

8.^a EDICIÓN



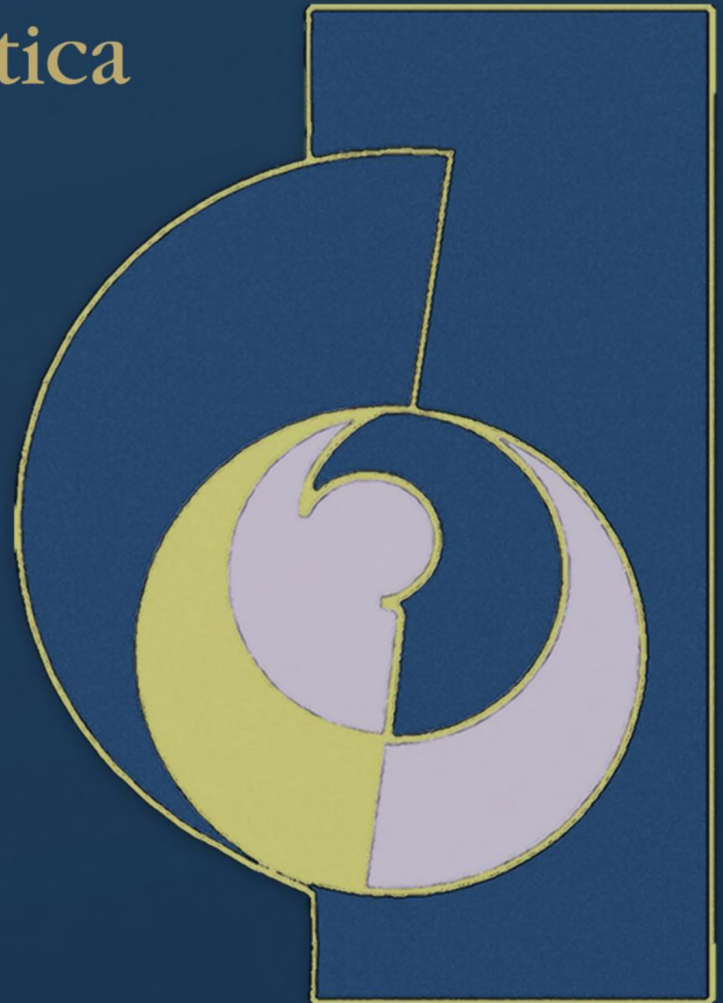
Incluye
**VERSIÓN
DIGITAL**
en inglés

Creasy y Resnik

MEDICINA MATERNO-FETAL

Principios y práctica

Robert Resnik
Charles J. Lockwood
Thomas R. Moore
Michael F. Greene
Joshua A. Copel
Robert M. Silver



Creasy y Resnik

Medicina materno-fetal

PRINCIPIOS Y PRÁCTICA

Octava edición

EDITORES

Robert Resnik, MD

Professor and Chair Emeritus
Department of Obstetrics, Gynecology,
and Reproductive Sciences
University of California, San Diego, School
of Medicine
La Jolla, California

Charles J. Lockwood, MD, MHCM

Dean, Morsani College of Medicine
Senior Vice President, USF Health
Professor of Obstetrics & Gynecology,
and Public Health
University of South Florida
Tampa, Florida

Thomas R. Moore, MD

Professor of Maternal-Fetal Medicine
Chief Medical Officer, UC San Diego Health
Department of Obstetrics, Gynecology,
and Reproductive Sciences
University of California, San Diego, School
of Medicine
La Jolla, California

Michael F. Greene, MD

Director of Obstetrics
Department of Obstetrics and Gynecology
Massachusetts General Hospital;
Professor of Obstetrics, Gynecology,
and Reproductive Biology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Joshua A. Copel, MD

Vice Chair, Clinical Operations
Department of Obstetrics, Gynecology,
and Reproductive Sciences
Professor of Pediatrics
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Robert M. Silver, MD

Professor and Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah





ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine, Eighth Edition
Copyright © 2019 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2014, 2009, 2004, 1999, 1994, 1989, and 1984.
ISBN: 978-0-323-47910-3

This translation of *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine. Principles and Practice*, 8e, by Robert Resnik, Charles J. Lockwood, Thomas R. Moore, Michael F. Greene, Joshua A. Copel and Robert M. Silver, was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine. Principles and Practice*, 8.ª ed., de Robert Resnik, Charles J. Lockwood, Thomas R. Moore, Michael F. Greene, Joshua A. Copel y Robert M. Silver, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Creasy y Resnik. Medicina materno-fetal. Principios y práctica, 8.ª ed., de Robert Resnik, Charles J. Lockwood, Thomas R. Moore, Michael F. Greene, Joshua A. Copel y Robert M. Silver

©2020 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-9113-550-0

eISBN: 978-84-9113-748-1

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidas en esta obra.

Revisores científicos:

Ignacio Mújica Menéndez

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia

Complejo Hospitalario de Segovia, España

Elisa Llurba i Olivé

Directora del Servicio de Ginecología y Obstetricia

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Servicios editoriales: GEA CONSULTORÍA EDITORIAL S.L.

Depósito legal: B 26020-2019

Impreso en España

Para

Judy, Lauren, Nancy, Peggy, Laurie, Alix y Denise

Con amor y gratitud, por todo

Parte 1 Bases científicas de la biología perinatal

- 1 Genética humana y patrones de herencia
- 2 Técnicas de genética molecular
- 3 Desarrollo inicial normal
- 4 Dinámica del líquido amniótico
- 5 Gestación múltiple: biología de la gemelaridad
- 6 Fisiología del parto
- 7 Patogenia del parto prematuro espontáneo
- 8 Inmunología del embarazo
- 9 Adaptación cardiovascular, respiratoria y renal de la madre al embarazo
- 10 Endocrinología de la gestación
- 11 Mama y fisiología de la lactancia
- 12 Alimentación materna
- 13 Fisiología cardiovascular fetal
- 14 Estados conductuales del feto: relación con la salud y el desarrollo fetales
- 15 Intercambio placentario de gases respiratorios y oxigenación fetal
- 16 Desarrollo de los pulmones fetales y surfactante
- 17 Práctica basada en la evidencia en medicina perinatal

Parte 2 Técnicas de imagen obstétricas

SECCION I

Fundamentos de los estudios de imagen fetal

- 18 Realización y documentación del estudio ecográfico anatómico fetal
- 19 Ecografía Doppler: aplicaciones fetales y maternas seleccionadas
- 20 Aplicaciones clínicas de la ecografía tridimensional en obstetricia
- 21 Función de la resonancia magnética en las pruebas de imagen obstétricas

SECCION II

Lesiones

- 22 Estudios de imagen del sistema nervioso central
- 23 Técnicas de imagen de cara y cuello
- 24 Técnicas de imagen en el tórax
- 25 Malformaciones cardíacas y arritmias fetales: detección, diagnóstico, abordaje y pronóstico
- 26 Técnicas de imagen abdominal
- 27 Técnicas de imagen urogenital
- 28 Técnicas de imagen del esqueleto
- 29 Técnicas de imagen de la placenta y del cordón umbilical
- 30 Técnicas de imagen del útero y los anejos
- 31 Técnicas de imagen en el primer trimestre

Parte 3 Trastornos fetales: diagnóstico y tratamiento

- 32 Diagnóstico prenatal de trastornos congénitos
- 33 Teratogenia y exposición al entorno
- 34 Evaluación de la salud fetal
- 35 Vigilancia fetal intraparto
- 36 Evaluación e inducción de la madurez pulmonar fetal
- 37 Tratamiento fetal invasivo
- 38 Enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido
- 39 Hidropesía no inmunitaria
- 40 Gestación múltiple: características clínicas y tratamiento

Parte 4 Trastornos en la superficie de contacto materno-fetal

- 41 Prevención y tratamiento del parto pretérmino
- 42 Rotura prematura de membranas

