclampsia-eclampsia sobreagregada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>HTA y proteinuria antes de las 20 semanas:</li> <li>Incremento súbito o aparición de proteinuria</li> <li>Incremento súbito de la presión arterial (PA) &gt; 30 mmHg sistólica o 15 mmHg diastólica.</li> <li>Trombocitopenia</li> <li>Elevación de TGO o TGP (que se producen a partir de la semana 20 de gestación).</li> </ul>

Según lo analizado y el riesgo cardiovascular de cada paciente se debe planificar las estrategias de seguimiento y tratamiento. Previo al embarazo deben optimizarse las medidas higienico-dietéticas y/o farmacológicas para lograr un adecuado control de la PA. Las medidas higienico-dietéticas consisten en descenso de peso en pacientes obesas y abandono de sustancias tóxicas (tabaco, alcohol y drogas). Asimismo será necesario suspender o sustituir la medicación antihipertensiva como los IECA o los ARA 2 por fármacos seguros en el embarazo, como la alfametildopa o hidralazina de primera línea.

### Evaluación preconcepcional

Las mujeres deben ser evaluadas antes de la concepción para definir si presentan una HTA crónica o no. La HTA esta presente en 2-5% de las mujeres en edad de concebir y esta prevalencia aumenta con la edad y la coexistencia de otras enfermedades como ser diabetes, enfermedad renal, enfermedades del colágeno y obesidad.

### Identificación de la paciente en riesgo de Preeclampsia

En la consulta se identifican factores de riesgo de Preeclampsia. Se debe realizar una valoración que incluya un completo examen general con registro del IMC (Tabla II). Se realizará una valoración paraclínica acorde con los antecedentes, que permita conocer la situación en las primeras semanas del embarazo. Ésta incluye al menos hemograma con recuento plaquetario, examen de orina, creatininemia y uricemia.

**Tabla II. Elementos de riesgo de preeclampsia.**

MATERNOS	Nuliparidad
	Edad: adolescentes y > 35 años
	Embarazo múltiple
	Preeclampsia previa
	Historia familiar de preeclampsia (madre o hermana)
	Tiempo intergenésico mayor a 3 años
CONDICIONES PREVIAS	Obesidad e insulino resistencia, IMC > 35
	DM
	HTA
	Nefropatía crónica
	Enfermedad autoinmune
EN RELACIÓN A LA PAREJA	Trombofilia
	Exposición limitada al esperma
FETO-ARILARES	Gestación por inseminación o implante de oocito
	Hidropesía fetal inmune
	Embarazo molar

### Marcadores Humorales

No existen marcadores humorales de utilidad clínica que puedan predecir el desarrollo de preeclampsia.

### Posibilidad de prevenir la preeclampsia

Ninguna medida ha demostrado ser efectiva en la prevención de la preeclampsia. Ejemplo de eso son los estudios realizados con: ejercicio, reducción de sal en la dieta, aporte de aspirina, suplementos con aceites de pescado, calcio, magnesio, uso de heparina de bajo peso molecular, aporte de antioxidantes, o mantener la medicación antihipertensiva en HA crónica. Alguno de ellos y en grupos seleccionados podría tener alguna efectividad.

### TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN CRÓNICA DURANTE EL EMBARAZO

Las hipertensas crónicas con diagnóstico pregestacional deben programar su embarazo con equipo multidisciplinario y manejado en policlínica de alto riesgo obstétrico.

Todas las pacientes serán tratadas con **medidas higienico dietéticas** <sup>(1,3,5)</sup>.

1. Reposo psicofísico relativo

- Continuar con tratamiento nutricional previo, considerando:
  - No recomendar la reducción de peso durante el embarazo en mujeres obesas.
  - Sí evitar excesiva ganancia de peso.
  - Mantener el consumo previo de sodio, sin superar los 2,4 g recomendados en HTA primaria.
  - Desaconsejar el uso de alcohol y tabaco.

### Tratamiento farmacológico

Se debe evitar hipotensión (PAD menor a 70). El uso de drogas antihipertensivos en pacientes con HTA crónica varía enormemente según los diferentes centros y es controvertido <sup>(1,3)</sup>. Si bien son útiles para controlar la PA materna y la prevención de sus complicaciones existen dudas acerca de sus beneficios sobre la salud fetal. Un metaanálisis de 45 estudios controlados randomizados en embarazadas con HTA en estadio 1 y 2 mostró una relación directamente proporcional entre el tratamiento antihipertensivo y la incidencia de retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Esta relación fue independiente del tipo de HTA, fármaco antihipertensivo utilizado y la duración del tratamiento. Por otro lado el uso de fármacos en las pacientes con HTA crónica no reduce la incidencia de preeclampsia, parto pretérmino, muerte perinatal ni la incidencia de desprendimiento placentario. En todos los casos, el tratamiento farmacológico debe instalarse si la PA sistólica es mayor de 160 mm Hg de o 100-110 de diastólica a pesar de las medidas higienico-dietéticas. En pacientes con HTA en estadio 1, el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares durante el embarazo es bajo. No existen evidencias de que el tratamiento farmacológico sea beneficioso en este grupo. A esto se agrega el hecho de que durante la primera mitad del embarazo la PA tiende a disminuir 15 mm de Hg, y vuelve a cifras habituales en el tercer trimestre, siendo la HTA leve fácilmente controlable sin medicación. En general se acepta el uso de drogas antihipertensivos en pacientes con HTA en estadios 2 y 3, o sea cuando la PA es mayor o igual a 160 y/o 100 mmHg <sup>(3)</sup> sobre todo si existe daño orgánico (insuficiencia renal, hipertrofia ventricular) que puede agravarse durante el embarazo. En las mujeres que previamente al embarazo requirieron múltiples agentes antihipertensivos para el control de su PA, la medicación antihipertensiva debe ser continuada según necesidad para controlar las cifras de PA <sup>(3)</sup>.

En la HTA crónica severa (estadio 3) el tratamiento agresivo está indicado, desde el comienzo del embarazo. Múltiples estudios han demostrado una disminución del peso fetal de aproximadamente 50% y un aumento significativo de la mortalidad materna en estas pacientes. Los peores resultados se han visto cuando se superpone preeclampsia. Las mujeres con HTA crónica tienen riesgo aumentado para fenómenos adversos neonatales si presentan proteinuria precozmente en el embarazo. La pérdida de peso fetal y la progresión de la enfermedad renal materna son más marcados cuando el nivel de creatinina en sangre es mayor de 1,4 mg/dl previo a la concepción.

### PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

Trastorno específico del embarazo humano. La incidencia es de 2 a 10%. Afecta sobre todo a las primigrávidas jóvenes. Existen diversos factores que pueden predisponer al desarrollo de preeclampsia (Cuadro 1).

### Diagnóstico de preeclampsia

Tradicionalmente la preeclampsia se definía por la tríada de edema, proteinuria e hipertensión arterial. El diagnóstico de preeclampsia requiere la presencia de hipertensión asociada con proteinuria con o sin edemas generalizados. La prueba definitiva para el diagnóstico de proteinuria debe ser la determinación de proteínas en orina en 24 horas, considerándose cifras significativas a valores mayores de 300 mg/día.

#### Cuadro 1. Factores de riesgo para la preeclampsia

- Embarazo múltiple
- AF de eclampsia-preeclampsia
- HTA/ enfermedad renal preexistente
- Diabetes
  - Hidropesía fetal inmune
  - Embarazo molar
- Obesidad
- Hipertensión en embarazo previo
- Nuliparidad

## Etiopatogenia y fisiopatología

La preeclampsia ocurre solamente con presencia de la placenta, aun cuando no exista feto (como en el caso de la mola hidatiforme), y la enfermedad termina con la finalización de la gestación y la expulsión de la placenta.

Una de las teorías más aceptadas, refiere que el origen de esta patología se encontraría en alteraciones en la circulación útero-placentaria que generarían isquemia e insuficiencia placentaria.

En el embarazo normal, alrededor de la semana 12 a 16 de gestación, las ramas terminales de las arterias uterinas o arterias espiraladas son invadidas por el trofoblasto que actuando a nivel de la capa media muscular de las mismas, transforma a estas arterias de vasos de resistencia en vasos de conductancia, aumentando así el flujo sanguíneo hacia la placenta y la circulación útero-placentaria.

En la preeclampsia por mecanismos no del todo bien esclarecidos, pero entre los que se citan factores genéticos, ambientales e inmunológicos, este proceso se altera, hay una débil e incompleta invasión de las arterias espiraladas por el trofoblasto, persistiendo estas arterias con rigidez parietal. La circulación sanguínea hacia la placenta es insuficiente, generándose isquemia e insuficiencia placentaria.

La placenta isquémica genera liberación de factores tóxicos para el endotelio que causan una disfunción endotelial generalizada.

Uno de los factores estudiados es el TNF-alfa. Se encuentran concentraciones sanguíneas mayores en las embarazadas preeclámplicas. Este factor es capaz de disminuir el crecimiento y la proliferación de las células trofoblásticas que invade en menor medida las arterias espiraladas.

Además es capaz de activar proteasas, fosfolipasa A2, colagenasas, que liberan radicales libres de oxígeno, que dañan el endotelio y puede activar sustancias procoagulantes de importancia fundamental en la preeclampsia.

Una disfunción endotelial generalizada, interviene en muchos de los mecanismos de daño de la preeclampsia: genera aumento de la permeabilidad capilar, que a nivel glomerular produce proteinuria, produce vasoespasmo por cambios a nivel del tono vascular regulado por el endotelio, aumentando la presión arterial sistémica, el vasoespasmo también lleva a isquemia de distintos órganos de la economía.

En la preeclampsia a nivel renal característicamente se produce una alteración glomerular, dada por una gloméruloendoteliosis capilar, con hipertrofia de las células endoteliales y mesangiales que invaden la luz capilar. Existe una disminución del flujo sanguíneo renal, del filtrado glomerular, que se expresa con aumento de la creatinemia y de la uricemia. Algunos trabajos sugieren que la hiperuricemia participa en el desarrollo de la hipertensión, lo que se debe fundamentalmente a una disminución de la excreción glomerular, pero también por la placenta isquémica. La hiperuricemia precede a la HTA y a la proteinuria y es de mal pronóstico, por ello sirve como marcador y debe controlarse periódicamente durante el seguimiento y control de estas pacientes.

La proteinuria se produce por un aumento de la permeabilidad capilar por disfunción endotelial.

También hay cambios a nivel del volumen de líquido extracelular y la volemia que difieren de los cambios en embarazadas normales. Al aumentar la permeabilidad capilar, disminuye la presión oncótica plasmática, sale líquido hacia el intersticio produciéndose el edema característico y a su vez disminuye el líquido intravascular hasta 40%. Estas pacientes se presentan como deplecionadas de volumen, cuanto mayor la reducción, más severidad. Esta deplección precede al aumento de la presión arterial y explica por qué los diuréticos son deletéreos en esta patología, así como también la restricción excesiva en la ingesta de cloruro de sodio.

Hay cambios en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. A pesar de ser deplecionadas de volumen, se encuentra menores concentraciones de renina, lo cual podría obedecer a una disminución de la PGI<sub>2</sub>. La angiotensina II está disminuida también, pero la sensibilidad de sus receptores aumentada, con mayor efecto vasopresor.

En cuanto a las alteraciones cardiovasculares, hay un aumento de las resistencias vasculares, tanto sistémicas como pulmonares. Puede haber hipertrofia de ventrículo izquierdo e insuficiencia diastólica. El edema pulmonar se ve en casos graves, siendo más frecuente en hipertensas crónicas con preeclampsia sobreagregada, o con sobrecarga de infusión de cristaloides.

Una de las alteraciones hematológicas más frecuentes y marcador de severidad es la plaquetopenia. En el síndrome HELLP

(Hipertensión), se produce una coagulación intravascular diseminada (CID) de extrema gravedad, manifestándose por trombocitopenia, por agregación plaquetaria en los pequeños vasos, y depósito de fibrina, anemia hemolítica microangiopática, y lesión/necrosis hepática con aumento de las transaminasas. Clínicamente debemos sospecharlo por la presencia de náuseas y vómitos, dolor abdominal a nivel epigástrico o en hipocondrio derecho, que puede ser también expresión de una complicación potencialmente letal, el hematoma subcapsular hepático. Otras complicaciones incluyen: insuficiencia renal aguda, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, edema agudo de pulmón. La instalación de este síndrome obliga a la interrupción del embarazo.

En el síndrome preeclampsia-eclampsia existe un mayor estado de hipercoagulabilidad con disminución de inhibidores fisiológicos de la coagulación como antitrombina III, proteína C y S.

Las pacientes con preeclampsia pueden presentar síntomas y signos neurológicos inespecíficos como irritabilidad, visión borrosa o escotomas, cefalea e hiperreflexia.

En la eclampsia ocurren convulsiones tónico-clónicas generalizadas que se presentan más frecuentemente en el embarazo o el postparto inmediato, no se relacionan de forma proporcional a las cifras de HTA.

No está claro el mecanismo, pero pueden producirse por vasoespasmo e isquemia, pequeñas hemorragias o por CID con microtrombosis.

## DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS EN EL EMBARAZO

El principal objetivo del tratamiento de la HTA crónica en el embarazo es reducir el riesgo materno, pero en la elección del o los fármacos antihipertensivos debe priorizarse la seguridad del feto.

La **Alfa-metilodopa** es el fármaco de primera elección. Múltiples y prolongados estudios demuestran que con este fármaco el flujo útero-placentario y la hemodinamia fetal permanece estable y no se han descrito efectos adversos en el desarrollo fetal. Es un agonista de los receptores alfa 2 centrales, lo cual explica su efecto hipotensor gradual. Droga segura que además puede utilizarse durante la lactancia<sup>(5)</sup>. Los efectos adversos que pueden presentarse son disminución del estado de alerta, elevación de las enzimas hepáticas (51%) y con menos frecuencia una positivización del test de coombs. La dosis es de 0,5 a 3 gramos/día dividido en 2 a 4 dosis<sup>(2)</sup>.

La **Hidralazina** es un agente vasodilatador directo. Existe una amplia experiencia en su uso durante el embarazo y la lactancia. Presenta escasos efectos adversos en general leves como ser cefalea, enrojecimiento facial y palpitaciones. Con el uso crónico, se ha descrito la aparición de un síndrome lupus-like y más raramente trombocitopenia. Las dosis recomendadas son entre 50 y 300 mg por día repartidos en 2 a 4 tomas. No disponemos en Uruguay de Hidralazina para administración intravenosa.

Los **Betabloqueantes**. Son fármacos de segunda línea. Pueden asociarse a la alfametildopa. Pueden producir retardo en el crecimiento intrauterino especialmente si se utilizan desde etapas tempranas del embarazo. Otros efectos adversos fetales se han descrito bradicardia fetal y neonatal e hipoglicemia neonatal. Los agentes más utilizados son los cardioselectivos (metoprolol) a dosis habituales según la PA y la frecuencia cardíaca materna y fetal (no se debe permitir descensos de la frecuencia fetal menores de 130 lat/min). De todos modos existe una larga experiencia con el uso de propanolol. El Atenolol ha sido reclasificado por la FDA a clase D. El Labetalol es un agente alfa y betabloqueante, indicado en las emergencias hipertensivas, vía i/v en dosis de 20-40 mg c/15 min. hasta un máximo de 220 mg. Se deben evitar en lo posible en el primer trimestre y el Metoprolol es compatible con la lactancia pero se recomienda la menor dosis posible.

Los **Antagonistas cálcicos**, la experiencia existente se basa fundamentalmente en las últimas etapas del embarazo. La Nifedipina es la droga más utilizada por vía oral y a dosis de 30 a 120 mg/día.

Los **IECA** y los **ARA II** están contraindicados en el embarazo. Se han asociado a retardo en el crecimiento intrauterino, oligoamnios e insuficiencia renal y muerte neonatal<sup>(2)</sup>. Por ello se recomienda no utilizar en mujeres en edad genital activa, con deseo de procrear, por el riesgo que ello implica su uso durante la organogénesis.

El **Nitroprusiato de sodio**, puede ser utilizado de necesidad para el manejo de crisis hipertensivas en el embarazo y por períodos cortos y monitorización invasiva de la PA.

**Tabla III. Tratamiento de las crisis hipertensivas**

- NIFEDIPINA 10 mg que se puede repetir a los 30 min, luego cada 2-4 horas.
- NITROPRUSIATO DE SODIO 0.25 a 8 mcg/kg/minuto.
- LABETALOL 20-40 mg iv pueden repetirse cada 10-15 min, hasta 220 mg.