43 Aspectos clínicos del parto normal y anómalo

44 Aborto de repetición

45 Mortalidad prenatal

46 Placenta previa y acreta, vasa previa, hemorragia subcoriónica y desprendimiento placentario

47 Restricción del crecimiento intrauterino

48 Hipertensión gestacional

Parte 5 Complicaciones maternas

49 Seguridad del paciente y mejora de la calidad en obstetricia

50 Mortalidad materna

51 Infecciones maternas y fetales

52 Cardiopatías

53 Coagulopatías en el embarazo

54 Enfermedad tromboembólica durante la gestación

55 Anemia y gestación

56 Cáncer y embarazo

57 Trastornos renales

58 Enfermedades respiratorias durante la gestación

59 Diabetes en el embarazo

60 Obesidad en el embarazo

61 Enfermedad tiroidea y embarazo

62 Otros trastornos endocrinos del embarazo

63 Enfermedades digestivas en el embarazo

64 Enfermedades del hígado, del sistema biliar y del páncreas

65 Embarazo y enfermedades reumáticas

66 Trastornos neurológicos

67 Tratamiento de la depresión y las psicosis en la gestación y el puerperio

68 Consumo de drogas durante el embarazo

69 Piel y embarazo

70 Consideraciones sobre anestesia para embarazos complicados

71 Cuestiones sobre medicina intensiva en la paciente obstétrica en estado crítico

72 Embarazo como una ventana hacia la salud futura

Parte 6 Neonato

73 Morbilidad neonatal de origen prenatal y perinatal

Detección de las bases genéticas de la enfermedad

VARIACIÓN GENÉTICA

La secuencia genética completa de cada ser humano revela una cantidad significativa de variación genética. El conjunto de variaciones de un solo nucleótido y del número de copias de un individuo forma una base genética que influye en el aspecto de una persona y en cómo crece y responde fisiológicamente a los factores de estrés, como una enfermedad o un fármaco. Las opciones alélicas en cualquier locus genético determinado derivan de sustituciones de un solo nucleótido dentro de la secuencia de ADN. El muestreo de la población ha demostrado que, entre individuos sanos, la secuencia genética difiere en alrededor de 10 millones de sitios (de un total de 3.200 millones de pares de bases [pb] de ADN). Estas diferencias naturales se denominan polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Para que se clasifique como SNP, al menos el 1% de la población general debe tener dos o más versiones de la secuencia de nucleótidos. Los cambios en los nucleótidos que causan enfermedades son relativamente infrecuentes, por lo que el término *polimorfismo de un solo nucleótido* describe la *variación genética* de las personas sanas. Los fenotipos asociados a SNP específicos son relativamente intrascendentes, como los SNP en el gen de la tricohialina (*TCHH*) que dan lugar al cabello lacio en vez de rizado.¹ Por el contrario, los SNP en el gen de la isoenzima citocromo P-450 2D6 (*CYP2D6*) producen fenotipos con modificaciones drásticas de la tasa metabólica de los opioides o los antidepresivos, que alteran considerablemente los perfiles de efectos secundarios de los fármacos.^{2,3} Si se identifican los SNP, su localización y su impacto sobre la función de los genes, puede predecirse la salud futura del individuo, incluso aunque un SNP no cause directamente una enfermedad.

Además de la variación de la secuencia individual a través de los SNP, los estudios comparativos del genoma entre secuencias individuales han revelado una forma mucho más generalizada de variación genética denominada *variación del número de copias* (CNV).^{4,5} Estas son variantes estructurales compuestas por segmentos de ADN relativamente grandes (el tamaño varía de 1.000 a 500.000 pb o más) que pueden duplicarse o eliminarse en un locus genético determinado y afectar de manera acumulativa a 360 millones de nucleótidos, o a alrededor del 12% del genoma humano.⁶ Una CNV puede ser benigna (sin efecto conocido sobre el fenotipo) o patógena (efecto bien documentado sobre el fenotipo), y todavía no se conoce la importancia de una proporción significativa de las CNV identificadas (podrán cambiar a benignas o a patógenas según se consiga más información en el futuro).

Por lo tanto, mientras que los SNP introducen variaciones genéticas a nivel de sustituciones de bases individuales, las CNV

representan variaciones de la «dosis» de un segmento de ADN relativamente grande. El conjunto de SNP y CNV influye en la manera en que un individuo responde a un desafío, como un patógeno invasor o la exposición a los rayos ultravioleta del sol. Comprender la variación genética en forma de SNP y CNV y su influencia biológica puede revelar predisposición a la enfermedad, sensibilidad variable a las infecciones y respuestas diversas a la farmacoterapia.

PATOLOGÍA GENÉTICA

Las variaciones de secuencias de alta frecuencia en la población son parte de la base normal del genoma humano, y se cree que la mayoría no tienen consecuencias funcionales. Por el contrario, la patología genética evidente generalmente se origina debido a variaciones genéticas que alteran la expresión o la función normal de uno o más genes (tabla 2-1). La expresión y la función de los genes pueden alterarse por variantes génicas menos frecuentes en la parte codificante de un gen, aumentos o disminuciones en la dosis relativa de un segmento de ADN (CNV), cambios en la cantidad normal de un producto génico o cambios de la secuencia en las regiones reguladoras que impiden que la célula exprese normalmente el producto genético deseado. El término antiguo *mutación* se ha sustituido por *variante*, que puede ser benigna, probablemente benigna, de importancia desconocida, probablemente patógena o patógena.⁷ Las designaciones de variante patógena y probablemente patógena se reservan para los cambios en el código genético que producen una alteración de la función y tienen consecuencias clínicas, según varias fuentes de información complementarias, como informes de casos humanos coherentes, la identificación del tipo de variante y la verificación mediante estudios funcionales, modelos animales o ambos. Una variante puede implicar un cambio en una sola base del nucleótido o en un segmento más grande, en el que las bases se eliminan, se duplican o se insertan. Por ejemplo, en la anemia drepanocítica hay una variante asociada a la enfermedad identificada en el gen de la hemoglobina; como alternativa, en la fibrosis quística (FQ) se han descrito más de 1.000 variantes o alelos asociados a la enfermedad hasta la fecha en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (*CFTR*). Tanto la anemia drepanocítica como la FQ son ejemplos de trastornos de un solo gen (también llamados trastornos mendelianos) en los que todo el fenotipo de la enfermedad puede explicarse por las anomalías de la función de un solo gen. Otras enfermedades o síndromes humanos, como el autismo, tienen una base genética, pero la correlación genotipo-fenotipo es mucho más compleja y puede implicar múltiples genes, además de influencias del entorno.⁸

Las alteraciones genéticas más grandes, con riesgo de alteración o pérdida de múltiples genes y su función, se producen con

TABLA 2-1 Patologías genéticas

Trastorno	Edad de riesgo	Prevalencia del trastorno
Trisomías 21, 13 y 18	> 35 años	1/500 (0,2%)
Aneuploidías de cromosomas sexuales	Cualquiera	1/1.000 (0,1%)
Anomalías cromosómicas equilibradas	Cualquiera	1/500 (0,2%)
Anomalías cromosómicas patógenas (desequilibradas)	Cualquiera	1/10.000 (0,01%)
Trastornos mendelianos	Cualquiera	1/280 (0,4%)
Variantes <i>de novo</i>	Cualquiera	¿?
Microdeleciones/duplicaciones patógenas	Cualquiera	1/90 (1,2%)
INCIDENCIA FENOTÍPICA		
Anomalías estructurales/funcionales en los recién nacidos	1/33 (3%)	
Autismo	1/88 (1,2%)	
Prevalencia total de las patologías genéticas	1/10 (10%) (30 millones de personas en EE. UU.)	

Las patologías genéticas pueden originarse a partir de variaciones en un solo gen, en múltiples genes, en segmentos de cromosomas o en el número total de cromosomas de una célula.

mayor frecuencia durante la división celular por mitosis o meiosis. Pueden producirse diversas anomalías cromosómicas durante la alineación y la segregación cromosómicas (v. capítulo 1), lo que da lugar a roturas o reordenamientos de los cromosomas o a una distribución desigual de los cromosomas en las células hijas. Las roturas y los reordenamientos cromosómicos pueden estar equilibrados (fenotipo normal) o desequilibrados (producen anomalías

debido a la ganancia o pérdida de uno o más genes) genéticamente, o pueden alterar completamente un gen crítico en el sitio de rotura en el cromosoma, lo que produce la pérdida de productos génicos funcionalmente relevantes. La resolución molecular de un cariotipo regular (una técnica para contar el contenido cromosómico de una célula con el microscopio óptico) es superior a 5 megabases (Mb), lo que permite la detección de cambios del número de cromosomas y reordenamientos cromosómicos estructurales relativamente grandes. En la última década, los avances en las técnicas de citogenética molecular, como la hibridación comparativa de matrices (también denominada micromatrices cromosómicas), han mejorado la resolución para evaluar el contenido de ADN celular por debajo de 5 Mb, hasta 1 kilobase (kb), y han revelado una nueva clase de síndromes cromosómicos causados por microdeleciones y microduplicaciones. En estos síndromes intervienen dos o más genes contiguos (genes en localizaciones adyacentes en el cromosoma). En la **tabla 2-2** se enumeran algunos de los síndromes más frecuentes causados por microdeleciones y microduplicaciones. Los fenotipos de estos trastornos son el resultado de la ausencia (o la duplicación) de múltiples genes contiguos (adyacentes) dentro de la región afectada.