**Diuréticos:** no se los recomienda como droga de inicio. Comprometen el flujo útero-placentario, reducen la producción de leche materna. Sólo se recomiendan en presencia de falla cardíaca.

Diferencias entre PREECLAMPSIA e HTA CRÓNICA:

Preeclampsia	Hipertensión crónica
Adolescente o más	Usualmente > 30 años
Nulípara sobre todo	Múltipara
Rara antes de las 20 semanas	Antes de semana 20.
Vasoespasmo en el fondo de ojo	Angioesclerosis en F de O.
Irritabilidad del SNC hiperreflexia, dolor epigástrico o de HD	Reflejos normales. Abdomen normal.
Hemoconcentración	Hemograma normal.
Anemia hemolítica. Esquistocitos, Plaquetopenia.	
ORINA: glóbulos rojos y cilindros	Orina normal
Proteinuria hasta rangos nefrótico	
Uricemia elevada	Uricemia normal.
TGO, TG, LDH, FA. Bilirrubinas	F y E hepático normal

El tratamiento definitivo de la preeclampsia-eclampsia es la finalización del embarazo.

La oportunidad dependerá de: A) Salud materna B) Salud fetal C) Edad gestacional.

#### Preeclampsia + 1 de las siguientes características:

Edad gestacional > 36 semanas, daño renal progresivo, daño hepático progresivo, síndrome HELLP, PA incontrolable, compromiso del SNC, eclampsia o desprendimiento placentario requiere la finalización del embarazo.

Gestación > 32 semanas finalizar el embarazo; entre 30 y 32 semanas si se puede estabilizar, se intenta maduración fetal, de lo contrario final del embarazo. Y si es <30 semanas la decisión depende exclusivamente de la salud materna.

La toma de decisiones en este entorno clínico implica gran responsabilidad, en el manejo de estas pacientes, es recomendable la adecuada interrelación entre los profesionales que integran el equipo asistencial.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Noboa O, Pérez M y cols. Estados hipertensivos del embarazo. 3er Consenso uruguayo sobre hipertensión. 2005;5:61-65.
2. Vázquez Blanco M, Crosa V y cols. Hipertensión Arterial y Embarazo. Boletín del Consejo argentino de HTA. 2004;3:16-25.
3. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman H et al. Hypertension. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. AHA. 2003;42:1206-1252.
4. Frangieh A, Sibai B. Preeclampsia: diagnóstico y manejo. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Buenos Aires: Panamericana. 3 ed;152:1185-1201.
5. Oakler C, Child A et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal 2003;24: 761-781.

## Diabetes y embarazo

### Dra. Florencia Segovia

Asistente de Clínica Médica. Hospital Maciel. UDELAR.

### Dra. Andrea Vaucher

Asistente de Clínica Médica. Hospital Maciel. UDELAR.

#### INTRODUCCIÓN

La diabetes es una situación clínica de potencial gravedad que afecta al binomio materno fetal. Se deben reconocer dos situaciones: las pacientes diabéticas que se embarazan –diabetes pregestacional (DPG)– y la diabetes diagnóstica por primera vez en el embarazo –diabetes gestacional (DG).

Los dos tipos de Diabetes conllevan las complicaciones relacionadas con la hiperglucemia y la hipoglucemia y las consecuencias en madre, feto y neonato, en la DPG se agregan las complicaciones crónicas, tanto macro como microangiopáticas previas al embarazo o que se manifiestan o empeoran en él <sup>(1)</sup>.

Cinco por ciento de las embarazadas puede presentar algún tipo de diabetes. Uno por ciento presenta DPG y hasta en 12% se hace diagnóstico en el transcurso del embarazo de DG <sup>(2)</sup>.

#### DIABETES PREGESTACIONAL

**Definición:** toda paciente diabética (tipo 1 o tipo 2) o prediabética (glucemia de ayunas alterada o tolerancia alterada a la glucosa) que se embaraza.

El principal factor responsable del resultado del embarazo es el “control metabólico” <sup>(3)</sup>. Se han propuesto distintas clasificaciones de acuerdo a las repercusiones, el control metabólico, la presencia o no de factores de mal pronóstico de Pedersen y otros factores de riesgo, que predicen los riesgos del embarazo en estas pacientes (Tablas I y II) <sup>(3-6)</sup>.

**Tabla I. Clasificación.**

- Diabetes pregestacional sin complicaciones
- Diabetes pregestacional con complicaciones vasculares <ul style="list-style-type: none"> <li>• retinopatía</li> <li>• nefropatía</li> <li>• cardiopatía isquémica</li> </ul>
- Diabetes pregestacional con complicaciones neuropáticas
- Diabetes pregestacional con enfermedades asociadas

Tomado de: Guías de Detección, Diagnóstico Control y Tratamiento de la Embarazada Diabética. Sociedad Uruguaya de Diabetes y Nutrición. Mayo. 2008 <sup>(3)</sup>.

**Tabla II. Factores de mal pronóstico de Pedersen y otros factores de riesgo.**

- Acidosis química severa o acidosis clínica
- Hipertensión arterial - gestosis
- Pielonefritis clínica
- Negligencia: incumplimiento de las indicaciones, trastornos emocionales y psiquiátricos, baja condición socioeconómica y cultural, consulta tardía < 60 días antes del término)
<b>Otros factores de riesgo</b>
- Embarazo no programado
- Macrosomía
- Retardo de crecimiento intrauterino
- Polihidramnios
- Amenaza de parto prematuro
- Antecedente de óbitos fetales

Tomado de: Guías de Detección, Diagnóstico Control y Tratamiento de la Embarazada Diabética. Sociedad Uruguaya de Diabetes y Nutrición. Mayo. 2008 <sup>(3)</sup>.

## MANEJO PRECONCEPCIONAL DE LA PACIENTE DMPG

Está dirigido a prevenir y disminuir las complicaciones materno-fetales y se basa en valorar el control metabólico de la Diabetes (Hb A1c < 6,5% y evitar malformaciones fetales) y sus repercusiones, control ginecológico, educación a la futura gestante y su pareja y definir contraindicaciones para el embarazo. Prevenir malformaciones congénitas y abortos espontáneos<sup>(6,7)</sup>.

Los resultados de estudios evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el conocimiento teórico, capacitación práctica y actitud para el autocuidado y el control metabólico de pacientes diabéticas embarazadas después de recibir educación al respecto. Antes de recibir la educación, el valor promedio era de 18,1% y después de aplicar el programa educativo, el valor promedio se elevó a 62,5%<sup>(8,9)</sup>.

Se iniciará insulino terapia en la DM tipo 1 y 2. Se usan insulinas humanas<sup>(3,4)</sup>.

No se recomienda la gestación si presenta una enfermedad coronaria no revascularizada, insuficiencia renal: creatinemia mayor de 1,5 mg/dl o clearance de creatinina menor de 50 ml/min; hipertensión arterial refractaria al tratamiento; retinopatía proliferativa que no responde a la fotocoagulación; gastroenteropatía severa y neuropatía autonómica severa<sup>(9,10)</sup>.

## VALORACIÓN MÉDICA DE LA EMBARAZADA DIABÉTICA

Consiste en realizar un control diabetológico estableciendo parámetros nutricionales: peso, índice de masa corporal pregravidéz y ganancia de peso. Se realizara un monitoreo glucémico con cetonuria, dosificación de HbA1C una vez al mes y fructosamina cada tres semanas.

Luego de la semana 28 se recomienda realizar un ECG. Con las rutinas del primer trimestre se solicitará microalbuminuria, función renal y uricemia. La proteinuria se dosificará en cada consulta. Urocultivo cada 2 meses. El perfil lipídico, hemograma con recuento plaquetario y función tiroidea serán incluidos en esta valoración<sup>(3-5)</sup>.

Factores de mal pronóstico durante el embarazo: cetoacidosis, pre eclampsia, pielonefritis aguda, proteinuria > 3 g/24 h y falta de cooperación materna<sup>(3,10)</sup>.

En el cuadro 1 se muestran los objetivos en el control de la embarazada.

### Cuadro 1. Objetivos en el control de la embarazada.

- Glucemia en ayunas: 70 a 90 mg/dl
- Glucemia 1 hs postprandial: 90 a 120 mg/dl
- Glucemia 2 hs postprandial: 70 a 113 mg/dl
- Cetonuria: negativa
- Fructosamina cada 3 semanas < 280 umol/l
- Hemoglobina A1c mensual < 6,5

## INFLUENCIA DE LA GESTACIÓN SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos a nivel de metabolismo hidrocarbonado que influyen sobre el control glucémico de las pacientes con DPG.

En las DM tipo 1 el riesgo de hipoglicemias es mayor sobre todo al principio del embarazo, por un lado debido al tratamiento insulínico intensivo, a lo que se suman la alimentación irregular debido a náuseas y vómitos<sup>(1)</sup>. La cetoacidosis diabética (CAD) ocurre con cifras de glucemia menores y se desarrolla con más rapidez debido a la situación metabólica de ayuno acelerado y hacia el fin de la gestación debido a la resistencia insulínica. Por lo tanto las necesidades de insulina varían a lo largo de la gestación: durante el primer trimestre disminuyen, en el segundo hay un aumento progresivo de 50% en las necesidades de insulina, debido a la disminución de la sensibilidad a la insulina propia de la gestación. Y luego de la semana 36 hay una caída en las necesidades de insulina debido al "envejecimiento" placentario y a un mayor consumo fetal de glucosa<sup>(11-13)</sup>. Las pacientes con DM tipo 2 también tienen un aumento en las necesidades de insulina a lo largo de la gestación, pero no hay un aumento del riesgo de CAD o de hipoglicemias<sup>(14)</sup>.

## INFLUENCIA DE LA GESTACIÓN SOBRE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

### Retinopatía diabética

Durante el embarazo aumenta el riesgo de progresión de la Retinopatía Diabética (RD), pero en 50% de éstas se observa una mejoría luego del parto. La severidad de la retinopatía al inicio del embarazo es el determinante más significativo para su progresión así como la brusca mejoría de los niveles de glucosa y la duración de la DM. Por tanto en las pacientes con RD es necesario lograr un control glucémico paulatino previo al embarazo<sup>(1-3)</sup>.

El fondo de ojo se solicitará en forma trimestral si la paciente no tiene retinopatía diabética, de presentar retinopatía plana se repetirá a las 6 semanas y luego cada 2 meses; de presentar RD proliferativa se debe fotocoagular precozmente y continuará con control oftalmológico. La retinografía con fluoresceína debe evitarse a partir del segundo trimestre<sup>(15)</sup>.

### Nefropatía diabética

Los factores que inciden sobre la nefropatía diabética (ND) son el aumento fisiológico del filtrado glomerular, y de la excreción urinaria de proteínas, así como la aparición de estado hipertensivos<sup>(1)</sup>. El efecto de la gestación sobre la ND va a depender del estadio evolutivo preconcepcional. En pacientes sin microalbuminuria (MA) hay un aumento en la excreción de albumina durante el tercer trimestre que regresa a valores previos luego del parto. En pacientes con nefropatía proliferativa incipiente el aumento en la MA es mayor y puede dar una proteinuria franca en el tercer trimestre. Si existe NP establecida la proteinuria puede llegar a triplicarse y puede caer la tasa de FG. La proteinuria generalmente desciende a los valores previos al embarazo luego de 6 meses del parto<sup>(2,13,14)</sup>.

La preeclampsia en pacientes con NP establecida puede aparecer hasta en 75% de los casos y ser difícil de diferenciar en una paciente con HTA y proteinuria previas.

Si la ND es grave se desaconseja la gestación.

Los objetivos de control tensional y proteinuria deben ser: PA menor de 130/80 y albuminuria menor de 300 mg/24 hs.<sup>(10)</sup>

### Influencia de la diabetes sobre la gestación

La hiperglucemia durante el periodo de la organogénesis ocasiona una mayor tasa de abortos y malformaciones congénitas. El riesgo de aborto espontáneo en DPG se relaciona con el grado de control glucémico en el periodo próximo a la concepción<sup>(3,12,13)</sup>.

Las malformaciones más frecuentes son a nivel sistema CV (transposición de grandes vasos, defecto septal del VI, situs inverso, hipoplasia ventricular), SNC (anencefalia, meningocele, espina bífida) musculoesqueléticas (regresión caudal), genitourinarias (agenesia renal), gastrointestinal (atresia anorrectal)<sup>(16,17)</sup>.

## Diabetes gestacional

### Dra. Florencia Ambrosini

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. UdelaR. Montevideo.

### Dr. Luis Urban

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. UdelaR. Montevideo.

**Definición:** alteración de la tolerancia a la glucosa, que comienza o es reconocida por primera vez durante el embarazo en curso. Esto es válido independientemente de si se trata de una diabetes previa al embarazo que no fue diagnosticada o de si la alteración persiste al concluir la gesta y del tratamiento instituido<sup>(1)</sup>.

Su frecuencia radica en alrededor de 7% (1 a 14%) dependiendo de la población estudiada y los test diagnósticos utilizados.

**Factores de riesgo** para su desarrollo son:

- antecedentes de diabetes gestacional (DG) en anterior embarazo
- antecedentes de diabetes en familiares de primer grado
- índice de masa corporal de 27 o mayor
- antecedentes de macrosomía fetal o grande para la edad gestacional

- síndromes de ovario poliquístico
- edad mayor o igual a 25 años
- antecedentes de mortalidad perinatal inexplicada
- antecedentes de la madre de alto o bajo peso al nacer
- glicemia de ayuno mayor de 85 mg/dl
- estado hipertensivo del embarazo
- crecimiento fetal disarmónico (circunferencia abdominal mayor de percentilo 75 a las 28 semanas)
- glucosuria + en la primera orina de la mañana
- malformaciones congénitas
- antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune

De todos estos los primeros 5 factores se consideran de alto riesgo para presentar DG, lo cual tiene implicancias diagnósticas y terapéuticas<sup>(3, 5,18)</sup>.

**Diagnóstico:** presencia de dos o más glicemias de ayuno mayor o igual a 100 mg/dl con un ayuno de 8 horas.

Detección de un valor mayor o igual a 140 mg/dl dos horas post carga de glucosa en la prueba e tolerancia oral a la glucosa (PTOG), con 75 mg de glucosa<sup>(3,4)</sup>.

**Detección:** debe realizarse a toda embarazada presente o no factores de riesgo.

#### ¿Cuándo debe realizarse?

En la captación debe realizarse una glicemia de ayuno y pesquisar la presencia de los factores de riesgo antes mencionados.

De ser la glicemia de ayuno mayor a 100 mg/dl se debe repetir y en caso de persistir alterada se hace el diagnóstico de DG.

En pacientes con factores de alto riesgo debe solicitarse en la primera consulta una PTOG, de esta ser mayor a 140 mg/dl se hace diagnóstico de DG.

En caso de no haberse llegado al diagnóstico de DG, se debe realizar una PTOG entre las 24-28 semanas.

En caso de presentar la paciente factores de riesgo se debe repetir la misma a las 32 semanas<sup>(3-5,18-22)</sup>.

### TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA EMBARAZADA DIABÉTICA

#### Tratamiento no farmacológico

En todas las diabéticas embarazadas las medidas no farmacológicas comprenden la educación de la paciente, apoyo psicológico, el ejercicio físico, el plan de alimentación y los hábitos saludables<sup>(1,3-5)</sup>.

**Ejercicio físico:** los estudios han demostrado que las embarazadas diabéticas que realizan ejercicio regular presentan beneficios en relación a la aparición de sobrepeso, preeclampsia, si bien no mostraron diferencias significativas en la reducción de riesgo fetal<sup>(22,23)</sup>.

El ejercicio moderado en mujeres que lo practicaban antes del embarazo, puede continuar. Se recomienda: caminar, natación y aeróbicos suaves. Deben evitarlos deportes de impacto<sup>(3,24,25)</sup>.

Recordar que el ejercicio empeora el estado metabólico, por lo que deben ajustarse las colaciones así como las dosis de insulina para evitar hipoglucemias. Se adiestrará a las pacientes para detectar contracciones uterinas, que obligan a la suspensión inmediata del ejercicio. Debe abandonar el ejercicio si aparecen contracciones uterinas, hipertensión del embarazo, embarazo múltiple luego de las 24 semanas, hipoglucemia asintomática, retinopatía proliferativa, neuropatía, o cardiopatía<sup>(3-5,26)</sup>.