DIAGNÓSTICO PRECONCEPCIONAL Y PRENATAL DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

Este capítulo se centra en la revisión de las técnicas moleculares (basadas en el ADN) disponibles para detectar, identificar o diagnosticar las variantes genéticas asociadas a la enfermedad y las intrascendentes, específicamente en lo que se refiere a las necesidades de cribado y diagnóstico cuando se planifica el embarazo o durante el mismo. El alcance y la especificidad de la información resultante dependen de la fuente del material genético, así como de la plataforma de prueba empleada. En la **figura 2-1** se resumen las fuentes potenciales de material genético (ADN) para la evaluación (v. **fig. 2-1A**) y las evaluaciones genéti-

TABLA 2-2 Síndromes de microdelección o microduplicación

Localización	Trastornos genómicos asociados a deleciones	Trastornos genómicos asociados a duplicaciones	Tamaño (Mb)
1q21.1	Región del síndrome de trombocitopenia y aplasia radial (TAR) (OMIM 274000)	Desconocido	0,347-0,357
1q21.1	Microdelección 1q21.1 (OMIM 612474)	Microduplicación 1q21.1 (OMIM 612475)	1,19
2q13	Portador de nefronoptosis juvenil	Variación del número de copias benigna	0,15
3q29	Síndrome de microdelección 3q29 (OMIM 609425)	Síndrome de microduplicación 3q29 (OMIM 611936)	1,6
7q11.23	Síndrome de Williams-Beuren (SWB) (OMIM 194050)	Síndrome de duplicación del SWB (OMIM 609757)	1,5-1,8
15q11-q13	Síndrome de Angelman (OMIM 105830)/síndrome de Prader-Willi (OMIM 176270)	Síndrome de duplicación 15q11-q13 (OMIM 608636)	0,5 a ~6
15q13	Síndrome de deleción 15q11-q13 (CHRNA7) (OMIM 612001)	No está claro (CHRNA7) (OMIM 612001)	0,4 1,5-1,8
16p11.2	Síndrome de deleción 16p11.2 (OMIM 611913)	Síndrome de duplicación 16p11.2 (OMIM 611913)	0,593-0,706
16p12.2-p11.2	Síndrome de deleción 16p12.2-p11.2 (OMIM 613604)	Pathogenic-Genoglyphix Chromosome Aberration Database (GCAD) (OMIM 23196)	8,7
16p13.1	Microdelección 16p13.1 que predispone al autismo y/o al retraso mental	Microduplicación 16p13.1	1,3
17p11.2	Síndrome de Smith-Magenis (OMIM 182290)	Síndrome de Potocki-Lupski (OMIM 610883)	3,7
17p12	Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (HNPP) (OMIM 162500)	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo (1A CMT1A) (OMIM 118220)	1,4
17q11.2	Neurofibromatosis tipo I (OMIM 613675)	Síndrome de microduplicación de la región crítica de NF1	1,2-1,4
17q12	Síndrome de deleción 17q12 (OMIM 614527)	Síndrome de duplicación 17q12 (OMIM 614526)	1,5
17q23	Síndrome de deleción 17q23.1-q23.2 (OMIM 613355)	Síndrome de duplicación 17q23.1-q23.2 (OMIM 613618)	2,1
22q11.21	Síndrome de DiGeorge/síndrome velocardiofacial (OMIM 188400/192430)	Microduplicación 22q11.2 (OMIM 608363)	1,5-3
22q11.23	Microdelección distal 22q11.2 (OMIM 611867)	No está claro	~2,5

Los síndromes de microdelección o microduplicación están causados por un número de copias aberrante (ganancia o pérdida) de una región subcromosómica específica. El uso habitual de la hibridación genómica comparativa de matrices ha dado lugar a un rápido aumento de la identificación de variaciones del número de copias tanto benignas como asociadas a enfermedades.

cas disponibles para el cribado o el diagnóstico preconcepcional o prenatal (v. fig. 2-1B).

La evaluación del riesgo genético comienza con la evaluación de los progenitores biológicos. Los antecedentes familiares y los antecedentes obstétricos pueden revelar indicaciones para realizar pruebas dirigidas, como la secuenciación del ADN o el análisis bioquímico para los trastornos de un solo gen, o el cariotipado de los progenitores en el contexto de abortos espontáneos repetidos. Como alternativa, las indicaciones para realizar pruebas de cribado o de diagnóstico pueden comprender un aumento del riesgo de aneuploidía relacionado con la edad materna; el origen racial o étnico, con aumento de la frecuencia de portador de ciertas enfermedades, o simplemente cribado del riesgo poblacional. Además, es aceptable para cualquier paciente, independientemente del riesgo, elegir las pruebas prenatales de diagnóstico después del consentimiento informado. El diagnóstico prenatal puede permitir opciones de reproducción o intervenciones antes de que la enfermedad se detecte clínicamente en un niño. En algunos casos infrecuentes, el diagnóstico intrauterino puede dar la oportunidad de prevenir cambios irreversibles al principio del desarrollo.

Cribado de progenitores portadores

Ciertas poblaciones tienen una mayor frecuencia de variantes genéticas específicas e identificables asociadas a enfermedades. Esto puede deberse a que la población se haya mantenido relativamente aislada, porque muchos individuos de la población descienden de unos pocos parientes comunes que tienen una variante específica (efecto fundador), o porque el estado de portador tiene un efecto beneficioso sobre la supervivencia en un entorno determinado (el estado de portador de drepanocitosis otorga protección frente a la malaria). El cribado de portadores se refiere a las pruebas genéticas en individuos asintomáticos para determinar si tienen una o más de esas variantes genéticas. Tradicionalmente, el cribado de portadores se ha dirigido a poblaciones étnicas específicas que se sabe que tienen un mayor riesgo de trastornos concretos (cribado basado en el origen étnico). Sin embargo, a medida que aumenta la diversidad racial y étnica de la población, también ha aumentado la disponibilidad del cribado panétnico de un panel de trastornos que se ofrece a todas las personas, independientemente de su origen étnico. Los pacientes pueden someterse a un cribado de portadores genéticos antes de la concepción o durante el embarazo.⁹

El objetivo del cribado de portadores es proporcionar información que permita a las personas tomar decisiones informadas sobre la reproducción.¹⁰ En la tabla 2-3 se enumeran las pruebas de cribado de portadores étnicas o panétnicas que se recomiendan actualmente y que deben analizarse con las pacientes que están considerando quedarse embarazadas o que ya lo están, según el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).^{10,11} Se recomienda el cribado del estado de portador de la atrofia muscular vertebral (AMV) y de la FQ en todos los pacientes. Pueden hacerse más pruebas de cribado adaptadas a los antecedentes familiares o el origen étnico. Estas pruebas alcanzan el beneficio máximo cuando forman parte de un programa de cribado integral que incluye la educación del paciente, el asesoramiento genético, la comunicación de los resultados de la prueba a los pacientes en el momento oportuno y la disponibilidad de pruebas de diagnóstico invasivas cuando sea necesario.¹²

Cribado de portadores ampliado

Aunque el cribado de portadores basado en el origen étnico ha sido una práctica aceptada durante años, existen limitaciones en cuanto a la capacidad de este abordaje para maximizar la identificación de las parejas con mayor riesgo de tener un embarazo afectado por un tras-

torno mendeliano. Primero, es posible que los pacientes no conozcan con precisión su ascendencia étnica. En segundo lugar, aunque la frecuencia de portador de los trastornos de los paneles basados en el origen étnico sea individualmente elevada, estos trastornos solo son responsables de un pequeño porcentaje de trastornos mendelianos conocidos. Por ejemplo, el ACOG recomienda como mínimo un cribado panétnico para la AMV y la FQ, mientras que actualmente se conocen más de 3.000 genes que causan trastornos mendelianos. Tercero, las llamadas técnicas de secuenciación de nueva generación han permitido analizar cientos o miles de genes simultáneamente de una forma rentable. Estos avances tecnológicos han dado lugar a la disponibilidad generalizada del cribado de portadores ampliado, en el que un gran número de trastornos frecuentes y raros se criban de forma simultánea en la población general.