**Alimentación:** es fundamental personalizar un plan de alimentación, que sea fraccionado, con 4 comidas y colaciones para cada embarazada. Debe evitarse un lapso superior a 6 horas entre la última ingesta nocturna y el desayuno para prevenir la cetosis<sup>(3,4,27)</sup>. La ganancia de peso debe adecuarse al peso previo al embarazo. Se aconseja una ganancia de peso aproximado de 400 g/semana a partir del segundo trimestre. La pérdida de peso durante el embarazo debe evitarse.

- El Valor Calórico Total (VCT) en el primer trimestre se realizará según el peso y el ejercicio físico que desarrolla la embarazada. Si espeso normal (IMC 19 y 25) no se suplementan kcal. En el 2° trimestre se agregaran 300 kcal. Recomendar dietas de  $\geq$  1.800 kcal/día y de 150 gramos de carbohidratos/día.

- En cuanto al uso de edulcorantes estos se analizan en la Tabla III.

Tabla III. Uso de edulcorantes en embarazo.

Edulcorante	Riesgo	Contraindicaciones
ASPARTAMO	Seguro	No mujeres con fenilcetonuria
SUCRALOSA	Seguro	
SACARINA	No recomendable	
CICLAMATO	No recomendable	
ACE SULFAME K	No tóxico	

- Ingesta de proteínas 1 g/kg de peso teórico, 50% debe ser de proteínas de alto valor biológico en el primer trimestre. Se recomienda agregar 10 g de proteínas luego del primer trimestre.
- Ingesta de carbohidratos: deben representar 50% del VCT a predominio de H. de C. complejos con alto contenido de fibra soluble e insoluble.
- Aporte de lípidos: 30% del VCT. La cantidad de ácidos grasos saturados será menor al 10% y los ácidos grasos trans no superen 2%. Los ácidos grasos monoinsaturados de 10% y los ácidos grasos poliinsaturados hasta 10%.
- Fibra 20 a 25 g/día entre solubles e insolubles.
- Dieta normosódica. De asociar hipertensión arterial crónica o insuficiencia cardíaca se aconsejará un descenso de sal en la dieta (4 g/día). En caso de hipercolesterolemia restringir grasas de origen animal, aumentar el consumo de pescado.
- Suplementos: ácido fólico es de 1 mg/día y de hierro (60 mg de hierro elemental con 0,5 mg de ácido fólico) cada 12 hs. por 90 días consecutivos solamente en aquellas mujeres que presenten anemia. Se recomienda aporte de calcio de 1.200 mg; yodo de 0,2 mg/día<sup>(3,28,29)</sup>.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

#### Diabetes gestacional

Para cumplir los objetivos planteados habrán 4 medidas terapéuticas básicas: educación, automonitoreo, tratamiento nutricional y ejercicio. En caso de no lograr un control glicémico adecuado se agrega la insulino terapia.

En cuanto al monitoreo glicémico, se debe realizar tres determinaciones de glicemia capilar, siendo una de estas preprandial y 2 postprandiales, esto se ajustará de acuerdo a las necesidades de cada paciente<sup>(3,30-32)</sup>.

Está indicada la insulino terapia en pacientes que se realiza el diagnóstico de diabetes gestacional y no se alcanzan los controles glicémicos esperados con el plan de alimentación. Otra indicación sería en el caso de que se presente un crecimiento fetal excesivo<sup>(3,31)</sup>.

La insulina ideal para utilizar durante el embarazo es la humana para evitar la producción de anticuerpos. La dosis de inicio del tratamiento es de 0,1 a 0,2 UI/kg peso actual/día. Ajustando según automonitoreo.

### DIABETES PREGESTACIONAL

#### Insulino terapia<sup>(1,2)</sup>

La Asociación Americana de Diabetes recomienda el uso de insulina humana de origen biosintético. Los análogos de insulina acción rápida: lispro y aspart han sido utilizados en el embarazo, sobre todo para mejores controles posprandiales y evitar las hipoglucemias. Actualmente la insulina aspártica está autorizada en Europa (EMA) y Argentina. Insulina lispro aún no ha sido autorizada por FDA ni EMA<sup>(3-5,33)</sup>.

Los análogos de insulina de acción lenta no deben ser utilizados, porque no hay experiencia y no están autorizados por los organismos regulatorios de los medicamentos.

Muy frecuentemente la insulino terapia convencional no permite un buen control glucémico debiendo optarse por la insulino terapia intensificada, con dos o tres dosis de insulina lenta más insulina rápida.

En las diabéticas tipo 2 que estaban tratadas con antidiabéticos orales, se deben suspender y comenzar insulina desde el diagnóstico del embarazo.

Se aconseja iniciar insulina NPH a igual dosis que en DG, en la noche o dividida en dos dosis desde el comienzo, con ajustes de insulina rápida de acuerdo al monitoreo<sup>(34)</sup>.

#### Antidiabéticos orales

Con respecto a los antidiabéticos orales, no hay evidencia de teratogenicidad. En cuanto a la glibenclamida no se recomienda su uso durante la gestación (clase C).

Con respecto a la metformina existen dos indicaciones: el ovario poliquístico y la insulinorresistencia severa. Debe informarse a la paciente de los riesgos y se necesita el consentimiento para el inicio de tratamiento<sup>(35)</sup>.

#### CONTROLES

El primer control se deberá hacer a la semana, luego cada 15 días hasta la semana 28, y posteriormente cada 7 días. Si hay deterioro persistente del control metabólico se indicará la hospitalización<sup>(13,14)</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Herranz de la Morena, Pallardo Sánchez. Diabetes y embarazo. Gomis, Rovira, Feliu & Oyarzábal. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas tratamiento. Madrid, 2008; 46: 487-495.
- Tejerizo López L C, Jimenez V, Corredera F et al. Embarazo y enfermedades crónicas. Medicina Integral. Set 1997; Vol 30(4):135-158.
- Guías de Detección, Diagnóstico y Control Metabólico de La Embarazada Diabética Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay. Mayo 2008.
- Guías de Diagnóstico, Control y Tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2. ALAD, 2007.
- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. ADA. Diabetes Care. Jan. 2008. 31:1,55-60.
- Standards of medical Care in Diabetes 2008. Diabetes Care. Dic. 2008. 31:12-54.
- Cruz Hernández J, Lang Prieto J, Márquez Guillén A. Control preconcepcional de la paciente diabética. Rev. cuba salud pública. Dic.2007; 33(4): disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662007000400010&lng=es. doi: 10.1590/S0864-34662007000400010](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662007000400010&lng=es. doi: 10.1590/S0864-34662007000400010).
- Leguizamón G, Igarzabal M L, Reece E A. Periconceptional care of women with diabetes mellitus. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007 Jun; 34(2):225-39.
- Ferrada C, Molina M, Cid L, Riedel G, Ferrada C, Arévalo R. Relación entre diabetes gestacional y síndrome metabólico. Rev Méd Chile. Dic. 2007; 135(12):1539-1545. Kinsley B. Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2007; 29: 153-60.
- Hillier T A, Vesco K K, Pedula K L, Beil T L, Whitlock E P, Pettitt D J. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008 May 20; 148(10):759-765.
- Cohen O, Keidar N, Simchen M, Weisz B, Dolitsky M, Sivan E. Macrosomia in well controlled CSII treated Type I diabetic pregnancy. Gynecol Endocrinol. 2008 Nov; 24(11):611-613.
- Sacks D A. Etiology, detection, and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol. 2007 Dec; 50(4):980-989.
- Byrne E Z; Zisser H C; Jovanovic L. Continuous glucose monitoring: is it helpful in pregnancy? Curr Diabetes Rev. 2008; 4(3):223-226.
- Lehman R, Krumholz H M. Tight control of blood glucose in long standing type 2 Diabetes. BMJ. 2009; 338:1136-1144.
- Licea Puig, Manuel E; Maciquez Rodríguez, Elvira; Cruz Hernández, Jeddú. Factores de riesgo asociados con la aparición de la retinopatía diabética. Rev. cuba. Endocrinol. 2007; 18(3):1-4.
- Evies A, Molano M, Guerra A, Rivas A, Granados M, Guevara B. Efectos de la educación para el autocuidado en el control metabólico de pacientes diabéticas. Salus. Venezuela 2007; 11(2):5-9.
- Kinsley B. Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2007; 29: 153-60.
- Ecker J L. Gestational diabetes: an opportunity for improvement. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(12):4774-4779.
- Murphy H R, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. BMJ. 2008; 337:1717-1733.
- Bentley-Lewis R, Levkoff S, Stuebe A, Seely EW. Gestational diabetes mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Oct; 4(10):552-8.
- Bottalico J N. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. Semin Perinatol. 2007 Jun; 31(3):176-84.
- Liu J, Laditka J N, Mayer-Davis E J, Pate R R. Does physical activity during pregnancy reduce the risk of gestational diabetes among previously inactive women? Birth. 2008 Sep; 35(3):188-195.
- Wisborg K. Lifestyle during pregnancy and evidence based information. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86(2):131-132.
- Gavard J A, Artal R. Effect of exercise on pregnancy outcome. Clin Obstet Gynecol. 2008 Jun; 51(2):467-480.
- Gayet-Ageron A, Poncet B, Guerre P, Rocher L, Dureau-Drevar E, Colin C, Orgiazzi J, Berland M, Touzet S. Specific information about the WHO guidelines for gestational diabetes screening improves clinical practices. J Eval Clin Pract. 2008 Feb; 14(1):36-42.
- Mottola M F. The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep. 2008 Aug; 8(4):299-304.
- Serci I. Diabetes in pregnancy-dietary management. Pract Midwife. 2008 Jun; 11(6):43 - 51.
- Hill A. Encouraging healthier lifestyles-4. Dietary advice for diabetes in pregnancy. Fam Health Care. 2007; 17(4):117-119. J Fam Pract. 2007 Sep; 56(9):757-8.
- Tieu J, Crowther C A, Middleton P. Dietary advice in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16(2).
- Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: a review. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Jun; 76(3):317-26
- Gindlesberger D, Schragar S, Johnson S, Neher JO. Clinical inquiries. What's the best treatment for gestational diabetes? J Fam Pract. 2007 Sep; 56(9):757-8.
- Rodbard H W, Blonde L, Braithwaite S S, Brett E M, Cobin R H, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger P S, Jovanovic LG, Levy P, Mechanick J I, Zangeneh F; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract. 2007 May-Jun; 13 Suppl 1:1-68.
- Singh C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007 Jun; 34(2):275-91.
- Bernasko J. Intensive insulin therapy in pregnancy: strategies for successful implementation in pregestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007 Feb; 20(2):125-32.
- Nicholson W, Bolen S, Witkop C T, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. Obstet Gynecol. 2009 Jan; 113(1):193-205.



# Infecciones urinarias en el embarazo

**Dra. Valeria Blanco**

Asistente de Clínica Médica. Hospital Maciel, UdelaR. Montevideo.

**Dra. Ana Lujambio**

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel, UdelaR. Montevideo.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son la causa médica más frecuente de internación de la embarazada y la complicación infecciosa más frecuente del embarazo. Entre 2 y 10% de las embarazadas desarrollará bacteriuria asintomática y sin tratamiento la mitad de ellas evolucionarán a pielonefritis<sup>(1,2)</sup>.

La pielonefritis aguda (PNA) se ve en alrededor de 1% de los embarazos si se detectan y tratan las bacteriurias asintomáticas, de lo contrario la prevalencia aumenta de 3 a 5%.

Menos de 5% de las ITU ocurren durante el primer trimestre, 55% se da en el segundo trimestre y el resto en el tercero<sup>(7)</sup>.

La frecuencia de bacteriuria asintomática en la mujer aumenta con la edad, la paridad, la actividad sexual, nivel socioeconómico, siendo más frecuente en pacientes con nivel socioeconómico bajo, diabetes y accesoriamente con las anomalías de la hemoglobina.

Algunos aspectos continúan siendo motivo de controversia, como la duración óptima del tratamiento de la infección urinaria así como de las recaídas. Estos hechos, así como el particular manejo de los antibióticos durante cada etapa de la gestación, otorgan importancia a la revisión de este tema.

## ETIOPATOGENIA

Existen situaciones clínicas que aumentan el riesgo de padecer una ITU durante el embarazo, ellas son:

1. Antecedentes de infección urinaria antes del embarazo.
2. Malas condiciones socioeconómicas en las cuales la bacteriuria asintomática es 5 veces más frecuente
3. Trastornos de la glucorregulación.

Si bien las infecciones urinarias bajas (bacteriuria asintomática o cistitis aguda) no tienen mayor incidencia que en mujeres no embarazadas, es más frecuente su progresión a pielonefritis aguda con el consiguiente aumento de la morbilidad materno-fetal. Esto se debe a los cambios anatómicos y fisiológicos que ocurren en el tracto urinario de la gestante.

Durante el embarazo se observa un aumento del tamaño renal, así como un incremento de 30 a 50% en la tasa de filtrado glomerular.

A nivel de los uréteres se observa dilatación a partir de la 6ª semana de amenorrea, más importante a derecha, lo que explica porque 9 de cada 10 pielonefritis durante el embarazo ocurren a derecha y disminución de la peristalsis. La dextrorrotación habitual del útero explica el predominio derecho de la estasis. Además, la vena ovárica derecha, muy dilatada durante el embarazo, cruza el uréter derecho antes de

desembocar en la vena cava, y puede entonces enlazarlo.

En la vejiga disminuye el tono muscular, aumenta el volumen y la estasis, aparece reflujo vesico ureteral. Por otra parte cambios en la composición de la orina durante el embarazo aumentan también el riesgo de ITU (Tabla I).

El mecanismo de contaminación del tracto urinario es por vía ascendente desde la zona vulvoperineal en forma exclusiva. La proximidad del ano con el meato ureteral, la presencia de reflujo uretrovesical y luego vesicoureteral, favorecidos por factores anatómicos y hormonales citados facilitan la llegada de los gérmenes a todo el aparato urinario. Los agentes microbiológicos no difieren de la ITU de la no embarazada. Bacilos gramnegativos, sobre todo *Escheichia coli* (85% de los casos), *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp* y *Pseudomonas spp*, estas últimas vinculadas a ITU complicadas. Deben considerarse además cocos grampositivos como *Streptococcus* del Grupo B, *Staphylococcus saprophyticus*, así como otros gérmenes con significado clínico incierto como *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, como agentes etiológicos de la ITU en la embarazada.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Bacteriuria asintomática (BA) durante el embarazo

**Definición:** es la presencia de bacterias en la orina de la embarazada en ausencia de síntomas clínicos de infección urinaria. Su prevalencia es de 2-11%<sup>(2)</sup>. Su importancia radica en que su tratamiento disminuye en 80% la incidencia de pielonefritis. Se diagnostica con la presencia de urocultivo con recuento bacteriano mayor de 100.000 UFC/ml, en ausencia de sintomatología<sup>(6)</sup>.

**Screening:** la presencia de esta entidad clínica justifica la incorporación del examen de orina y el urocultivo como rutina obstétrica<sup>6</sup>. Ésta es detectable ya en las primeras semanas del embarazo, se recomienda el cribado de las gestantes para detección de BA en torno a la semana 16.

**Tratamiento:** de confirmarse la bacteriuria asintomática debe iniciarse tratamiento higiénico dietético en base a dieta lacto vegetariana, rica en fibras con abundante ingesta de líquidos, lo cual es muy importante porque genera un flujo líquido que provocará un efecto de barrido.

En cuanto al tratamiento antibiótico el mismo se indicará de acuerdo con el resultado de urocultivo con antibiograma y se mantendrá por un periodo de 10 días<sup>(6)</sup>.

La posibilidad de recidiva (aun recibiendo tratamiento) es de 30%<sup>3</sup> por lo que luego de 1 semana de terminado el tratamiento deberá realizarse un urocultivo de control, si este fuera negativo, deberá repetirse en forma mensual hasta el parto.

### INFECCIÓN SINTOMÁTICA DEL TRACTO URINARIO

#### Infección urinaria baja: uretricitis

**Diagnóstico y definición.** La incidencia es de 1,5% durante el embarazo. La cistitis durante el embarazo se considera una infección del tracto urinario primaria, pues no se desarrolla a partir de una bacteriuria asintomática previa<sup>(2)</sup>. Es la inflamación de origen bacteriano de la pared vesical.

Su frecuencia no se modifica de manera apreciable durante el embarazo.

Se observa más frecuentemente sobre el 2º trimestre<sup>(7)</sup>.