En el cribado de portadores ampliado se utiliza una prueba con sonda de inversión molecular múltiple, muy personalizada,¹³⁻¹⁵ para convertir el contenido de información de una variante genética en secuencias de etiquetas marcadas con fluorescencia.¹³ Este abordaje identifica tanto los alelos asociados a enfermedad como los naturales de cada variante. Hay disponibles pruebas de cribado para al menos 100 trastornos, y este número aumenta rápidamente.¹⁶ Debido a la gran cantidad de opciones de cribado disponibles, el ACOG ha proporcionado recomendaciones consensuadas para el diseño de paneles de cribado de portadores ampliado con el fin de mantener el enfoque en el objetivo final de proporcionar a los pacientes información significativa para guiar la planificación del embarazo. Los paneles de portadores ampliados solo deben incluir trastornos que cumplan varios de los siguientes criterios:¹¹

- Tener una frecuencia de portador de 1 de cada 100 o superior.
- Tener un fenotipo bien definido.
- Tener un efecto perjudicial sobre la calidad de vida.
- Producir alteraciones cognitivas o físicas.
- Requerir intervención quirúrgica o médica.
- Haber comenzado temprano en la vida.
- Poder diagnosticarse de forma prenatal.

Como en todas las pruebas de cribado, el objetivo del cribado de portadores ampliado es reducir el riesgo, no eliminarlo, porque no pueden identificarse todas las variantes de ningún trastorno. Un ejemplo frecuente de esto es la FQ, en la que un panel de variantes panétnicas negativo reduce el riesgo de que un paciente sea portador, pero no lo elimina debido al gran número total de variantes del gen. Además, las tasas de hallazgos positivos son elevadas en los paneles de cribado de portadores ampliado, y algunos hallazgos positivos no son concluyentes, porque todavía no se han descrito muchas variantes raras. Recientemente, Srinivasan et al. presentaron un panel de portador ampliado para más de 100 trastornos mendelianos, en el que se comprobaron múltiples variantes por alelo, y descubrieron que el 35% de las personas eran portadoras de al menos una variante, y la tasa de parejas portadoras fue del 0,6-0,8% aproximadamente.¹⁶ Aunque esta tasa de portador parece alta, hay que tener en cuenta que se sospecha que cada individuo es portador de una docena o más de variantes nocivas.

La extensión apropiada del cribado debe individualizarse para cada paciente, y hay que tener en cuenta tanto los riesgos genéticos identificados como los valores personales después del asesoramiento por un profesional cualificado. El consentimiento informado del paciente es necesario antes de ofrecer un cribado de portadores ampliado, y deben cumplirse las siguientes directrices del ACOG:^{11,17}

1. El cribado de portadores de cualquier tipo es voluntario, y es razonable aceptarlo o rechazarlo.
2. Los resultados de las pruebas genéticas son confidenciales y están protegidos en el seguro de salud y laboral por la Genetic Information Non-Discrimination Act de 2008.

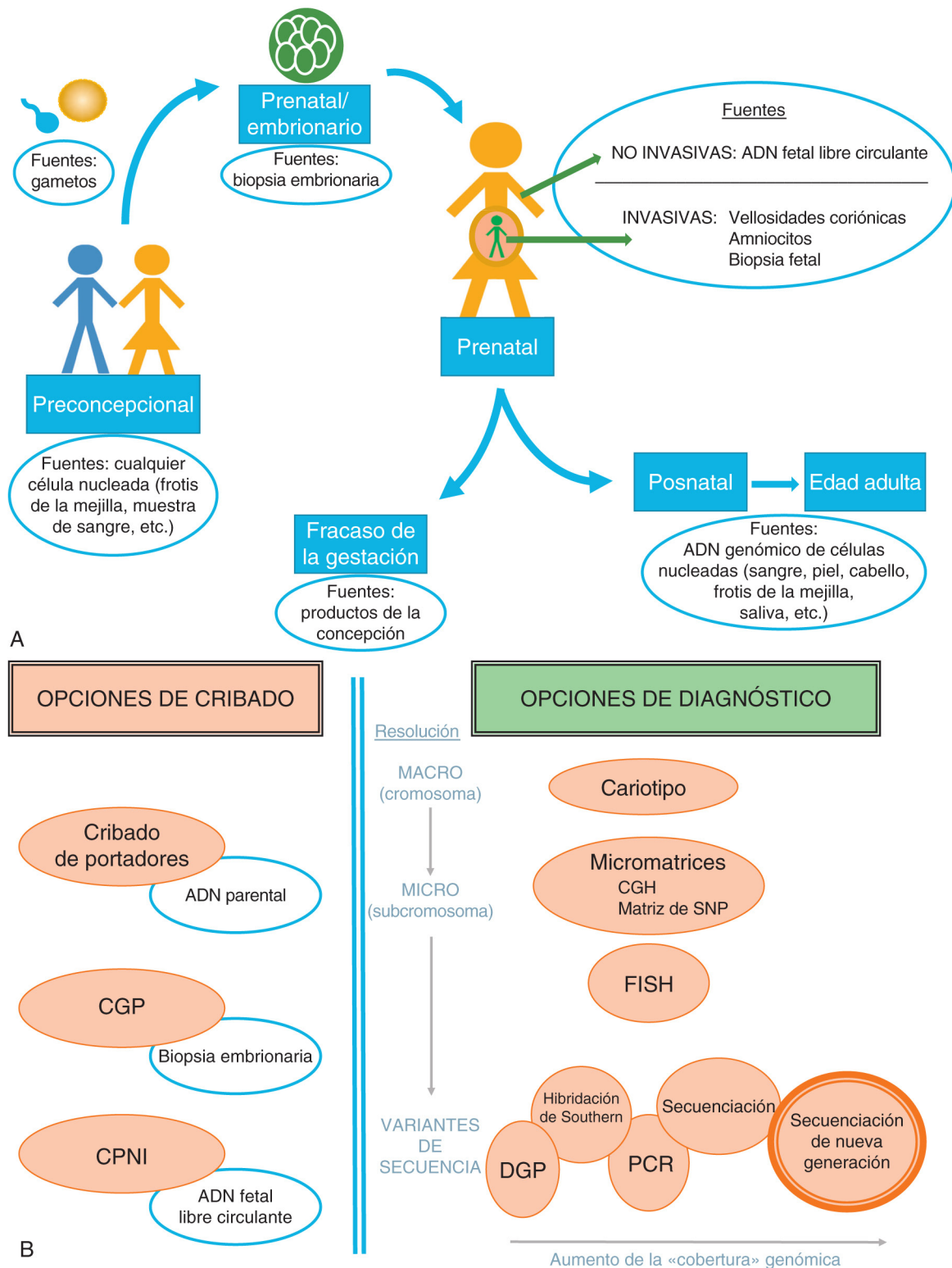


Figura 2-1 Esquema de las opciones de pruebas y de cribado genéticos moleculares preconceptuales y prenatales. (A) El ADN genómico es el sustrato esencial necesario para la evaluación del riesgo o para el diagnóstico de enfermedades con una base genética. Se muestran las opciones disponibles para las pruebas genéticas a lo largo del proceso reproductivo. (B) Resumen de las diversas técnicas genéticas moleculares en uso para la evaluación genética de la reproducción. Las técnicas de la parte izquierda del panel representan opciones de *cribado*, que identifican el nivel de riesgo de que un trastorno genético pueda afectar a un embarazo. Las técnicas de la parte derecha del panel están diseñadas para el *diagnóstico* de variantes genéticas que pueden estar asociadas a fenotipos clínicos. Las pruebas de diagnóstico requieren un sustrato de ADN genómico del embrión o del feto, y pueden usarse para validar los resultados positivos de una prueba de cribado. Todas las técnicas enumeradas se describen con detalle en este capítulo. *CGH*, hibridación genómica comparativa; *CGP*, cribado genético preimplantacional; *CPNI*, cribado prenatal no invasivo; *DGP*, diagnóstico genético preimplantacional; *FISH*, hibridación *in situ* fluorescente; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa; *SNP*, polimorfismo de un solo nucleótido.