Síntomas: los ya conocidos, disuria, poliaquiuria, pujos, tenesmos, orina maloliente y en ocasiones hematuria. No existe clínica de infección del tracto superior<sup>(2,6,7)</sup>.

Hasta 50% de las mujeres con clínica de cistitis el urocultivo es negativo; lo cual se denomina cistitis abacteriúrica y están asociados en ocasiones a infección por *Chlamydia*<sup>(2)</sup>.

**Tratamiento:** se debe comenzar tratamiento empírico antibiótico lo antes posible, luego de extraer muestras para urocultivo, además del tratamiento higiénico dietético antes mencionado<sup>(2)</sup>.

En cuanto al tratamiento antibiótico empírico de elección, se considera de primera línea a los siguientes 3 posibles antibióticos<sup>(2)</sup>:

- 1- amoxicilina/clavulánico 500 mg/8 hs v/o por 7 días
- 2- Cefurixime axetilo 250 mg/12 hs v/o por 7 días
- 3- cefixima 400 mg /24 hs v/o por 7 días

**Tabla I. Cambios en el tracto urinario durante la gestación<sup>(4,5)</sup>.**

#### Riñones

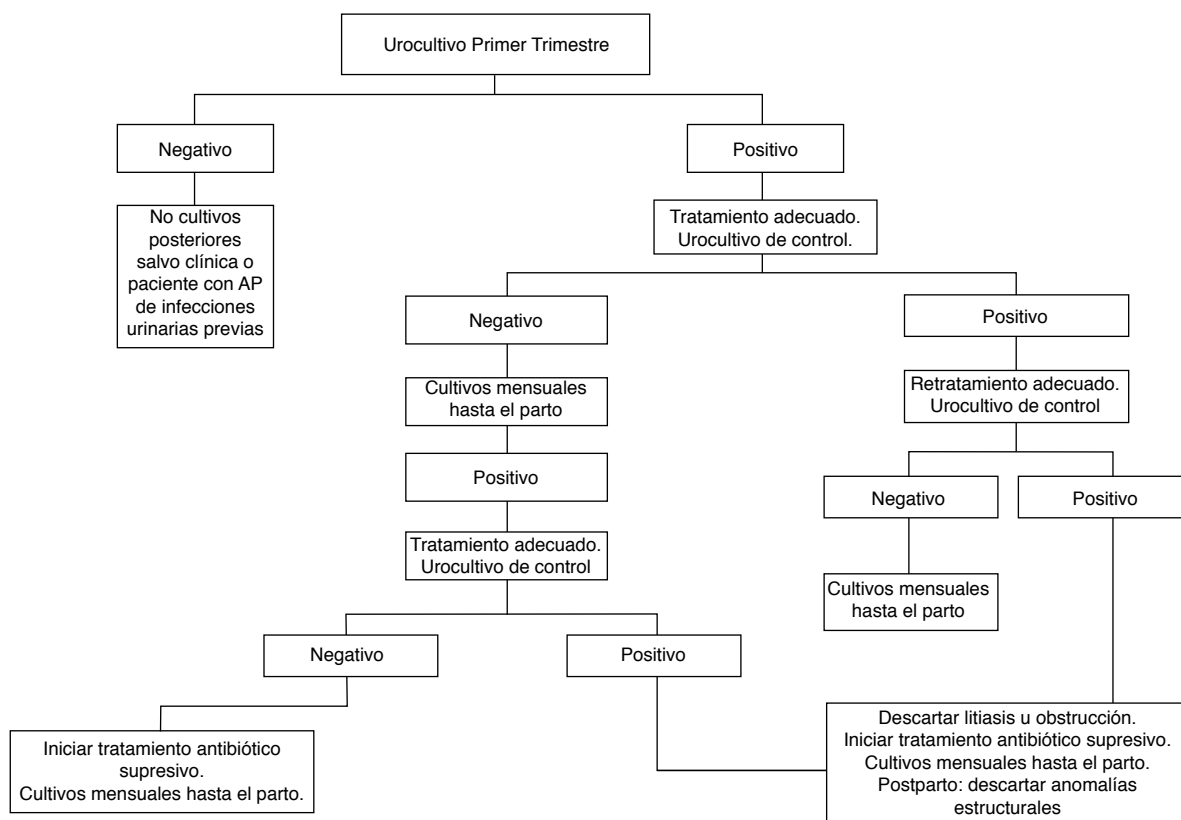
- Aumento del tamaño renal
- Aumento de la tasa de filtrado glomerular en 30 a 50%

#### Sistema colector

- Dilatación
- Disminución de la peristalsis
- Obstrucción

#### Vejiga

- Desplazamiento supero anterior
- Relajación muscular
- Reflujo vesicoureteral
- Aumento del residuo post-miccional.

Cuadro 1: Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la bacteriuria asintomática<sup>3</sup>

## PIELONEFRITIS AGUDA DEL EMBARAZO

### Diagnóstico y definición

La PNA es la inflamación aguda de origen bacteriano del aparato superior, es decir del parénquima renal, los cálices, de la pelvis y del uréter. Su incidencia es de 1-2% de todas las gestantes<sup>(2)</sup>.

Suele presentarse en el último trimestre y es casi siempre es secundaria a una bacteriuria asintomática no diagnosticada ni tratada previamente<sup>(2)</sup>:

El la manifestación clínica principal es la fiebre, se puede acompañar de trastornos generales y muy frecuentemente de sintomatología de cistitis. Son frecuentes las bacteriemias y pueden asociarse signos funcionales como dolores lumbares intensos, permanentes, a veces paroxísticos. Pueden haber trastornos digestivos como anorexia, náuseas y vómitos que pueden llevar a deshidratación, hipotensión, taquicardia, los cuales son signos de mal pronóstico.

Al examen se encuentra dolor a la palpación de la fosa lumbar con puntos renales dolorosos.

Debe solicitarse examen de orina y urocultivo, a nivel sanguíneo valorar leucocitosis, función renal, crisis sanguínea y hepatograma.

Y por último debe valorarse la salud fetal a través de monitorización cardiotocográfica y ecografía obstétrica<sup>(7)</sup>.

Es de esperar la mejoría sintomática a las 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

**Tratamiento:** es importante el ingreso hospitalario de todas las pacientes con diagnóstico de PNA<sup>(2,6)</sup>.

El pilar fundamental del tratamiento lo constituye la antibioticoterapia, que se comenzará luego de tomar las muestras para examen de orina y urocultivo. Debe iniciarse un antibiótico bactericida, de amplio espectro, activo frente a los gérmenes más frecuentemente involucrados; con eliminación renal y no fetotóxico. La vía de administración inicial es la intravenosa. Su administración se adecuará según respuesta clínica y sensibilidad antibiótica, por un mínimo de 15 días de tratamiento<sup>(7)</sup>. Pasadas las 48 horas en apirexia y con franca disminución de la sintomatología, se podrá pasar a la vía oral.

Se realizará antipirexia con derivados pirazolónicos del tipo de la dipirona, a razón de 1 g intravenoso siempre que la temperatura supere los 38° axilar.

Puede asociarse vitamina C 500 mg v/o cada 8 horas, por su poder bacteriostático al concentrarse en la orina.

Son de elección los siguientes antibióticos:

- ampicilina sulbactam 1,5 g i/v cada 8 horas<sup>(2,6,7)</sup>.
- cefuroxime 750 mg cada 8 hora i/v
- ceftriaxona 1 g/24 hs i/v
- ceftazidime 1g/8hs i/v

### Complicaciones

A nivel obstétrico se relaciona con una mayor incidencia de amenaza de aborto y aborto en sus diferentes formas clínicas. Así como el desarrollo de amenaza de parto pretérmino, o de parto de pretérmino con el nacimiento de productos de bajo peso al nacer.

Complicaciones locales como los abscesos renales y peri renales, o sistémicas como la sepsis y la muerte materna. Sabiendo que la infección urinaria constituye la tercera causa de sepsis en el período grávidopuerperal<sup>(7)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- Macejko A, Schaeffer A. Asymptomatic Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections During Pregnancy. Urol Clin N Am 2007(34): 35-42.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolo de la infección urinaria durante el embarazo. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://msc.es/estadEstudios/publicaciones/docs/v01292InfecUrinaria-Embarazo.pdf>
- Schwartz R, Duverges C, Díaz A, Fescina R. Obstetricia. 5ª ed. BsAs. El Ateneo. 2001. Cap 9. Enfermedades maternas en el embarazo. 325-329
- Mandel, Duglas, Benet. Enfermedades infecciosas. 6ªed. Madrid.

- Elsevier.2006. Cap.: Infección del tracto urinario p. 893-892.
- Waltzer WC. The urinary tract in pregnancy. *J Urol* 1981; 125(3): 271-276.
  - Primary care: *Clinics in Office Practice*. 35 (2008) 345-367
  - Arena J. Berro P. Pereira J. Pautas terapéuticas en obstetricia. Montevideo. Oficina del Libro. 1999. Capitulo de Infecciones urinarias y embarazo. p 81-87.

## Fármacos durante el embarazo y la lactancia: ¿qué indicar?

**Dra. Victoria Fonsalía**

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

**Dra. Gabriela Torres**

Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

### INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos en el embarazo es alto, un estudio multicéntrico, realizado sobre 14.000 embarazadas, reveló que más de 80% consume algún fármaco, llegando a un promedio de 3,3 en el segundo trimestre y a 4,1 en el tercero, muchos de éstos con riesgo fetal demostrado<sup>(1)</sup>:

La actualidad nos enfrenta a asistir gestantes añosas, con patologías médicas diversas que exigen un mayor conocimiento del uso de fármacos en el embarazo.

Se entiende por teratogenia la alteración morfológica, bioquímica o funcional surgida durante el desarrollo embrionario, la cual puede detectarse durante el curso del embarazo, en el momento del nacimiento o en forma diferida<sup>(2)</sup>: Los fármacos y las radiaciones son conocidos agentes teratogénicos.

La clasificación de la Food and Drugs Administration (FDA) provee información sobre la capacidad teratogénica de los fármacos, la cual es revisada periódicamente (Tabla I). Ésta se basa en estudios realizados en modelos animales y en resultado surgidos de la farmacovigilancia en mujeres embarazadas y en seguimiento de casos control. La dificultad en interpretar estos datos surge de la imposibilidad de extrapolar los resultados obtenidos en animales a humanos, en donde, por razones éticas, no es posible realizar trabajos de investigación.

**Tabla I. Clasificación FDA.**

Categoría	Evidencia
A	-Fármacos seguros: hay trabajos controlados en mujeres gestantes en las que no se demostró riesgo para el feto.
B	-En animales no se ha mostrado riesgo fetal, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes. -Fármacos cuyo estudio en animales ha mostrado efecto teratogénico, pero en mujeres embarazadas no han demostrado este efecto durante el primer trimestre ni en los posteriores.
C	Grupo incógnita (el más numeroso): -Fármacos en los que se demostró riesgo pero no existen trabajos en humanos que los demuestren, o -No se dispone de estudios en animales ni en humanos.
D	-Hay evidencia positiva de riesgo en humanos para el feto, pero el beneficio de su uso en algunos casos (enfermedad grave) puede ser aceptable a pesar del riesgo.
X	-Probablemente peligrosos y el peso del riesgo es mayor que cualquier beneficio potencial.

### FÁRMACODINAMIA

Los cambios fisiológicos del embarazo, así como la aparición de compartimientos nuevos como la placenta, pueden modificar la respuesta farmacocinética, requiriendo ajustes en las dosis administradas.

- Absorción: la absorción enteral puede modificarse por enlentecimiento del vaciado gástrico (miorelajación por progesterona) e intolerancia digestiva. La absorción inhalatoria se ve aumentada, al igual que la cutánea por aumento del flujo sanguíneo y del volumen corriente pulmonar.
- Niveles plasmáticos: el aumento del volumen de distribución puede requerir de dosis mayores para lograr niveles terapéuticos.
- Fracción activa: puede verse aumentada en aquellos fármacos que circulan unidos a albúmina, ya que la misma disminuye.
- Metabolización: secundario al aumento de flujo esplácnico puede verse aumentada en fármacos con metabolismo hepático o renal.

A su vez, el pasaje a través de la placenta depende de su grado de madurez, del peso molecular del fármaco, su liposolubilidad y del grado de unión a proteínas plasmáticas<sup>3</sup>.

### CONSIDERACIONES GENERALES

Los fármacos pueden resultar teratogénicos en cualquier momento del embarazo si bien las consecuencias son variables, atendiendo a los siguientes aspectos:

El desarrollo fetal sigue tres períodos: fase pre-embrionaria, desde la fertilización a la segunda semana donde la acción de teratogénos sigue la ley de "todo o nada" pudiendo interrumpir el embarazo o continuar sin consecuencias. La segunda es la fase embrionaria, desde la segunda a la octava semana, momento más crítico ya que es donde ocurre la organogénesis, pudiendo aparecer malformaciones estructurales. La última etapa es la fetal, donde se completa el crecimiento y desarrollo de órganos como el cerebelo, corteza cerebral y aparato genitourinario, por lo cual pueden ocurrir alteraciones funcionales, alteraciones morfológicas menores o complicaciones del parto<sup>(1,2,4)</sup>.

Conceptualmente todos los fármacos atraviesan la placenta y tienen potencialidad teratogénica, por lo cual resulta prudente tomar las siguientes consideraciones<sup>(4,2)</sup>:

- Recurrir al uso de fármacos solo en aquellas situaciones realmente necesarias, utilizando la menor dosis posible y por el menor tiempo necesario.
- Evitar la automedicación o disminuirla en la segunda mitad del ciclo menstrual en mujeres en edad reproductiva. Evitar al máximo la exposición en el primer trimestre.
- Debe evitarse el uso de fármacos de comercialización reciente y optar por aquellos que tengan el máximo nivel de seguridad y con larga trayectoria de uso.
- Es aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos utilizados atendiendo a las modificaciones en la farmacodinamia.

Las mismas consideraciones deben aplicarse en la lactancia teniendo en cuenta además que se debe programar el horario de administración, evitando que el pico plasmático coincida con el período de amamantamiento, vigilar al lactante para detectar efectos adversos y si es necesario indicar un fármaco contraindicado, realizar extracción de leche y eliminarla<sup>(5)</sup>.

### SITUACIONES FRECUENTES

**Manejo del dolor:** Se deberá tener en cuenta para la elección del fármaco el tipo de dolor y el momento del embarazo.

Los AINEs si bien usados por períodos breves no suelen tener efectos deletéreos, dado su poder inhibidor de prostaglandinas generan una disminución en el tono uterino pudiendo entorpecer el trabajo de parto y generar un cierre precoz del ducto arterial con la consecuente hipertensión pulmonar neonatal. Además hay referencias de producción de oligoamnios en el tercer trimestre vinculado a insuficiencia renal fetal<sup>(17,18)</sup>. Son clase B en el primer y segundo trimestre y D en el tercero.

El paracetamol es una droga segura tanto en el embarazo como la lactancia para el dolor leve a moderado<sup>(4)</sup>.

No hay suficiente experiencia con el uso de inhibidores de la COX 1 y 2.

En la lactancia el ibuprofeno es el fármaco de elección por su escaso pasaje a la leche materna; paracetamol e indometacina son también considerados seguros.

El ácido acetilsalicílico debe ser manejado con precaución dado sus efectos en la agregación plaquetaria a altas dosis, con riesgos de hemorragia tanto materna como fetal. En la lactancia se han descrito casos de acidosis láctica.

Para el dolor de mayor intensidad puede recurrirse al uso de opiáceos como morfina o meperidina (B) sabiendo que su administración cercana al parto puede generar depresión respiratoria neonatal y su uso prolongado síndrome de abstinencia fetal (D).

La codeína debe evitarse dado que se ha asociado a malformaciones sobre todo respiratorias. La Ergotamina es un teratógeno conocido, también se contraindica durante la lactancia por riesgo de convulsiones<sup>(2,4,6)</sup>.

Los trastornos digestivos: son comunes en la mujer embarazada y están vinculados a cambios fisiológicos.

Como protectores gástricos se puede recurrir a ranitidina, famotidina, sucralfato o lanzoprazol (B). El uso de metoclopramida es aceptado como antiemético.

Los antiespasmódicos del tipo metilbromuro de hioscina u homatropina son clase C durante el primer trimestre, habiéndose asociado a malformaciones como polidactilia, defectos cardiovasculares y amputaciones.

Asma: al igual que la epilepsia, el asma insuficientemente tratada será deletérea para el feto, dada la hipoxia a la que se verá expuesto. Diversos estudios han demostrado seguridad en el uso de B2 agonistas de acción corta como el salbutamol. No se han observado con estos fármacos efectos adversos en las tasas de malformaciones congénitas, mortalidad perinatal, bajo peso al nacer o complicaciones en el parto, por lo que se puede concluir que son seguros.

Sin embargo la seguridad de los B2 de larga duración como el salmeterol y el formoterol, esta en entredicho y deben reservarse para pacientes con importantes síntomas nocturnos.

La teofilina resulta un fármaco seguro, sin embargo se debe tener en cuenta que su aclaramiento se reduce cerca de 20% hacia el tercer trimestre por lo que se recomienda una monitorización cuidadosa de sus concentraciones séricas. En la leche materna alcanzan concentraciones de hasta 20%, por lo que se prefiere usar por periodos cortos<sup>(17)</sup>.

Varios estudios muestran seguridad respecto al uso de bromuro de ipratropio y cromoglicato.

Respecto a los corticoides inhalados, la beclometasona y la budesonida deben considerarse de elección tanto en embarazo como lactancia, ya que han demostrado ser bastante seguros<sup>(6,7)</sup>.

Los corticoides orales prednisona o prednisolona son clase B; en estudios sobre animales, dosis altas se han asociado a paladar hendido, lo cual no fue evidenciado sobre seres humanos<sup>(19,20)</sup>.

En cuanto al uso de antialérgicos, la clorfeniramina es de elección, siendo la loratadina de segunda línea, pero ambos clase B. La pseudoefedrina debe evitarse dado que se asoció a gastroquiasis<sup>(7)</sup>.

Antiepilépticos: el uso de éstos fármacos está claramente vinculado con efectos teratógenos; el riesgo de malformaciones mayores, anomalías menores, y características dismórficas es dos a tres veces mayor en infantes que nacen de mujeres que reciben drogas antiepilépticas (difenilhidantoína, carbamazepina, ácido valproico y fenobarbital) durante el embarazo, comparado con mujeres que no las reciben<sup>(8,9)</sup>.

No obstante, la epilepsia no tratada también puede ser deletérea para el feto, pudiendo desencadenar abortos, parto pre término y rotura prematura de membranas. La evidencia recogida indica que es aconsejable el tratamiento de madres epilépticas asumiendo los riesgos de la exposición farmacológica<sup>(8)</sup>. Sin embargo, debe realizarse un adecuado asesoramiento prenatal, tratar de utilizar monoterapia, usar drogas antiepilépticas de primera elección para el tipo de crisis y en la dosis más baja posible, monitorizando el nivel de droga en plasma en forma mensual y en lo posible, niveles libres y no los unidos a proteínas.

La incidencia de efectos adversos graves varía entre los distintos fármacos, siendo el valproato quien registra porcentajes mayores (20%) vs lamotrigina (1%); el valproato se asocia además con defectos en el cierre del tubo neural<sup>9</sup>.

Debemos recordar que el déficit de ácido fólico se ha vinculado con defectos del tubo neural y que los antiepilépticos interfieren en el metabolismo y transporte de éste, por lo que se debe iniciar suplementación en el período preconcepcional (4 mg/día) y durante el embarazo. Pueden alterar también el pasaje a través de la placenta de la vitamina K, existiendo riesgo de hemorragia en el recién nacido, si bien con las pautas actuales éste riesgo disminuye, dado que se realiza aporte de vitamina K en forma sistemática a todos los recién nacidos.

Patología tiroidea: las recomendaciones para el tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo indican: usar la menor dosis posible de drogas antitiroideas para mantener a la paciente en el límite superior del eutiroidismo o levemente hipotiroidea. El propiltiouracilo (PTU) es preferible al metimazol, ya que por razones de liposolubilidad y ligadura proteica el primero tiene menos pasaje transplacentario y menor difusión a la leche, pero pueden usarse ambas drogas. Se ha reportado la asociación del uso de metimazol con atresia de esófago y coanas, pero su prevalencia es extremadamente baja por lo que no se contraindica su uso, siempre prefiriendo el PTU<sup>(11)</sup>.

Con respecto a los betabloqueantes, han sido extensamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión, miocardiopatía hipertrófica, tirotoxicosis, estenosis mitral y la taquicardia fetal y en general han sido bien tolerados. Los datos sobre retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU), bradicardia, apnea, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia no alcanzan significación estadística en estudios de diseño aleatorio. La mayor experiencia es con el propranolol, pero se han utilizado también atenolol, labetalol y metoprolol, sin efectos adversos sobre el feto. La última revisión sistemática publicada de estudios aleatorizados sobre el uso de los betabloqueantes en el embarazo, incorpora dos estudios con propranolol el cual se iniciaba desde la segunda mitad de la gestación en casos de hipertensión<sup>(12)</sup>. No se reportó un incremento significativo entre este medicamento y RCIU o bajo peso al nacer. No se han observado signos de bloqueo beta en el lactante con función hepática y renal normal, por lo que tampoco es necesario interrumpir este tratamiento durante la lactancia<sup>(12-14)</sup>.

El uso de yodo 131 puede provocar hipoplasia de tiroides en el feto.

En el caso del hipotiroidismo, el uso de levotiroxina es ampliamente seguro. Generalmente en el embarazo aumentan los requisitos de la misma en aproximadamente 50%, por lo que se deben realizar controles mensuales para ajustar la dosis. Es seguro su uso en la lactancia<sup>(2,4)</sup>.

Antibióticos Categoría B: penicilina, betalactámicos semi sintéticos (amoxicilina-ampicilina/sulbactam-ácido clavulánico), cefalosporinas, azitromicina, eritromicina (no usar eritromicina estolato ya que puede causar hepatotoxicidad fetal) clindamicina, nitofurantoína y metronidazol. Este último no debe administrarse durante la organogénesis por su potencial efecto mutágeno.

Categoría C:

- Sulfamidas (Trimetoprim/sulfametoxazol), luego de las 34 semanas pasan a categoría D, puede aparecer ictericia y kernicterus neonatal. Su uso se asocia a defectos del tubo neural y alteraciones cardiovasculares, la suplementación con ácido fólico disminuiría la incidencia de las mismas.
- Quinolonas: el ácido nalidíxico, ciprofloxacina y norfloxacina pueden provocar artropatías.
- Aminoglucósidos: pueden resultar oto y nefrotóxicos para el feto y neonato, por lo que se desaconseja su uso.

Categoría X: las tetraciclinas provocan en el feto retraso del crecimiento óseo, hipoplasia de esmalte y coloración amarillenta de dientes, y en la embarazada pueden provocar pancreatitis, falla renal y hepática. Tampoco deben usarse durante la lactancia<sup>(4,5,15,16)</sup>.

## RADIACIONES Y EMBARAZO

La posibilidad de aparición de teratogenia vinculada a radiaciones depende de la dosis recibida, el momento del desarrollo fetal y de la zona irradiada. En la etapa pre embrionaria es válida la ley de todo o nada; en la etapa de organogénesis pueden aparecer malformaciones esqueléticas, oculares, así como retraso en el crecimiento. En la tercer etapa puede generar alteraciones en el desarrollo intelectual.

La zona sometida a radiación es importante, cabeza y tórax suponen una menor radiación absorbida por el feto vs abdomen y zona lumbar. En cuanto al método recordar que la TAC emite mayor radiación que la Rx.

Tabla II. Agentes de primera, segunda línea y contraindicados para su uso durante el embarazo.

Droga	Agente de 1ª línea	Agente de 2ª línea	Contraindicado
<b>Analgésicos</b>	Paracetamol	Opioides	AINEs > 48hrs
<b>Antitiroideos</b>	PTU	Metimazol	I. 131
<b>Antiacné</b>	Clindamicina, eritromicina, metronidazol tópico. Peróxido de benzoilo		Retinoides
<b>Antiarrítmicos</b>	Adenosina, b bloqueantes, antagonistas cálcicos, digoxina	Amiodarona, Quinidina, Flecaínida	
<b>Antibióticos</b>	Penicilinas, Cefalosporinas, Macrólidos	Sulfonamidas, TMP, Metronidazol, Gentamicina, Clindamicina, Nitrofurantoina	Tetraciclinas, Quinolonas Doxaciclina
<b>Anticoagulantes</b>	Heparina		Warfarina
<b>Anticomiciales</b>	Lamotrigina Gabapentina	Valproato, Carbamacepina, Fenitoina, Barbitúricos	
<b>Antidepresivos, Ansiolíticos</b>	IRS	Wellbutrin Benzodiazepinas	
	Tricíclicos		
	Zolpidem		
<b>Antieméticos</b>	Piridoxina, Antiácidos	Metoclopramida, Ondasetrón	
<b>Constipación</b>	Psyllium	Lactulosa, Sorbitol, Glicerina	
<b>Antimicóticos</b>	Imidazol tópico	Nistatina, Fluconazol	
<b>Antihipertensivos</b>	Metildopa, Labetalol, Nifedipina	Propranolol, Atenolol Diuréticos, Hidralazina	IECA
<b>Antipsicóticos</b>	Haloperidol	Risperidona	
<b>Antivirales</b>	Aciclovir	Valaciclovir	
<b>Antituberculosos</b>	Isoniazida	Rifampicina, Etambutol Pirazinamida	Estreptomina
<b>Quimioterápicos</b>	Contraindicados		
<b>Inmunosupresores</b>	Corticoides, Azatioprina, Ciclosporina		Micofenolato, Ciclofosfamida, Metotrexato

Abreviaturas: AINEs antiinflamatorios no esteroideos, PTU propiltiouracilo, TMP trimetoprim, IRS inhibidores recaptación serotonina, IECA inhibidores enzima conversora angiotensina. Tomado de Clínicas Médicas de Norteamérica 2008<sup>1</sup>.

Con los niveles de exposición utilizados en el radiodiagnóstico los riesgos de complicaciones son muy bajos: menos de 0,1% de abortos en el primer período y cerca de 1% de incremento en malformaciones congénitas<sup>21</sup>. Existen riesgos en la exposición a radioisótopos, los cuales, como el radioyodo, están desaconsejados.

A modo de resumen se presenta la Tabla II que puede resultar una guía útil para la elección de fármacos en el curso del embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rayburn W, Amanze A. Prescribing medications safely during pregnancy. *Med Clin N Am* 2008; 92: 1277-1287.
- Pannone R, Cabrera S. Fármacos en el embarazo y la lactancia. Disponible en [www.sitiomédico.com](http://www.sitiomédico.com).
- Sosa L. Farmacoterapia en el embarazo y la lactancia. *Arch Med Interna* 2003; XXV; 2-3:65-70.
- Obstetrician Schwarccz R, Fescina R, Duverges C. Editorial El Ateneo 6ta Ed: 2005 Cap Teratología: medicamentos y otras sustancias. p. 148-152.
- Normas Nacionales de Lactancia Materna. Ministerio de Salud Pública Uruguay octubre 1998.
- Sosa L, Pannone R, Díaz A. Farmacoterapia en el curso del embarazo y la lactancia parte II. *Arch. Med. Int* 2003; XXV; 4; 117-124.
- Duque S, Reche M. Asma y embarazo revisión. *Alergol Inmunol Clin* 2002; 17:285-290.
- Adab N, Tudur C. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008.
- Meador K J. In utero antiepileptic drug exposure Fetal death and malformations - *Neurology* - 8-Aug-2006; 67(3): 407-12.
- Vallena C. Tratamiento de la Epilepsia durante el embarazo, revisión. *Revista Posgrado VI Cátedra de Medicina*. Disponible en [www.med.unne.edu.ar/revista](http://www.med.unne.edu.ar/revista) Mayo 2007 (169): 20-24.
- Parma R. Hipertiroidismo y embarazo revisión. *Gland Tir Paratir* 2007; (16): 38- 41.
- Alberca T, Vela J Palma. Arritmias y embarazo. *Rev Esp Cardiol*.1997; 50 (11):749-59.
- Laura AM, Einat E, Shelley BB, et al. Risk and benefits of B-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88 (1):15-26.
- Jaramillo F. Propranolol: una alternativa cercana para el tratamiento de la taquicardia supraventricular del feto *Rev. Col. Cardiol*. 2007; Disponible en [www.scielo.org.co](http://www.scielo.org.co)
- Sosa L, Cabrera S. Farmacoterapia en el curso del embarazo y la lactancia parte III, *Arch. Med. Int* 2004; XXVI; 1-2: 23 -24
- Sosa L, Gomez A. Farmacoterapia en el curso del embarazo y la lactancia parte IV, *Arch. Med. Int* 2005; XXVII; 2-3:60-70.
- Catalán J., Santonja J. Oligoamnios asociado al uso de dipirona magnésica. *Med Clin ( Barc)* 1994; 105: 541-543.
- Martínez López J. A. Revisión sistemática: ¿es seguro el uso de AINE durante el embarazo en mujeres con afección reumática? *Reumatol Clin*. 2008; 4(5):191-6 191.
- Brasó Aznar J., B., Tratamiento farmacológico del asma. *Manual de alergia clínica*. Elsevier España, 2003; 221-227.
- Brent R, How does a physician avoid prescribing drugs and medical procedures that have reproductive and developmental risks? *Clin Perinatol* 2007; 34: 233- 262.
- Stewart C Efectos tardíos de la radiación. *Manual de radiología para técnicos: Física, Biología y Protección Radiológica*. Ed Elsevier España 2005; 37: 542-547.

# El hígado en el embarazo

## Dra. Jimema Prieto

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

## Dra. Victoria Irigoín

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

## Dra. Verónica Bartesaghi

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

## Dra. Verónica Torres Esteche

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

El embarazo normal se asocia a varios cambios fisiológicos en la función hepática que pueden incidir en el diagnóstico, evolución y tratamiento de las enfermedades hepáticas.

Existen tres categorías de anomalías hepáticas durante el embarazo:

1. Efectos del embarazo normal sobre la función hepática materna.
2. Enfermedades hepáticas relacionadas específica o únicamente con el embarazo.
3. Efectos del embarazo sobre las enfermedades hepáticas agudas o crónicas no relacionadas.

Características Propias del embarazo	
Hígado graso agudo	Vómitos, pronóstico variable, no recurrencia
Colestasis recurrente	Buen pronóstico, recurre, deterioro fetal
Toxemias	Causa rara de ictericia; la hemorragia fetal es una complicación
Hiperemesis gravídica <i>Interrecurrente</i>	Causa rara de ictericia
Hepatitis viral	Pronóstico como en no embarazada
Colelitiasis	Causa rara de ictericia
<i>Enfermedad hepática subyacente</i>	Raro quedar embarazada, pronóstico variable, aumento de la tasa de mortalidad.

## EMBARAZO NORMAL

El embarazo normal ejerce una repercusión sustancial sobre la función hepática. Estos cambios son reversibles pero dificultan el diagnóstico de las enfermedades hepáticas específicas o incidentales durante el embarazo.

### Cambios anatómicos

No existe aumento del tamaño ni del peso del hígado durante la gestación normal, por lo que el hallazgo de hepatomegalia constituye una firme evidencia de enfermedad hepática. Desde el punto de vista histológico pueden observarse alteraciones inespecíficas<sup>(2)</sup>.

### Cambios fisiopatológicos

El flujo sanguíneo hepático se mantiene durante el embarazo, a pesar del aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco, lo que determina una disminución de la proporción del volumen minuto destinado al hígado de aproximadamente 35%. Esto puede explicar la disminución en el aclaramiento de diversas sustancias, principalmente durante el tercer trimestre del embarazo<sup>(2)</sup>.

Durante el embarazo normal la exploración física puede mostrar eritema palmar y arañas vasculares.

**Pruebas de funcionalidad hepática:** las pruebas bioquímicas séricas en el último trimestre muestran pequeños incrementos de la fosfatasa alcalina, del colesterol, las alfa 1 y alfa 2- globulinas. La mayor parte de la fosfatasa alcalina es de origen placentario pudiendo alcanzar valores 2 a 4 veces superiores al normal al término del

embarazo, la concentración sérica de gama GT es normal. Los ácidos biliares séricos están levemente aumentados lo que sugiere que la gestación normal es ligeramente colestásica. Los niveles de bilirrubina y transaminasas generalmente están dentro de los valores normales<sup>(1)</sup>. La concentración de proteínas séricas declina en alrededor de 20% como consecuencia de la menor síntesis y el aumento del catabolismo, fundamentalmente de la albúmina. Existe también un aumento significativo del fibrinógeno sérico por aumento de su síntesis. Otras proteínas de la coagulación, como el factor VII, VIII, IX y X pueden también aumentar durante la gestación<sup>(2)</sup>.