TABLA
2-3

Trastornos recomendados por el ACOG para el cribado étnico o panétnico de portadores

Grupo	Trastorno genético	Frecuencia de portador	Prueba de cribado disponible	Tasa de detección (%)
TODAS LAS MUJERES que están considerando quedarse embarazadas o que ya lo están	Atrofia muscular vertebral	Caucásicas, 1:35 Hispanas, 1:117 Judías askenazíes, 1:41 Asiáticas, 1:53 Afroamericanas, 1:66	Variantes de ADN (el cribado de portador requiere PCR cuantitativa)	Caucásicas: 95% Hispanas: 91% Judías askenazíes: 90% Asiáticas: 93% Afroamericanas: 71%
	Fibrosis quística	Caucásicas, 1:25 Hispanas, 1:58 Judías askenazíes, 1:24 Asiáticas, 1:94 Afroamericanas, 1:61	Variantes de ADN (> 1.300 alelos asociados a enfermedad identificados) El cribado más frecuente es el panel de 23 variantes panétnicas	Caucásicas: 88% Hispanas: 72% Judías askenazíes: 94% Asiáticas: 49% Afroamericanas: 65%
	Hemoglobinopatía (incluye la drepanocitosis [HbS], la α -talasemia y la β -talasemia)	HbS Afroamericanas, 1:10 Frecuencia elevada también en el Mediterráneo, Oriente Medio, el sudeste asiático o las Indias occidentales α-talasemia Africanas, 1:3 Mediterráneo, 1:30 Sudeste asiático, Oriente Medio, 1:20 β-talasemia Afroamericanas, < 1:8 Asiáticas, 1:20 Mediterráneo, 1:7	HC con índices eritrocíticos a todas las mujeres Electroforesis de hemoglobina si hay riesgo debido al origen étnico o si los índices eritrocíticos son anómalos	
Antecedentes familiares de trastornos relacionados con cromosoma X frágil o discapacidad intelectual que indica síndrome del cromosoma X frágil	Síndrome del cromosoma X frágil (los trastornos relacionados comprenden la insuficiencia ovárica prematura y el síndrome de temblor y ataxia asociados a cromosoma X frágil)	1:259 en la población general	Análisis molecular basado en ADN (hibridación de Southern y PCR) para la repetición del triplete	
Judíos askenazíes (descendientes de Europa del Este y central; deben incluirse los judíos de ascendencia desconocida)	Enfermedad de Tay-Sachs (Nota: También se recomienda el cribado si el paciente es de ascendencia francocanadiense o cajún) Enfermedad de Canavan Disautonomía familiar Otros trastornos autosómicos recesivos de los que debe considerarse el cribado en pacientes de ascendencia judía askenazí	Judíos askenazíes, 1:30 Francocanadienses, cajunes, 1:30 a 1:50 Grupos no judíos, 1:300 1:41 1:31 1:89 1:100 1:90 1:127 1:15 1:52 1:71 1:92 1:81 1:95 (tipo III)	Bioquímica: concentración de hexosaminidasa A Variantes de ADN Variantes de ADN Variantes de ADN Variantes de ADN Variantes de ADN Variantes de ADN Variantes de ADN Variantes de ADN Variantes de ADN	98% 97% 99% 99% 95-97% 95% 95% 95% 95% 95% 95%

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; HC, hemograma completo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

3. Los trastornos incluidos en los paneles de cribado de portadores ampliado varían en cuanto a la gravedad. Muchos se asocian a resultados adversos importantes, como alteraciones cognitivas, disminución de la esperanza de vida y necesidad de intervenciones médicas o quirúrgicas.
4. Para evaluar el riesgo del embarazo es necesario saber quiénes son los padres. Si el padre biológico no está disponible para el cribado de portadores, no es posible realizar una evaluación precisa del riesgo de trastornos recesivos.
5. Un cribado negativo reduce, pero no elimina, el riesgo para la descendencia.
6. Puesto que el cribado de portadores ampliado comprende un gran número de trastornos, es frecuente identificar portadores de uno o más trastornos. En la mayoría de los casos, ser portador de un trastorno autosómico recesivo no tiene consecuencias clínicas para el portador individual. Si se identifica que ambos miembros de la pareja son portadores de un trastorno autosómico recesivo diferente, es poco probable que la descendencia se vea afectada.
7. En algunos casos, un individuo puede enterarse de que tiene dos variantes patógenas de un trastorno (homocigótica o heterocigótica compuesta) y así descubrir que tiene un trastorno autosómico recesivo que podría afectar a su salud. Algunos paneles de cribado ampliados detectan trastornos seleccionados autosómicos dominantes y ligados al cromosoma X, y, de la misma forma, una persona puede enterarse de que padece uno de estos trastornos que puede afectar a su salud. En estas circunstancias, está indicado derivar al paciente a un especialista adecuado para el tratamiento médico y para el asesoramiento genético con el fin de revisar los patrones de herencia, los riesgos de recidiva y las características clínicas.
8. Es importante que los progenitores entiendan que más del 30% de los trastornos genéticos son el resultado de variantes genéticas *de novo*. Las variantes *de novo* se originan en la línea germinal o debido a un error en la división celular somática. Por tanto, estas variantes no se detectan en los cribados de portadores parentales.
9. Las pruebas genéticas prenatales para la descendencia de progenitores portadores positivos no están disponibles para todos los genes que se ofrecen en los paneles de cribado de portadores ampliado. Por lo tanto, es necesario realizar una investigación cuidadosa sobre qué laboratorio puede realizar pruebas prenatales de un trastorno determinado antes de realizar la biopsia de vellosidades coriónicas (BVC) o la amniocentesis.

Pruebas y cribado genéticos fetales

El ACOG y la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) recomiendan que se asesore a todas las mujeres embarazadas, tan pronto como sea posible durante la atención prenatal, sobre las opciones para realizar una evaluación genética prenatal que consista en la detección de aneuploidías o pruebas de diagnóstico. Esta recomendación no depende de la edad materna ni de otros factores de riesgo.⁹ Es más, las mismas sociedades profesionales, además del American College of Radiology, recomiendan la ecografía prenatal por múltiples razones, como la determinación precisa de la edad gestacional, el número de fetos, la actividad cardíaca, la localización de la placenta y el diagnóstico de anomalías fetales mayores.¹⁸ La identificación de anomalías estructurales fetales o de marcadores ecográficos menores durante la ecografía aumenta la probabilidad de aneuploidía, microdeleciones del ADN u otros síndromes genéticos.¹⁹ Deben ofrecerse pruebas genéticas prenatales para evaluar más a fondo los hallazgos anómalos de la ecografía prenatal.

En el capítulo 32 se ofrece un análisis exhaustivo de las modalidades de cribado y de las indicaciones del cribado o de las pruebas durante el embarazo. Aquí nos centramos en las técnicas genéticas moleculares, que son técnicas de laboratorio para evaluar la variación de la secuencia del ADN en un embrión o un feto. Se analizan los beneficios y las limitaciones de los diversos tipos de evaluaciones genéticas para cada técnica. Los beneficios generales de las pruebas genéticas son la identificación de trastornos para los cuales el tratamiento intrauterino puede ser beneficioso, la optimización de los resultados neonatales mediante la planificación adecuada del personal y la ubicación durante el parto, la preparación de la familia para el cuidado de un niño con un trastorno genético, la opción de la interrupción del embarazo y proporcionar tranquilidad cuando los resultados son normales.

Fuentes de material genético parental

El ADN genómico es relativamente estable, por lo que puede obtenerse de cualquier célula que tenga núcleo, incluso aunque las células ya no sean viables. Las muestras para realizar pruebas moleculares pueden incluir linfocitos sanguíneos, raspados de piel, cabello, células de la mejilla o saliva, semen, orina y bloques de tejido en parafina. A nivel de genes individuales, las pruebas específicas de la enfermedad para familias que portan variantes genéticas conocidas pueden realizarse utilizando la amplificación con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) estándar y los métodos de secuenciación del ADN de Sanger (v. «Técnicas de hibridación: hibridación de Southern y reacción en cadena de la polimerasa», más adelante). En la página web del Genetic Testing Registry (www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr) se ofrece una lista actualizada de los trastornos genéticos relativamente frecuentes para los que hay disponibles pruebas de diagnóstico prenatal basadas en el ADN.