## ENFERMEDADES HEPÁTICAS RELACIONADAS CON EL EMBARAZO

### Hiperemesis gravídica

Es un acontecimiento del primer trimestre y se define como un cuadro de intolerancia digestiva alta, con vómitos excesivos que provocan deshidratación y cetosis. En casos leves, alrededor de un tercio de los pacientes presentan ligeros incrementos de la bilirrubina sérica<sup>(1,2)</sup>.

Aunque no es un trastorno hepático primario afecta al hígado hasta en 50% de los casos con alteración de las pruebas hepáticas en 50% de los casos siendo la más sensible la ALT/SGPT que puede aumentar hasta 1.000 U. Entre las pacientes con hiperemesis gravídica severa, 10 a 30% presentan ictericia leve (hiperbilirrubinemia menor que 8 mg/dl, de predominio conjugada) Pueden tener hipoprotrombinemia, corregible con vitamina K i/m.

La ictericia y las anomalías del laboratorio regresan espontánea y rápidamente al cesar la hiperemesis y restituirse la alimentación oral. El síndrome se resuelve en la mayoría de los casos hacia la semana 20, recurriendo a menudo en embarazos ulteriores<sup>(2)</sup>.

No se conoce su patogenia y no existe terapia específica aparte del manejo de la hiperemesis. Es recomendable investigar un hipertiroidismo.

### Colestasis intrahepática del embarazo

Se define como un desorden colestásico caracterizado por prurito, elevación de aminotransferasas y elevación de ácidos biliares que aparece en el segundo o tercer trimestre del embarazo, con desaparición de los signos y síntomas dentro de las primeras 3 semanas luego del parto<sup>(3)</sup>.

Es más frecuente en embarazos gemelares, existiendo predisposición familiar y una amplia variación de la incidencia de la enfermedad en diversas poblaciones y regiones del mundo lo que sugiere la existencia de múltiples anomalías genéticas y factores precipitantes<sup>(2,3)</sup>.

### Clínica

El prurito es el síntoma inicial y más perturbador presentándose en el tercer trimestre de la gestación en más de 70% de los casos. Constituye la característica clínica dominante de esta afección pudiendo tornarse muy severo, y comprometer tronco, extremidades incluyendo palmas y plantas de pies y manos, siendo estas últimas localizaciones muy característicamente afectadas. Luego del prurito aparece coluria pero sólo una minoría se presenta con ictericia. No se acompaña de dolor abdominal, fiebre, vómitos ni anorexia. Puede existir esteatorrea subclínica que al mantenerse lleva al déficit de absorción de vitamina K, manifestado por alargamiento del tiempo de protrombina. La frecuencia de colestiasis está aumentada<sup>(4)</sup>. En el examen físico se destacan las lesiones de rascado y rara vez hepatomegalia leve<sup>(2)</sup>.

El tiempo de evolución y la severidad de los síntomas dependen del momento de comienzo en la gestación. La aparición precoz se asocia con síntomas más severos y una incidencia mayor de sufrimiento fetal. La mejoría se presenta rápidamente luego del parto<sup>(2)</sup>.

### Cambios bioquímicos

El primer cambio es un aumento de los ácidos biliares, con aumentos de 10 a 100 veces las concentraciones normales de ácido cólico sérico. A esto sigue un aumento de las transaminasas séricas. La relación ALT/ASPT está aumentada en alrededor de 65% de los casos y la AST/SGOT en aprox. 60%. Se trata de un aumento leve no excediendo las 500 U/L. Las elevaciones de la fosfatasa alcalina son muy comunes con niveles superiores a los observados en el

embarazo normal (7 a 10 veces).

En 20% se elevan la bilirrubina directa, este aumento suele ser de 2 a 5 mg/dl.

Otras alteraciones son el incremento del colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad. El tiempo de protrombina es normal a menos que exista malabsorción significativa. Asimismo hay alteración del metabolismo de los estrógenos<sup>(2,3)</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico se establece en base a i) la presencia de prurito severo en el segundo o tercer trimestre del embarazo acompañados de ii) aumento del nivel ácidos biliares (> 10 umol/l) transaminasas y en ocasiones bilirrubina, iii) resolución del desorden luego del parto y iv) ausencia de otras enfermedades causantes de prurito e ictericia.

Es importante realizar diagnóstico diferencial con hepatitis, litiasis de la vía biliar o enfermedad hepática crónica subyacente. Pudiendo ser necesario solicitar paraclínica adicional como marcadores de hepatitis, revisión de la ingesta de fármacos, ecografía abdominal y eventualmente biopsia hepática<sup>(2)</sup>.

### Mecanismo

No se conoce el mecanismo de esta afección, pero el hecho que puede reproducirse en mujeres no gestantes mediante la administración de anticonceptivos orales sugiere una etiología hormonal.

### Efectos sobre la madre

Hemorragia posparto y aumento del riesgo de litiasis biliar después de la gestación.

### Efecto sobre el feto

Prematuridad y muerte fetal

### Tratamiento

Dirigido a aliviar el prurito de la madre y asegurar la sobrevivencia fetal, para lo cual han sido probados antihistamínicos, benzodiacepinas, fenobarbital, colestiramina, S-adenosyl-L metionina con escasa utilidad en la clínica por sus efectos colaterales.

Actualmente el ácido ursodeoxicólico es el tratamiento más efectivo para esta entidad. En las pacientes en que el diagnóstico de colestasis gravídica se hace antes de la semana 35 del embarazo, la administración oral de ácido ursodeoxicólico (15 a 20 mg/kg de peso/día) atenúa el prurito, corrige las alteraciones bioquímicas hepáticas, y permite prolongar el embarazo al término (semana 37 o más). La tolerancia materna del ácido ursodeoxicólico es muy satisfactoria y no se han comprobado efectos adversos en la madre ni en el niño<sup>(4,5)</sup>.

### TOXEMIAS

1. Preeclampsia
2. HELLP
3. Infarto hepático
4. Rotura y hemorragia hepática

### Síndrome HELLP

Constituye un síndrome que engloba varios hallazgos clínicos que cuando aparecen juntos implican un compromiso hepático grave en pacientes con preeclampsia. Estos son: hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia.

Esta entidad se limita a la última mitad del embarazo (tercer trimestre) o puede comenzar después del parto en 30% de los casos<sup>(2)</sup>.

Algunos autores consideran que el diagnóstico de síndrome HELLP requiere recuento plaquetarios por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>, sin embargo otros establecieron una clasificación de acuerdo con los niveles de plaquetas, incluyendo a pacientes con valores menores de 150.000/mm<sup>3</sup>. Si bien se refiere menor morbimortalidad materna y perinatal con recuentos entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 150.000/mm<sup>3</sup>, asignarles a estas enfermas el diagnóstico de síndrome HELLP posee ventajas, al señalar un signo de alarma inicial ante la posibilidad de descenso progresivo del recuento plaquetario. Por iguales motivos, pacientes que no elevan las transaminasas hepáticas, deberían incluirse bajo este diagnóstico como formas incompletas<sup>(6)</sup>.

### Clínica

Desde el punto de vista clínico sobresale como síntoma de pre-

sentación el dolor en cuadrante superior derecho del abdomen. En un tercio de los casos no hay síntomas a excepción de los secundarios a la preeclampsia, y la HTA puede estar presente o ausente, al igual que la proteinuria

### Diagnóstico

Se diagnostica en base al hallazgo de compromiso hepático asociado a plaquetopenia. Las alteraciones hepáticas habitualmente se limitan a la elevación de aminotransferasas, no existiendo una verdadera insuficiencia hepática manteniéndose el tiempo protrombina y el fibrinógeno normales, a menos que el cuadro se complique con CID. Se observa trombocitopenia inferior a 100.000 y hemólisis subclínica. El aumento de la bilirrubina es discreto, con cifras menores a las que provocan ictericia.

Los hallazgos en la biopsia son exclusivos de esta entidad. No obstante no se requiere su realización para llegar a su diagnóstico (hemorragia y depósito de fibrina periportal).

No existe una correlación entre el compromiso histológico y la elevación de las aminotransferasas o el recuento plaquetario. La evolución del síndrome HELLP es el de la preeclampsia subyacente<sup>(2,8)</sup>. Diversas publicaciones asocian el síndrome HELLP con elevada prevalencia de complicaciones graves: convulsiones, SDRA, IRA, desprendimiento placentario, coagulación intravascular diseminada, y hematomas hepáticos. Estos cuadros se relacionaron con una mortalidad materna de 1 a 24% y perinatal entre 8-37% en diversas series<sup>(8)</sup>.

### Tratamiento

Es una emergencia médico-obstétrica. Debe procurarse su atención en un hospital que cuente con unidades de cuidados intensivos. Tan pronto se hayan resuelto problemas de diagnóstico y del manejo metabólico inmediato, es recomendable interrumpir el embarazo. El cuidado perioperatorio de la madre debe considerar las complicaciones: insuficiencia hepática fulminante; coagulopatía compleja (síndrome de HELLP o coagulopatía intravascular diseminada); hemorragia digestiva o en otros sitios; hipoglucemia rebelde; ascitis; insuficiencia renal; pancreatitis aguda; septicemia<sup>(2)</sup>. El manejo de fluidos debe realizarse cuidadosamente dado que la injuria endotelial multisistémica determina una menor tolerancia de la madre a los cambios de volumen, con predisposición al edema pulmonar<sup>(8)</sup>. La trombocitopenia predispone a la madre al sangrado tanto espontáneo como secundario a procedimientos quirúrgicos o al parto vaginal por lo que debe realizarse transfusión de plaquetas cuando las cifras pongan en riesgo de estas complicaciones a la madre<sup>(8)</sup>. El recién nacido debe ser atendido en la correspondiente Unidad de Cuidado Intensivo. Un eventual trasplante hepático para la madre se discute según los criterios aplicables a otras insuficiencias hepáticas fulminantes<sup>(7,8)</sup>.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es con la hepatitis viral (hep A, B o C, virus herpes simple) hígado graso del embarazo que se asocia a la preeclampsia y puede superponerse con el síndrome HELLP. Otros diagnósticos diferenciales se establecen con otras causas de trombocitopenia en el embarazo, principalmente púrpura trombocitopénica (PTT).

### Evolución y complicaciones

Luego del parto la mayoría de las madres evolucionan a la mejoría con recuperación del recuento plaquetario en los siguientes 7 días. De no ocurrir el parto, la madre puede evolucionar a la eclampsia, la progresión de la hepatopatía, el hematoma hepático e incluso la ruptura hepática. Cabe destacar que los hijos de las madres con síndrome HELLP no tienen este síndrome y es rara la trombocitopenia neonatal<sup>(2)</sup>.

### Hígado graso agudo del embarazo

Forma parte del grupo de las esteatosis microvesiculares, presentando una alteración metabólica hepática difusa que afecta mitocondrias y ribosomas.

La etiología es desconocida, implicándose factores virales, tóxicos y nutricionales. Este proceso se asocia con frecuente a la toxemia del embarazo<sup>(1)</sup>.

Es poco frecuente pero sumamente grave. Se presenta en la última mitad del embarazo cerca del término pudiéndose manifestar incluso después del parto. Los síntomas son inespecíficos (náuseas,

dolor abdominal, ictericia, cefalea, alteración del sensorio). Estos signos y síntomas son secundarios a insuficiencia hepatocítica. La mayoría presenta signos de preeclampsia coexistentes. La severidad del cuadro es variable, desde leve a fatal. Es una afección que se presenta con mayor frecuencia en embarazos gemelares y de sexo masculino y en primíparas<sup>(1)</sup>.

De la paraclínica existe elevación de las aminotransferasas gama GT y bilirrubina, aunque son más llamativas las alteraciones de función hepática dadas por el tiempo de protrombina y fibrinógeno alterado, con glicemia baja. Es característica la presencia de hiperuricemia.

Es habitual la leucocitosis con neutrofilia, trombocitopenia. Es frecuente la hemorragia grave pero la coagulación intravascular diseminada sólo aparece en 10% de los casos.

La histología se caracteriza por infiltración grasa microvesicular que compromete sobre todo la región pericentral (zona 3 del lobulillo hepático).

El diagnóstico se basa en una insuficiencia hepatocítica en el término del embarazo en ausencia de factores de riesgos, signos físicos o serológicos sugestivos hepatitis viral.

Apoyan el diagnóstico los síntomas de preeclampsia que presentan la mayoría de los pacientes.

Los estudios por imagen permiten comprobar esteatosis hepática que desaparece una vez resuelto el cuadro, lo que certifica retrospectivamente el diagnóstico. La biopsia sólo es necesaria en casos de dudas diagnósticas.

El tratamiento comienza con el parto. El primer signo de mejoría es la caída del tiempo de protrombina previamente elevado.

Se han comunicado complicaciones en casos severos como la hemorragia o la diabetes insípida. No hay secuelas después de la esteatosis grasa<sup>(1,2,8)</sup>. La mortalidad materno-fetal en los primeros tiempos de reconocimiento de esta entidad oscilaba entre 80 y 90% mientras que en el momento actual, con un diagnóstico precoz y un adecuado manejo, la mortalidad ha descendido a cifras de 0-20%.

## ENFERMEDAD HEPÁTICA DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo pueden aparecer formas comunes de enfermedad hepática, aunque pueden existir diferencias en el diagnóstico, la evolución clínica y el tratamiento de estas entidades.

### Hepatitis viral

Causa aproximadamente 50% de las ictericias en el embarazo. Puede incrementar la tasa de mortalidad fetal mientras que no existe diferencia significativa en cuanto al curso y mortalidad materna<sup>(2)</sup>.

La Hepatitis A rara vez es transmitida al feto, y la embarazada expuesta al virus debe recibir inmediatamente inmunoglobulina y vacunación específica. La hepatitis B aguda habitualmente sigue la misma evolución en embarazadas que en mujeres no grávidas pero el efecto sobre el hijo de la mujer infectada es muy grave siendo la transmisión de esta enfermedad frecuente cuando las madres sufren infección aguda por este virus durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, o son portadoras crónicas del virus y tienen pruebas séricas positivas para HBeAg o HBV-DNA, con tasas de transmisión en estos casos de 90%. Por lo general la infección aguda durante las primeras etapas del embarazo se acompaña de una evolución sin implicancias significativas para la madre o el feto. La mujer expuesta a contacto de riesgo debe recibir vacunación la cual es bastante segura durante el embarazo así como la inmunoglobulina de la hepatitis B. La administración de globulina hiperinmune y vacuna antiVHB a los hijos de madres portadoras los protege de la infección por este agente en 90 a 95% por lo que esta medida debe tomarse tempranamente<sup>(1,2)</sup>.

El curso de la hepatitis a virus C habitualmente tampoco difiere en mujeres embarazadas con respecto a sus pares no gestantes. Existe evidencia de que la infección aguda y crónica durante el tercer trimestre de la gestación puede estar acompañada de transmisión fetal al feto, en mucha menor proporción que para la infección por virus B, y que esta probabilidad es mayor en mujeres coinfectadas con el VIH.

### Colelitiasis

La bilis es más litogénica durante el embarazo y el vaciado de la vesícula biliar está alterado pero los síntomas de la enfermedad biliar son raros durante esta etapa. El diagnóstico se ve dificultado por los cambios anatómicos provocados por el útero grávido y las frecuentes alteraciones de las pruebas de función hepáticas que pueden simular

los hallazgos de colestasis extrahepática. Puede ser tratada con éxito con CPER con papilotomía. Este procedimiento puede realizarse precozmente, e incluso en el segundo o tercer trimestre con mínima exposición a la irradiación<sup>(1,2)</sup>.

### Efecto de los fármacos

Se dividen en los que causan colestasis y los que causan lesión hepatocelular. Debe tenerse en cuenta que numerosos agentes causan una reacción mixta.

Los medicamentos pueden potenciar la ictericia o el quernicterus en el recién nacido.

En particular deben evitarse medicamentos como las sulfonamidas, los antidepresivos, la isoniazida, etc. El diagnóstico de lesión hepática inducida por drogas es difícil porque las alteraciones de la función hepática son variables e inespecíficas. La mejoría al suspender el fármaco constituye la evidencia más convincente de la etiología<sup>(1,2)</sup>.