Fuentes de material genético fetal

BIOPSIA EMBRIONARIA

Los avances de las técnicas de fecundación *in vitro* han permitido la optimización de métodos para extraer o hacer biopsias de un pequeño número de células de un embrión fecundado *in vitro* para la evaluación genética preimplantacional. Las técnicas disponibles para obtener células antes de la implantación comprenden la biopsia del cuerpo polar de los ovocitos prefecundados, la biopsia de una o dos células (denominadas *blastómeros*) del embrión en estadio de división temprano de 6-8 células el día 3 o de 5-12 células del trofoblasto del blastocisto de 5 a 7 días.²⁰ En todos los casos, parece que la extracción de las células no causa ningún daño celular, el embrión sigue desarrollándose y no aumenta el riesgo de anomalías congénitas.²¹

ABORDAJE NO INVASIVO: ADN FETAL LIBRE EN LA CIRCULACIÓN MATERNA

Los primeros intentos de cribado prenatal genético no invasivo se centraron en el aislamiento de células fetales *intactas* dentro de la circulación materna. Hasta la fecha, esta tecnología ha demostrado ser inadecuada para su aplicación clínica debido a múltiples obstáculos tecnológicos, como el número limitado de células fetales, la recuperación poco fiable de las células fetales y la prueba de que estas células persisten mucho después del embarazo, lo que complica la especificidad en el contexto de embarazos posteriores.²²

Por el contrario, la identificación de pequeños fragmentos de ADN libre circulante derivado del feto (< 200 pb) en el plasma materno ha tenido mucho éxito. En 1997, el Dr. Dennis Lo et al. publicaron el primer informe de secuencias del cromosoma Y libres circulantes derivadas del feto en el plasma de mujeres embarazadas portadoras de

fetos de sexo masculino.²³ En los trabajos posteriores se ha establecido que aproximadamente del 5 al 20% del ADN libre circulante que hay en el plasma materno procede del feto (derivado del trofoblasto) y proporciona 25 veces más ADN fetal presente en el plasma de una mujer embarazada de lo que podría extraerse de las células fetales circulantes intactas.²⁴ La secuenciación masiva paralela del ADN libre circulante derivado del plasma materno ha dado lugar al desarrollo de algoritmos para determinar la ploidía (recuento de cromosomas) fetal en el cribado prenatal no invasivo (v. más adelante).

El ADN fetal circulante es predominantemente un producto de la apoptosis placentaria.²⁵⁻²⁷ Este ADN libre circulante consta de pequeños fragmentos (de menos de 200 pb), experimenta un recambio rápido y puede aparecer en cuerpos apoptóticos o en nucleosomas.²⁸ Las secuencias de genes *SRY* fetales están presentes en la circulación ya a los 18 días después de la transferencia embrionaria, antes de la circulación fetoplacentaria definitiva, que no se establece hasta 28 días después de la concepción.²⁹ El ADN fetal se libera continuamente a la circulación materna, con una vida media estimada de 16 min a término. Las concentraciones aumentan hasta aproximadamente las 10 semanas de gestación, permanecen estables entre las semanas 10 y 21, y después siguen aumentando hasta el tercer trimestre.³⁰ Las concentraciones de ADN fetal son indetectables aproximadamente 2 h después del nacimiento.³¹

PRUEBAS GENÉTICAS PRENATALES INVASIVAS

Para el objetivo del diagnóstico prenatal (no del cribado), las pruebas genéticas que más se utilizan son la BVC y la amniocentesis para obtener muestras celulares de la placenta y del feto, respectivamente, para el análisis citogenético y las pruebas de genética molecular (v. también capítulo 32 para un análisis completo de las indicaciones y las técnicas). El ACOG recomienda ofrecer pruebas invasivas y de cribado bioquímicas y/o ecográficas a todas las mujeres, independientemente de la edad o el riesgo.³² Para tomar la decisión de realizar pruebas invasivas hay que tener en cuenta el nivel de riesgo de que el feto se vea afectado, el nivel de riesgo asociado a la intervención y la repercusión que tendría para la paciente tener un hijo afectado.

Cabe destacar que los riesgos relacionados con las pruebas invasivas pueden ser mucho menores de lo que se ha estimado desde la disponibilidad de las pruebas invasivas en la década de los setenta. Los resultados de un metaanálisis, que incluyó solo estudios contemporáneos de gran tamaño (publicados después del año 2000, en los que se informaba de más de 1.000 intervenciones en total), no demostraron diferencias significativas en el riesgo de aborto espontáneo antes de las 24 semanas de gestación para las mujeres que se sometieron a amniocentesis o a BVC en comparación con las que no se realizaron pruebas invasivas.³³ El riesgo de aborto espontáneo relacionado con la intervención para la amniocentesis fue del 0,1%, y para la BVC fue del 0,2%. No obstante, las tasas de realización de estas intervenciones invasivas están disminuyendo significativamente a medida que se dispone de pruebas de cribado no invasivas con tasas de detección más altas y tasas de falsos positivos más bajas (v. «Cribado prenatal no invasivo», más adelante). Por lo tanto, en los próximos años será más difícil para los profesionales tener las capacidades adecuadas para realizar estas técnicas invasivas. Es importante observar que el rango de anomalías que pueden detectarse es mucho mayor con las pruebas invasivas que con cualquier prueba de cribado no invasiva disponible.

Ontogenia de muestras fetales: orígenes del mosaicismo

Para comprender las implicaciones clínicas de un contenido cromosómico anómalo en algunas o todas las células obtenidas por muestreo prenatal (BVC o amniocentesis), es importante revisar los diferentes orígenes celulares y el desarrollo temprano del feto

y la placenta (fig. 2-2).³⁴ El mosaicismo cromosómico se refiere a la presencia de dos o más líneas celulares con *cariotipos diferentes* en una única muestra. En el desarrollo, el mosaicismo se hace generalizado (presente en todo el organismo) o limitado a un compartimento específico (placenta, feto, sistema orgánico fetal específico), dependiendo de si la segregación cromosómica inadecuada se produce en la meiosis, la mitosis poscigótica temprana o la mitosis poscigótica tardía (v. también capítulo 1 para una revisión de los mecanismos de la segregación cromosómica). La aneuploidía que se encuentra con más frecuencia en las pruebas de diagnóstico prenatales es la trisomía. Obsérvese que, si la trisomía se origina en el cigoto, el organismo se convierte en mosaico mediante el *rescate de la trisomía*, o la eliminación de la copia cromosómica extra. En términos generales, cuanto antes se desarrolle un acontecimiento de segregación cromosómica anómala, como la ausencia de disyunción o el rescate de la trisomía, más extendido estará el mosaicismo en el organismo diferenciado (es decir, es más probable que afecte tanto al corion/la placenta como al feto). Los acontecimientos de segregación cromosómica tardíos es más probable que se limiten a tipos celulares específicos, dando lugar a hallazgos clínicos como el mosaicismo limitado a la placenta, que da lugar a cariotipos discordantes que se encuentran en la BVC frente a la amniocentesis. Al comprender el origen del desarrollo de las células biopsiadas a través de la BVC, la amniocentesis o el cariotipado posnatal, el médico puede utilizar métodos de prueba apropiados para distinguir el mosaicismo placentario del mosaicismo generalizado.

Consideraciones analíticas para la amniocentesis

Las células del líquido amniótico derivan del ectodermo extraembrionario, y comprenden células de la piel fetal, las vías respiratorias, las vías urinarias, el tubo digestivo y el amnios. El líquido amniótico puede analizarse después de la semana 16 de gestación directamente mediante extracción de ADN de los amniocitos con métodos basados en hibridación de análisis de ADN, como micromatrices o PCR. Como alternativa o de forma paralela, los amniocitos pueden cultivarse para el análisis cromosómico mediante métodos basados en la citología, como el cariotipado. Los métodos citológicos requieren que las células proliferen en un cultivo tisular. Después de 3-7 días de crecimiento hay presentes suficientes mitosis para la tinción y el análisis del cariotipo. Las células cultivadas en matraces se recogen y se analizan juntas. Las cultivadas en cubreobjetos se analizan *in situ* como colonias individuales.^{35,36} El cultivo de amniocitos es bastante fiable, y el fracaso es inferior al 1% de los casos.³⁷ Cabe destacar que el análisis basado en hibridación (micromatrices, PCR) también puede realizarse en el ADN de los amniocitos cultivados, y se realiza habitualmente para confirmar cualquier resultado del análisis directo.

Amniocentesis: resultados de mosaico

El mosaicismo cromosómico se produce aproximadamente en el 0,1-0,3% de las amniocentesis. La etiología más habitual es el seudomosaicismo,³⁸ en el que la anomalía solo es evidente en uno de los matraces o se limita a una sola colonia del cubreobjetos. En este caso, las células con anomalías se han originado *in vitro*, no están presentes en el feto y no tienen importancia clínica. Incluso la observación de múltiples líneas celulares en más de un cubreobjetos o en más de un matraz en una muestra no significa necesariamente que el feto sea mosaico, ya que los resultados se confirman solo en el 70% de los casos, mediante la repetición del cariotipado tras el nacimiento o cuando termina el embarazo.³⁹ Algunos resultados de mosaico (p. ej., trisomía 20) se producen en el líquido amniótico con relativa frecuencia, pero no suelen confirmarse en el feto.⁴⁰

El mosaicismo fetal verdadero es poco frecuente y se produce en el 0,25% de las amniocentesis, pero puede ser clínicamente importante,

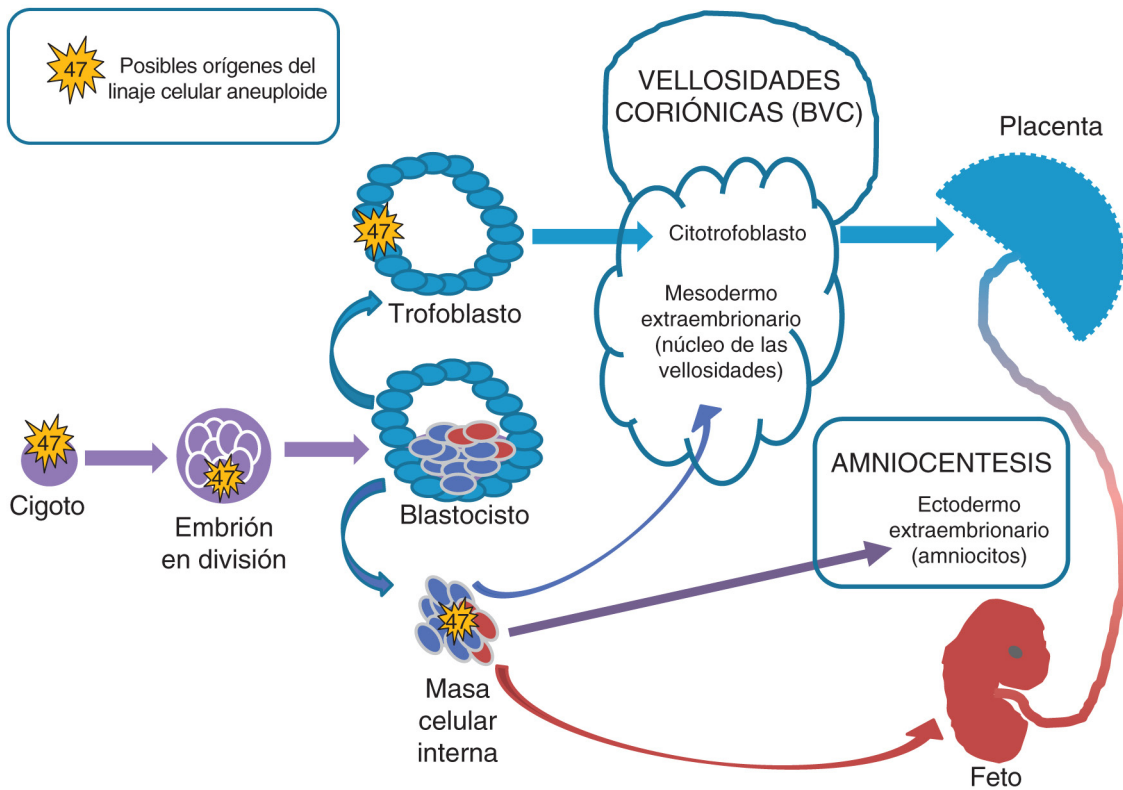


Figura 2-2 Ontogenia de tejidos fetales y placentarios para pruebas prenatales: orígenes del mosaicismo. Pueden producirse discrepancias en el cariotipo entre la placenta y el feto debido a que las células que contribuyen a las vellosidades coriónicas se diferencian por separado y de forma distinta de las que forman el embrión al principio del desarrollo. La diferenciación del linaje que se produce en la fase de blastocisto da lugar a la línea celular del trofoblasto y a la masa celular interna. El trofoblasto se convierte en el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto de la placenta en desarrollo. Los subconjuntos de células de la masa celular interna se convierten en el mesodermo extraembrionario (que constituye el núcleo de las vellosidades coriónicas), el ectodermo extraembrionario y el feto propiamente dicho. El mosaicismo puede producirse debido a la ausencia de disyunción meiótica con el posterior rescate de la trisomía o como resultado de una ausencia de disyunción mitótica poscigótica. Para entender los orígenes del desarrollo de las poblaciones celulares muestreadas en cada técnica, es fundamental conocer las implicaciones de las anomalías del análisis del cariotipo que se encuentran en la biopsia de vellosidades coriónicas (BVC) o en la amniocentesis.

TABLA 2-4 Trastornos de impronta genómica asociados a disomía uniparental (UPD)			
Cromosoma	UPD	Síndrome	OMIM ^a
6	UPD(6)pat	Diabetes neonatal transitoria	#601410
7	UPD(7)mat	Síndrome de Silver-Russell	#180860
11	UPD(11)pat	Síndrome de Beckwith-Wiedemann	#130650
11	UPD(11)mat	Síndrome de Silver-Russell	#180860
14	UPD(14)pat	Síndrome de Kagami-Ogata (disomía uniparental paterna, cromosoma 14)	#608149
14	UPD(14)mat	Síndrome de Temple	#616222
15	UPD(15)pat	Síndrome de Angelman	#105830
15	UPD(15)mat	Síndrome de Prader-Willi	#176270
20	UPD(20)pat	Seudohipoparatiroidismo tipo Ib	#603233

^aEn la página web OMIM, # indica «descripción de fenotipo, base molecular conocida». mat, materno; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; pat, paterno.

porque puede producir anomalías fenotípicas o del desarrollo.³⁸ Se produce con más frecuencia por la ausencia de disyunción poscigótica,³⁸ pero también puede estar causado por errores de la meiosis con rescate de la trisomía. Una consideración importante para cualquier resultado de mosaico prenatal es investigar la posibilidad de disomía uniparental (UPD) entre células euploides o la presencia de dos cromosomas homólogos derivados del mismo progenitor. Si el mecanismo de mosaicismo es el rescate de la trisomía, teóricamente un tercio de las veces la línea celular diploide resultante tendrá UPD.⁴¹ Las consecuencias clínicas de la UPD dependen del cromosoma afectado, y comprenden pérdida de la heterocigosidad e impronta genómica. La pérdida de heterocigosidad puede dar lugar a la expresión de una variante hereditaria de forma recesiva cuando solo un progenitor

es portador. La impronta genómica es un fenómeno epigenético en el que ciertos genes se modifican durante la gametogenia o antes de la fecundación, de forma que actúan de manera diferente en función de la herencia materna o paterna. La herencia uniparental de genes improntados produce síndromes clínicos importantes, como el síndrome de Prader-Willi causado por UPD materna del cromosoma 15 y, a la inversa, el síndrome de Angelman causado por UPD paterna del cromosoma 15. En la tabla 2-4 se enumeran los trastornos de impronta conocidos observados en el contexto de la UPD.

En muchos casos, la cuestión de si el mosaicismo del líquido amniótico afecta al feto puede resolverse mediante el cariotipado de linfocitos fetales obtenidos mediante toma de muestras percutánea de sangre umbilical o cordocentesis.⁴² Sin embargo, este abordaje no es válido en

todos los casos, ya que la línea celular con mosaico puede afectar a otros tejidos fetales y no al compartimento hematopoyético y, por lo tanto, no está presente en la muestra de sangre fetal.⁴⁰ Algunos cromosomas, como el 22, son notorios por su exclusión de la sangre fetal y pueden ser necesarias pruebas de otros tejidos fetales, como la piel o una biopsia posnatal.⁴³

La evaluación de los resultados de mosaicismo debe incluir una ecografía detallada para excluir las anomalías estructurales. Por lo general, si tanto la ecografía como la cordocentesis son normales los progenitores pueden estar tranquilos, porque en la mayoría de los casos el feto no está afectado.⁴² Sin embargo, sigue existiendo una pequeña posibilidad de afectación fetal, porque nunca puede excluirse de forma absoluta la presencia de una anomalía importante en la línea celular, pero clínicamente indetectable. Generalmente, se realizan ecografías de seguimiento debido a la mayor probabilidad de retraso (o restricción) del crecimiento intrauterino asociada a algunos resultados de mosaico. Debido a la complejidad de la interpretación de los resultados del líquido amniótico con mosaico, por lo general se recomienda la consulta con un laboratorio de citogenética y un genetista clínico o un asesor genético.