## EFFECTO DEL EMBARAZO SOBRE UNA ENFERMEDAD HEPÁTICA PREVIA

Es raro que estas pacientes queden embarazadas. La enfermedad hepática *per se* no es una indicación para finalizar el embarazo, si bien la función hepática puede deteriorarse durante éste. La proporción de pérdidas fetales es de 33% aproximadamente y los niños pueden nacer prematuramente pero normales<sup>(1,2)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sherlock S, Dooley J. Enfermedades del hígado y vías biliares. Ed Marban España 1996. El hígado en el embarazo. Cap 25: 452-459.
2. Burrow G, Ferris T. Complicaciones médicas durante el embarazo. 4a Ed Médica Panamericana. 1997. Enfermedades hepáticas Fallon H, Riely C. Cap 14: 306-341.
3. Lammert F, Marschall H-U, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J Hepatol 2000; 33:1012-21.
4. Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Ann Med 2000; 32: 94-106.
5. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 2005; 129:894-901.
6. Rahman T, Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. QJM 2002; 95(6): 343-357.
7. Riely C. Pregnancy and Liver Disease. CA Riely (Guest Editor). Clinics in Liver Disease. WB Saunders Co., Philadelphia, USA, 1999 (Vol 3, N° 1).
8. Malvino E, Muñoz M, Ceccotti C, Janello G, Mc Loughlin D, Pawlak A, et al. Complicaciones maternas y mortalidad perinatal en el síndrome HELLP. Medicina (Buenos Aires) 2005; 65:17-23.

## Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo

### Dra. Cecilia Carrizo

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### Dra. Analía Perdomo

Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

## IMPORTANCIA DEL TEMA

El TEP es la principal causa de mortalidad materna relacionada con la gestación en los países desarrollados. Esto es debido en primer lugar a que el embarazo es reconocido como "un estado protrombótico fisiológico" que tiene como finalidad preparar a la madre y al feto para el alumbramiento.

Se asocian además obstrucción del retorno venoso por agran-



damiento del útero y atonía venosa como resultado del aumento de las hormonas femeninas.

Este terreno predisponente hace que el riesgo de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) sea entre 6 y 10 veces mayor que en la mujer no embarazada. La incidencia de TEP durante la gestación varía de 0,3 a 1/1.000 partos.

La embolia pulmonar (EP) ocurre en 16% de las pacientes con TVP (trombosis venosa profunda) no tratadas, pudiendo determinar la muerte materna, siendo la topografía más frecuente la íleo-femoral izquierda.

Por todo lo expuesto es que el embarazo y el puerperio pueden actuar como mecanismo gatillante en una paciente con factores de riesgo para ETEV generales: obesidad, reposo prolongado, varices, dislipemia, tabaquismo, trombofilia adquirida o hereditaria hasta ese momento desconocida, etc.

Debemos destacar que en determinadas patologías tromboticas se afecta a la madre, pero también pueden comprometer el flujo placentario con la consiguiente repercusión obstétrica: abortos en el 1er. y 2do. trimestres, retardo en el crecimiento intrauterino, muerte fetal intrauterina, preeclampsia. Una mujer con trombofilia identificada previa al embarazo que no es tratada tiene una posibilidad de que llegue el embarazo a término con feto vivo en menos de 25%.

El diagnóstico de ETEV en la mujer grávida es dificultoso por que mucha de la sintomatología clínica evocadora de esta patología la puede presentar sin que necesariamente este cursando esta complicación, a lo que hay que sumar la selección de exámenes no agresivos para la salud fetal, correcta interpretación de los resultados en el transcurso de un embarazo y selección en caso de confirmarse del anticoagulante a usar. Debe el clínico entonces estar alerta de esta potencial complicación por la morbimortalidad que implica tanto materna como fetal, su tendencia a reincidir en embarazos futuros, seleccionando el método diagnóstico y el tratamiento adecuado según la edad gestacional balanceando riesgos y beneficios de cada uno de ellos.

## CAMBIOS FISIOLÓGICOS DE LA HEMOSTASIS DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo normal es acompañado de un estado de hipercoagulabilidad<sup>(1,2)</sup>. Las concentraciones de los factores XII, X, IX, VIII, VII, en menor proporción el factor V y fundamentalmente del fibrinógeno aumentan. Hipofunción del sistema fibrinolítico debido a la producción placentaria de inhibidores de los activadores del plasminógeno PAI 2, y marcada disminución del activador tisular del plasminógeno t-PA en respuesta a la oclusión venosa en el transcurso del embarazo. Disminución de los inhibidores fisiológicos de la coagulación fundamentalmente de la proteína S (cofactor de la proteína C activada), pudiendo llegar los niveles de proteína S libre de aproximadamente 38% alrededor de la 28 semana de gestación que se mantiene hasta el 1er. día del puerperio.

Se produce un aumento del volumen sanguíneo, con dilatación venosa por el aumento de las hormonas femeninas, una compresión de la vena cava inferior y de las venas ilíacas por el útero grávido llevando a un aumento de la capacitancia y del estasis venoso que contribuye al daño endotelial. A lo cual hay que asociar el daño de las venas pélvicas que puede ocurrir durante el parto vaginal o la cesárea.

Todos estos elementos correspondientes a la tríada de Virchow están presentes en el embarazo normal y contribuyen al incrementado riesgo de ETEV durante el embarazo y el puerperio.

## INCIDENCIA DE LA ETEV EN EL EMBARAZO

La ETEV es la 1era. causa de morbimortalidad durante el embarazo y el puerperio siendo aproximadamente su incidencia 10 veces más frecuente entre las mujeres menores de 35 años que entre las no embarazadas de igual edad<sup>(3,4)</sup>.

El porcentaje se incrementa por la presencia de varios factores destacando: edad (mayor de 35 años) paridad (a partir del 4to. niño) y nacimiento por cesárea, aumentando su incidencia de 0,08-1,2% parto por vía vaginal a 2,2-3,0%<sup>(4,5)</sup> mediante cesárea, siendo aun mayor si la misma es de emergencia. Su mayor frecuencia se presenta en el último trimestre y período post parto<sup>(6)</sup>. En cuanto a la muerte por TEP ocurre en 0,03 por 10.000 partimientos vaginales y 0,5 por 10.000 nacimientos por cesárea<sup>(7,8)</sup> volviendo a ver la incidencia de

la vía de nacimiento en el riesgo tromboembólico, destacando que la ETEV fatal es de 12,8% en pacientes no tratadas cayendo a 0,07%<sup>(9)</sup> en pacientes tratadas de allí la importancia de su diagnóstico y tratamiento profiláctico.

## PATOGENIA

La ETEV en el embarazo es multifactorial: factores de riesgo generales como la obesidad, tabaquismo, dislipemia, reposo prolongado, várices, edad, paridad, asociado a una trombofilia adquirida o hereditaria, hasta ese momento desconocidas determinan frente a un nuevo estímulo protrombótico como lo constituye el embarazo y el puerperio el desarrollo de una ETEV.

Dentro de la trombofilia adquirida destacamos los anticuerpos antifosfolípidicos grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra determinadas proteínas unidas a fosfolípidos: B2 glicoproteína I, protrombina, proteína C, proteína S, los kininógenos, trombomodulina, factor X, el factor XI y anexina V llamada también anticoagulante placentario proteína I presente en gran cantidad en la placenta.

Los mecanismos fisiopatológicos más aceptados como generadores del estado trombotico de éstos anticuerpos son: la inhibición de la secreción de prostacina endotelial, la activación plaquetaria con formación de tromboxano A2, la interferencia con el sistema de la proteína C, reducción significativa de la AnV en la placenta y posiblemente una inhibición de la fibrinólisis.

Del punto de vista de los hallazgos de laboratorio se reconocen 3 clases de aPI (anticuerpos antifosfolípidicos): reagina que explica las falsas reacciones de Wasserman o VDRL positiva; los anticuerpos anticardiolipinas: reconocidos por su capacidad para fijar fosfolípidos aniónicos como la cardiolipina, la fosfatidilserina, el fosfatidilinositol, y el anticoagulante lúpico (AL) responsable de la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT).

La prevalencia de aPL en Uruguay, en población de mujeres normales que habían cursado 2 o más embarazos normales y sin historia de patología obstétrica, es de 7%.

Se denomina Síndrome antifosfolípido a la asociación de por lo menos un criterio clínico y por lo menos un criterio de laboratorio. Criterios clínicos:

### Trombosis vascular:

Venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido sin evidencia significativa de inflamación en la pared vascular.

### Morbilidad durante los embarazos:

- 1 o más óbitos de fetos normales de más de 10 sem
- 1 o más prematuros de menos de 34 semanales, eclampsia, preeclampsia o signos de insuficiencia placentaria
- 3 o más pérdidas de embarazos de menos de 10 sem

### Criterios de laboratorio:

- AL positivo
- ACA positivo IgG, o IgM
- AntiB2 GP1 positivo

Todos por técnica de ELISA, presentes en plasma en 2 o más ocasiones separadas por lo menos 12 semanas

Se denomina Síndrome antifosfolípido del embarazo (SAFE) a la asociación de un criterio clínico de morbilidad obstétrica y 1 de los criterios de laboratorio arriba mencionados<sup>(10)</sup>.

La trombofilia hereditaria se define como la tendencia genéticamente determinada hacia la ETEV. Dependiendo del tipo de anomalía dominante o combinación de defectos menos graves pueden manifestarse desde edades tempranas las trombosis recurrentes con frecuencia y suele existir historia familiar previa.

Las más conocidas son: resistencia a la Proteína C activada Factor V Leiden (FVL), mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de ATIII, déficit de proteína S, déficit de proteína C, hiperhomocisteinemia: variante termolábil de la enzima metilenterahidrofolato reductasa (MTHFR), aumento de la Lp(a) (lipoproteína a). Existen otras causas con base hereditaria menos conocidas tal vez por su menor frecuencia o por falta de investigación: disfibrinogenemias, aumento del factor VIII, mutaciones en el gen de la trombomodulina (TM), mutaciones en el gen del receptor endotelial de la proteína C, déficit de t-PA, u-PA y aumento del PAI-I.

En cuanto a la prevalencia de cada uno de ellos hay una considerable variación geográfica y racial.

En la población uruguaya<sup>(11)</sup> los estudios realizados en pacientes con PRE la detección del FVL, protrombina G20210A y MTHFR variante termolábil concluyen que la variante termolábil de la MTHFR es la muy alta y que la asociación de dos o más factores de riesgo trombotico se observa en 40% de las mismas por lo cual el estudio trombotico debe ser completo<sup>(12,13)</sup>.

El riesgo de ETEV en pacientes asintomáticos con trombofilia ha sido examinado por varios autores utilizando diferentes poblaciones lo que puede explicar las diferencias de los valores hallados. A pesar de lo cual podemos destacar que presentan mayor riesgo trombotico: los pacientes portadores de trombofilia hereditaria con historia familiar de ETEV, homocigotos para dicha alteración genética, presencia de defectos combinados, y dentro de las trombofilias hereditarias el déficit de AT III tipo I.

Se consideran de alto riesgo trombotico: el déficit de ATIII, deficiencias combinadas y el déficit de proteína C, y de riesgo moderado: protrombina G20210A, FVL heterocigoto y el déficit de proteína S.

McCull<sup>(14)</sup> establece el siguiente riesgo de TEV en mujeres embarazadas portadoras de trombofilia hereditaria:

- 1 c/2.8 para las portadoras del tipo I de déficit de AT III
- 1 c/4.2 para las portadoras del tipo II de déficit de AT III
- 1 c/113 para la deficiencia de proteína C
- 1 c/437 entre las mujeres portadoras de FVL

## DIAGNÓSTICO DE ETEV

La sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico de la TVP en el curso del embarazo son dificultosas. En la mujer embarazada la presencia de edema bilateral puede presentarse por las alteraciones hemodinámicas, las alteraciones del retorno venoso por la hipertorosis lumbar y rotación derecha del útero grávido que comprime la vena cava contra el raquis, acentuándose en el 3er. trimestre, pudiendo imitar una TVP especialmente cuando se acompaña de calor y eritema causado por el aumento de la permeabilidad capilar secundario a los cambios hormonales o presencia de venas varicosas, trimestre en el cual también es más frecuente la ETEV. Así mismo el edema unilateral puede ser causado por la compresión de la vena iliaca izquierda por el útero grávido.

Al igual que para la TVP los síntomas y signos cardinales de la embolia pulmonar (EP) son similares a los de la mujer no embarazada. La dificultad se presenta en que los mismos no son específicos por lo que el diagnóstico clínico no es confiable.

La disnea fisiológica que frecuentemente se presenta durante el embarazo debido a la hiperventilación puede confundir al clínico. La misma es progresiva y comienza en el 2do. trimestre.

Tampoco se debe olvidar el diagnóstico diferencial con el shock séptico y con la embolia de líquido amniótico.

Por lo que síntomas y signos de TVP pueden presentarse en el transcurso de un embarazo normal, pero un número significativo de EP en pacientes obstétricas provienen del sistema venoso iliaco interno.

El principal rol por lo tanto del diagnóstico clínico de TVP es el de reconocer una paciente de riesgo potencial siendo su confirmación objetiva esencial, dado que las consecuencias de una omisión diagnóstica pueden ser muy graves para la madre y para el feto. Así mismo los exámenes paraclínicos deberán ser solicitados analizando los riesgos maternos y fundamentalmente fetales .

## Dosificación de D-dímeros por la técnica de ELISA<sup>(15,16)</sup>

La dosificación de los D-dímeros debe ser realizada por la técnica de ELISA dado que presenta un 98% de sensibilidad (95% CI 97-99) para la TVP proximal y un 86% (95% CI 84-88) para la TVP distal.

Normalmente en el embarazo existe una activación progresiva de la coagulación y un aumento también progresivo de los D-dímeros que pueden llegar a duplicar el valor máximo de referencia al final del embarazo, por lo que sus valores aislados carecen de especificidad. Tendrá valor la detección de un aumento brusco de los mismos o que sus valores se encuentren por encima de los niveles máximos aceptables de acuerdo a la edad gestacional. Por lo tanto: en pacientes con baja sospecha clínica de TVP y D-dímeros dentro de los valores considerados normales para la edad gestacional, no justificaría la realización de un Ecodoppler venoso, por que menos

de 2% de estos pacientes desarrollarán una TVP más allá de los próximos 3 meses<sup>(17)</sup>.

## Ecodoppler venoso

Examen simple , no costoso, no invasivo útil para el diagnóstico de TVP proximal. En la mujer embarazada el acceso al sector venoso iliofemoral es dificultoso por su pasaje detrás del útero grávido. Es técnicamente posible en los 2 primeros trimestres, presentando una utilidad más limitada en el 3er. trimestre pudiéndose realizar con cambios de decúbito de la paciente. Se produce de esta manera cambios en el diámetro de la vena femoral común contralateral que permiten diferenciar la distensión fisiológica del embarazo de la patológica secundaria a la TVP, así como aumenta la fluctuación del flujo venoso con la amplitud respiratoria, todos elementos útiles si se sospecha trombosis de la vena iliaca.

Por las dificultades técnicas mencionadas es importante destacar que un Ecodoppler negativo no descarta el diagnóstico de TVP. Si existe alta sospecha clínica de trombosis de la vena iliaca aislada y el Ecodoppler venoso no la visualiza debe realizarse un seguimiento seriado repitiéndose el estudio en aproximadamente 7 días ya que un resultado positivo justifica el tratamiento anticoagulante y evita la necesidad de realizar pruebas de imagen torácicas<sup>(18-23)</sup>.

En el Ecodoppler color la presencia de un trombo modifica las condiciones de flujo, lo que se traduce en cambios del patrón color. Si las dudas persisten, el aumento distal de la velocidad del flujo puede realizarse ,mediante compresión de la pantorrilla que puede aclarar el llenado del vaso con color. Si esto no ocurre un trombo seguramente está presente, así como el llenado parcial puede indicar la presencia de un trombo no oclusivo. El beneficio del Ecodoppler color es principalmente en la disminución del tiempo requerido en acceder a las venas y la habilidad en identificar pequeñas venas como las de la pantorrilla para trombos, teniendo una sensibilidad a nivel infrapoplíteo entre 50 y 87%.

La importancia de la TV distal en venas de la pantorrilla es controversial. El Ecodoppler venoso no es útil para TV en pantorrilla (trombosis venosa distal) pudiendo informarse como negativo. La TV aislada en pantorrilla ocurre en 15 a 20% de los pacientes con trombosis sintomática confirmada. En estudios de pacientes no embarazadas aproximadamente 20% de los trombos distales que son indetectables en una presentación inicial pueden extenderse al sector proximal dentro de la 1era. o 2da. semana siguientes a la presentación inicial, por lo que se indica repetir el estudio en 5 a 7 días o más precoz si los síntomas empeoran, ya que un resultado positivo justifica el tratamiento anticoagulante y evita la necesidad de realizar pruebas de imagen torácicas.

Estudios de Ecodoppler seriados muestran que entre 1 y 2% de los resultados negativos se hacen positivos dentro de este período de tiempo y el riesgo de que el paciente muera por EP mientras se realiza el seguimiento es de 0,06% (CI:95% 0,00% - 0,32%)<sup>(17)</sup>.

Si el ecodoppler es negativo, hay que continuar con el proceso diagnóstico.

**Tabla I. Estimación de la radiación absorbida por el feto en los procedimientos para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.**

Prueba	Radiación estimada	
	μGy	mSv
Radiografía de tórax	< 10	0,01
Scintigrafía pulmonar de perfusión con albúmina marcada con 99mTc (1-2 mCi)	60-120	0,06-0,12
Scintigrafía pulmonar de ventilación	200	0,2
Angiografía por tomografía computarizada		
Primer trimestre	3-20	0,003-0,02
Segundo trimestre	8-77	0,008-0,08
Tercer trimestre	51-130	0,051-0,13
Angiografía pulmonar con acceso femoral	2.210-3	740 2,2-3,7
Angiografía pulmonar con acceso braquial	< 500	<0,5

La Tabla I fue extraída de las Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo<sup>(18)</sup>.

El límite superior de peligro de daño al feto se considera de 50 mSv (50.000  $\mu$ Gy) 333, y todas las pruebas radiológicas se encuentran bastante por debajo de ese límite.

### Fibrinógeno marcado con I 125

Útil para detectar trombos por debajo de la mitad del muslo está contraindicado en la mujer embarazada: atraviesa la placenta y daña el tiroides fetal, además de exponer al feto a altos niveles de radiación. Se segrega por la leche materna por lo que está contraindicada durante el embarazo y la lactancia materna<sup>(1)</sup>.

### Gasometría arterial

Frente una EP el gradiente de presión alvéolo-arterial de oxígeno aumenta, pudiendo ser mayor de 20mmHg con hipoxemia e hipocapnia. El gradiente P(A-art) oxígeno es normal en 14%.

En el 3er. trimestre la PO<sub>2</sub> arterial se altera con la posición, con valores aproximados de 15mmHg. menores en la posición supina. Se produce una alcalosis respiratoria por hiperventilación debida a la estimulación respiratoria inducida por la progesterona. En la mujer grávida el gradiente P (A-art) de oxígeno puede ser normal en más de 50% (causa no aclarada) perdiendo por lo tanto valor este estudio como orientación diagnóstica.

### Rx de tórax

Solicitada para excluir otras patologías que pueden simular una EP, se podría realizar con protección del abdomen para minimizar la radiación fetal, recordando que el diafragma se encontrará simétricamente elevado en el embarazo tardío.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS

### Centellograma pulmonar de perfusión/inhalación (V/P)

Es un examen sensible para el diagnóstico de EP donde resultados normales nos alejan del diagnóstico. Durante el embarazo adecuada perfusión pulmonar puede obtenerse con menor dosis del isótopo Tecnecio 99 (1mCi en vez de 2mCi)<sup>(9)</sup>. A su vez como la mayor exposición a la radiación ocurre durante su acumulación en la vejiga, un estímulo de la diuresis minimiza la exposición fetal a la radiación.

Si el estudio de perfusión pulmonar es normal no excluye completamente el diagnóstico de EP, pero significa que el mismo puede en principio no tratarse por que ningún émbolo tiene significado clínico (por ser pequeño y muy periférico), lo que justificaría para algunos autores omitir la realización del scan de ventilación y con ello una mayor dosis de irradiación.

### Angiografía pulmonar

Es el método diagnóstico definitivo para EP. El riesgo del procedimiento está además relacionado con cateterización e inyección del material de contraste, presentando una morbilidad de 4-5% y una mortalidad entre 0,2 y 0,3%<sup>(2)</sup>. Se realiza durante el embarazo con protección abdominal. El riesgo de irradiación fetal es bajo. Si se realizara centellograma de V/P y angiografía pulmonar el total de dosis de irradiación fetal está bien por debajo de la dosis más baja asociada con los efectos adversos fetales. pulmonar.

Ninguno de estos exámenes está exento de riesgo fetal, pero frente a la alta sospecha de EP dada su alta morbimortalidad se justificaría su realización siempre con consentimiento informado materno.

### Resonancia magnética (MRI)

La MRI ha emergido como una alternativa para la evaluación de pacientes con hallazgos indeterminados. En recientes años el uso de MRI en la detección de TVP central ha sido descrito. En comparación con la venografía la MRI ha mostrado una sensibilidad de 97% a 100% que cae a 87% a nivel de la pantorrilla y una especificidad de 95% cuando es usada para examinar pacientes no embarazadas. Puede ser utilizada para evaluar pacientes con sospecha de trombosis de vena ilíaca y vena ovárica con Ecodoppler negativo. Es un método no invasivo que no expone al feto a radiación, pero la seguridad fetal no ha sido confirmada por lo que el rol de MRI en la mujer embarazada deberá ser establecido en el futuro.

## TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

### ¿Qué anticoagulante usar?<sup>(10,24)</sup>

#### Warfarina

Atraviesa la barrera placentaria determinando teratogénesis entre 4 y 5% de los fetos expuestos, siendo el período de mayor riesgo de exposición en el 1er. trimestre entre las 6 y las 12 semanas de gestación ocurriendo entre 10 y 25% de embriopatías<sup>(7)</sup>, así como pueden ocurrir anomalías en el SNC con la exposición durante cualquier trimestre del embarazo.

Estudios recientes estudian el efecto a largo plazo sobre el crecimiento y el desarrollo neurológico en niños en edad escolar que estuvieron expuestos a cumarínicos en su crecimiento intrauterino. Concluyen que la exposición prenatal a cumarínicos está asociada con incrementado riesgo de disfunción neurológica menor, presentando un menor coeficiente intelectual (IQ < 80).

En aquellas madres que reciben anticoagulantes orales al inicio del trabajo del parto, causa efecto anticoagulante en el feto que asociado al trauma del parto determina hemorragia perinatal con una mortalidad que asciende a 40%. No se segrega por la leche materna.

#### Heparina Standart

No atraviesa la barrera placentaria por lo tanto, no produce teratogénesis ni sangrado perinatal a nivel del feto, sin embargo en la unión útero-placentaria es posible. Los cambios en el metabolismo y el clearance de la heparina durante el embarazo complican la adecuada dosificación y dosis equivalentes de Heparina cálcica s/c observándose menores concentraciones en plasma en la mujer embarazada que en la mujer no embarazada. No se segrega por la leche materna, por lo que puede administrarse durante el amamantamiento.

#### Complicaciones:

- osteoporosis;
- HIT (trombocitopenia inducida por la heparina);
- hemorragia periparto;
- difícil monitorización de su respuesta como consecuencia de que durante embarazo la respuesta del KPTT a la heparina está frecuentemente atenuada por el incremento de los niveles del factor VIII y del fibrinógeno. Existe así un desfase entre el KPTT que puede ser normal con niveles de heparina altos en sangre, lo que dificulta su manejo siendo más adecuado su control con niveles de heparinemia en sangre.

#### HBPM

No atraviesan la placenta. No requieren monitorización. Menor frecuencia de osteoporosis y de HIT, siendo más seguras y tan efectivas como las heparinas no fraccionadas. Mayor vida media y mayor respuesta predictiva a una determinada dosis, sumado al beneficio de la autoadministración. Por todo lo expuesto es que las HBPM son en la actualidad las drogas de elección para el tratamiento de la ETEV en el embarazo.

### PAUTAS DE MANEJO PARA TRATAMIENTO DE LA ETEV DURANTE EL EMBARAZO

La elección del tratamiento anticoagulante en la mujer embarazada debe evaluar: riesgos y beneficios a nivel materno, riesgo de teratogénesis fetal, potencial riesgo de sangrado durante el parto o cesárea, así como eliminación del anticoagulante por la leche materna durante el puerperio. Debe por lo tanto ser indicada de acuerdo a las necesidades de la madre durante el anteparto, intraparto y período postparto. Ésta debe incluir una dosis de anticoagulación plena de heparina antes del parto, con reajuste de ella durante el parto y su reinicio durante el período postparto.

Durante el embarazo el tratamiento de la ETEV se maneja igual que en la mujer no embarazada con las salvedades antes mencionadas, teniendo en cuenta el mayor riesgo de teratogénesis con la warfarina entre las primeras 6 a 12 semanas de gestación.

Dadas las ventajas de las HBPM que han demostrado ser seguras durante todo el embarazo y el parto se prefiere su utilización, siendo la enoxaparina y la nadroparina con las que se presenta más experiencia. administrándose una dosis de 1mg/kg c/12 hs. por 5 a 10 días continuándose el resto del embarazo con dosis ajustadas

para una prevención de alto riesgo. Otra opción es pasar a warfarina manteniendo un INR 2-3 durante el 2do. trimestre hasta 6 semanas antes de la fecha probable del parto a HBPM o HNF ajustadas hasta el momento del mismo. El tratamiento se mantendrá por lo menos hasta 6 semanas post parto o hasta completar 3 a 6 meses del episodio de TVP o EP.

Durante el parto el riesgo mayor es el sangrado materno en el lecho placentario, por lo que lo ideal es planificar su inducción en conjunto con el obstetra.

Con respecto a la realización de cesárea con anestesia epidural, se establece el riesgo de hematoma epidural con compresión cordonal, por lo que deberá suspenderse el tratamiento con HBPM o HNF 24 hs. antes de su realización.

Durante el período post parto, el tratamiento anticoagulante en la mayoría de los casos puede ser reinstalado dentro de las 6-8 hs. del parto pudiéndose optar como anticoagulante la warfarina, dado que no se excreta por la leche materna ajustando el INR entre 2 y 3.

## TERAPIA ALTERNATIVA

La estreptokinasa y urokinasa producen una rápida resolución del émbolo pulmonar, pero aumentan en aproximadamente 3 veces la posibilidad de sangrado mayor al observado con heparina no fraccionada.

Hay limitada experiencia con el uso de estos agentes durante el embarazo y deben ser reservados en circunstancias con inestabilidad hemodinámica significativa, en una paciente con EP con riesgo vital siendo esta terapéutica necesaria para mantener la sobrevivencia materna. La hemorragia post parto en el sitio de inserción placentaria es el mayor riesgo cuando se utilizan agentes fibrinolíticos durante el embarazo, pudiendo también llegar a comprometer la vida de la paciente.

Cuando la terapia trombolítica está contraindicada y la EP es una emergencia que compromete la vida, la embolectomía es una opción de último recurso.

Cuando la EP es recurrente a pesar de adecuada anticoagulación, o la anticoagulación está contraindicada por complicaciones hemorrágicas, la interrupción de la vena cava está indicada. La interrupción de la vena cava mediante ligadura, plicación o colocación de filtros pueden ser seguros y utilizarse durante el embarazo.

La ETEV en el transcurso de un SAF debe asociarse A.A.S. 100 mgs/d hasta la semana 34 del embarazo. Debe recordarse: que la misma pasa a la leche materna por lo que su uso en el puerperio requiere la autorización del neonatólogo y del pediatra.

## TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

Cuando una mujer ha experimentado una TVP durante el embarazo, el riesgo de presentar un nuevo episodio es de 7 a 30% (2) durante el siguiente embarazo, por lo que el tratamiento profiláctico está indicado.

Presenta contraindicación de recibir anticonceptivos orales, por lo que requerirá asesoramiento de su obstetra a efectos de elegir el método anticonceptivo ideal y planificar su nuevo embarazo.

Como conclusión el diagnóstico y tratamiento de la ETEV durante el embarazo es complejo, debiéndose realizar en cada caso un balance entre riesgo y beneficio, no sólo del punto de vista materno, si no también del punto de vista fetal; pudiéndose determinar en su omisión la muerte materna por EP, o complicaciones hemorrágicas que también pueden determinar compromiso de la vida materna, así como repercusión en la salud fetal. El clínico debe detectar precozmente aquellas pacientes con riesgo potencial de presentar esta complicación. someter a estudios etiológicos a aquellas embarazadas que hallan presentado episodios previos de TVP, o complicaciones obstétricas orientadoras de una trombofilia de base donde la profilaxis logrará un embarazo a término sin complicaciones maternas ni fetales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Barron W, Marshall D 3era ed. Madrid-Barcelona 2002 Trastornos Médicos Durante el Embarazo. Capítulo 6 Schnidt G, Gregory A, Hall J Enfermedades del Pulmón: 217-228.
- Sevrini, I Cambios fisiológicos en la hemostasis durante el em-

barazo normal. VIII Congreso Uruguayo de Hematología 2000. Publicación del Congreso.

- Bonnar J, Green R, Norris L. Perinatal aspects of inherited thrombophilia. *Semin Thrombosis Haemostasis* 1999; 25 (5): 481-5.
- Amiram Eldor. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 2001; 86:104-11.
- Brenner B.Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thrombosis and Haemostasis* May. 2000;83(5):693-7.
- Gerhard A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB. Prothrombin and Factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and puerperium. *The New England Journal of Medicine* February 10,2000 Vol.342, No. 6: 374-80.
- Thrombosis y Hemorrhage Joseph Jonscalzo-Abdrew H. Schafer Edit. William and Wilkins 1998 Capítulo 46 Maternal hemostasis coagulation problems of pregnancy. Bryan T. Oshiro an D Ware Branch: 1005-25.
- Amiram, Eldor The treatment of thrombosis during pregnancy. *ASH* 1999:483-89.
- M. David. Venous thromboembolism during pregnancy and post partum. En Jack Leclerc Venous thromboembolic disorders. Edit. Lea & Febiger 1991, Cap17 p. 346-65
- Consenso Trombofilia y embarazo. Consenso del Grupo CLAHT Arch Med Interna 2008; XXX (2-3): 59-63.
- Lens D, Otero AM, Cotic G, Henry S, Díaz A, Attarian D, Agorio C, Pierri S. Diagnóstico molecular de factores protrombóticos: primeros casos de factor V. Leiden y protrombina 20210A en Uruguay *Rev Med Urug* 2000; 16: 39-44.
- Lens D, De Lisa E, Dellepiane, Storch E, Attarian D, Ferrari A, Pierri, Motta N. Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. *Rev Med Uruguay* 2004; 20:106-113.
- Lens D, Otero AM, Brugnini A, Henry S, Trías N, Díaz A. Prevalence of FV Leiden, prothrombin 20210A and the thermolabile MTHFR in the Uruguayan population. *Thromb Haemost* 2001; 86 (Suppl): P668.
- Mc. Coll MD, Walker ID. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Review. British Journal of Obstetrics and Gynaecology* August 1999, Vol. 106: 756-66.
- Hemostasis y trombosis Otero A, 2da. ed. 2006/2007 Editorial Arena Montevideo Enfermedad tromboembólica venosa, Otero A, Martinez R: 255-265.
- Otero A, Lens D, Pons E, Pou R, Attarian D, Motta N D-dímeros ELISA en el control biológico de los tratamientos con heparina de bajo peso molecular del embarazo. *Rev Med Uruguay* 2006; 22:52-58.
- Jack Hirsh and Agnes Y.T. Lee. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood*, 1 May 2002, Vol. 99(9);3102-3110.
- Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)
- Stein P, Woodard P, et al. Diagnostic Pathways in Acute Pulmonary Embolism: Recommendations of the Investigators. *Radiology* 2007;242:15-21.
- Winer-Muram et al Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002;224:487-492.
- Schuster ME, Fishman JE, Copeland JF, Hatabu H, Boiselle PM. Pulmonary Embolism in pregnant patients: a survey of practices and policies for CT pulmonary angiography *AJR*:181; December 2003.
- Hurwitz L, Yoshizumi T, Reiman R, Goodman P, Paulson E, Frush D et al. Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *AJR*:186, March 2006.
- McCullough C, Schueler B, Atwell T, Braun N, Regner D, Brown D, et al. Radiation exposure and pregnancy: When should we be concerned? *RadioGraphics*. 2007;27: 909-918.
- Antithrombotic and Thrombolytic therapy 8th ed.: ACCP guidelines CHEST 2008; 133. Use of antithrombotic agents during pregnancy 844S-885S.