Consideraciones analíticas para la biopsia de vellosidades coriónicas

Las vellosidades coriónicas tienen tres componentes principales: una capa externa de sincitiotrofoblasto hormonalmente activo e invasivo, una capa media de citotrofoblasto del que derivan las células del sincitiotrofoblasto, y un núcleo mesodérmico interno que contiene capilares sanguíneos y estroma mesenquimatoso. Los citotrofoblastos y los sincitiotrofoblastos derivan de la capa de trofoblastos, que se diferencia en la fase de blastocisto. El núcleo de las vellosidades deriva del mesodermo extraembrionario de la masa celular interna (v. fig. 2-2).

La muestra promedio de una BVC contiene de 15 a 30 mg de material de las vellosidades. Las vellosidades recogidas en la jeringa se transfieren de forma cuidadosa y aséptica para su inspección y disección bajo el microscopio para eliminar la decidua adherida. Las vellosidades se exponen a la tripsina para que se digieran y se separen los citotrofoblastos del núcleo mesodérmico subyacente. Como en la amniocentesis, el ADN puede extraerse de ambos tipos de células de las vellosidades para su análisis directo (sin la necesidad de cultivo) mediante métodos de hibridación, como las micromatrices o la PCR. Una ventaja notable de las vellosidades coriónicas sobre los amniocitos es que el citotrofoblasto tiene un índice mitótico superior, con muchas mitosis espontáneas disponibles para el análisis cromosómico inmediato basado en la citología. Esta preparación cromosómica directa puede dar resultados preliminares del cariotipo a las 2-3 h.^{44,45} Sin embargo, la mayoría de los laboratorios utilizan ahora un cultivo a corto plazo para mejorar la calidad del cariotipo y tener los resultados a los 2-4 días. Generalmente, los resultados del análisis directo se confirman con pruebas basadas en el cultivo a largo plazo. Las vellosidades restantes se colocan en un cultivo tisular para permitir la proliferación de los citotrofoblastos, así como de las células mesenquimatosas del núcleo mesodérmico. Las células mesenquimatosas cultivadas suelen estar listas para la recolección y el análisis cromosómico basado en la citología en el plazo de 1 semana.⁴⁶ Como en el cultivo de amniocitos, el ADN puede extraerse de los citotrofoblastos cultivados o de las células mesenquimatosas de las vellosidades, lo que permite la aplicación posterior del análisis de ADN basado en hibridación (micromatrices, PCR).

El método directo de análisis de muestras tiene la ventaja de que proporciona un resultado rápido y evita los artefactos del cultivo, como la aneuploidía inducida por el cultivo y la proliferación de células de ciertos genotipos que pueden tener ventaja de crecimiento en el cultivo. El análisis celular directo también minimiza la probabilidad de contaminación por células maternas, porque la decidua materna

tiene un índice mitótico bajo. Sin embargo, los cultivos tisulares a largo plazo son mejores para generar una gran cantidad de material si se recogió una muestra tisular pequeña. Además, las grandes series en las que se comparan los resultados de los métodos de cultivo directo y a largo plazo del cariotipado fetal han demostrado una mayor tasa de diagnósticos imprecisos con el método directo que con el método de cultivo a largo plazo.^{47,48} Se estima que la tasa de falsos positivos con el método directo es de 1 de cada 125, en comparación con 1 de cada 350 para el método de cultivo a largo plazo, y la tasa de falsos negativos se estima que es de 1 de cada 1.000 para el método directo, en comparación con menos de 1 de cada 5.000 para el método de cultivo. Debido a esta tasa baja de falsos negativos en general, si el cultivo a largo plazo fracasa, el resultado de una preparación directa normal sin mosaicismo puede considerarse concluyente, aunque se han registrado casos infrecuentes de tasas de falsos negativos para las trisomías 21 y 18.^{49,50} Lo ideal es que se utilicen tanto el método directo como el cultivo para maximizar la precisión diagnóstica, porque cada uno evalúa fuentes de tejido ligeramente diferentes, es decir, citotrofoblastos en el método directo y células mesenquimatosas después de un cultivo a largo plazo. Si realizar ambos métodos de análisis no es factible o no es rentable, es más probable que el método de cultivo a largo plazo represente con precisión el cariotipo fetal.

La mayoría de los diagnósticos bioquímicos que pueden hacerse a partir del líquido amniótico o de amniocitos cultivados también pueden realizarse a partir de vellosidades coriónicas.⁵¹ En muchos casos, los resultados están disponibles de forma más rápida y eficaz cuando se utilizan vellosidades en vez de amniocitos, porque hay presente suficiente enzima para permitir el análisis directo, en vez de necesitarse productos del cultivo tisular. Sin embargo, para ciertos diagnósticos bioquímicos infrecuentes como la leucodistrofia metacromática, las vellosidades no son una fuente apropiada o fiable.⁵¹ La enzima afectada en la leucodistrofia metacromática, la arilsulfatasa A, se expresa en concentraciones muy bajas en las vellosidades coriónicas, incluso en los individuos no afectados. Para asegurar que sea posible realizar las pruebas adecuadas para un diagnóstico específico o un trastorno, se debe consultar al laboratorio antes de realizar la BVC.

Biopsia de vellosidades coriónicas: contaminación materna y mosaicismo

La evaluación genética de las vellosidades coriónicas proporciona un alto grado de éxito y precisión, en particular con respecto al diagnóstico de las trisomías frecuentes.⁵² El US Collaborative Study reveló una tasa del 99,7% de éxito del diagnóstico citogenético, y solo el 1,1% de los pacientes necesitaron una segunda prueba diagnóstica, como la amniocentesis o el análisis de sangre fetal, para interpretar mejor los resultados.⁵² En la mayoría de los casos, la prueba adicional se necesitó para definir la importancia clínica del mosaico u otros resultados ambiguos (76%), aunque los fallos del laboratorio (21%) y la contaminación con células maternas (3%) también necesitaron pruebas de seguimiento.

Generalmente, las muestras de vellosidades coriónicas contienen una mezcla de vellosidades placentarias y decidua derivada de la madre. Aunque las muestras se lavan en profundidad y se inspeccionan bajo un microscopio después de su obtención, algunas células maternas pueden permanecer y crecer en el cultivo. Debido a ello, pueden identificarse dos líneas celulares, una fetal y otra materna. En otros casos, la línea celular materna puede proliferar completamente en el cultivo, lo que da lugar a errores de diagnóstico, como una determinación incorrecta del sexo⁵³⁻⁵⁵ y diagnósticos potencialmente falsos negativos. Por este motivo, debe proporcionarse una muestra de sangre materna junto con la muestra de vellosidades coriónicas para que, si está indicado, el nivel de contaminación con células maternas pueda cuantificarse mediante marcadores microsatélite informativos de genotipado en las muestras de vellosidades coriónicas y maternas.⁵⁶

Generalmente, se cree que las preparaciones directas de vellosidades coriónicas previenen la contaminación con células maternas,^{44,53} mientras que los cultivos a largo plazo tienen una tasa que varía del 1,8 al 4%.⁵⁴ La contaminación con células maternas es mucho menos probable en los laboratorios citogenéticos que procesan un gran número de muestras prenatales y cuentan con técnicos con experiencia que pueden separar las dos poblaciones celulares. Curiosamente, por razones que todavía se desconocen, la contaminación con células maternas se produce con más frecuencia en muestras obtenidas por vía transcervical que en las obtenidas por vía transabdominal.⁵⁴

La segunda fuente principal de errores de diagnóstico potenciales asociados a la BVC es el mosaicismo limitado a la placenta. Debido a la disparidad de la ontogenia o al origen evolutivo de las células fetales y coriónicas, el tejido de las vellosidades coriónicas no siempre refleja el genotipo fetal (v. fig. 2-2). Existen dos mecanismos básicos por los que una línea celular aneuploide puede limitarse a la placenta. La primera es un rescate temprano de la trisomía en el embrión en la fase de división, en el que la línea celular aneuploide se aísla en el trofoblasto, mientras que la línea celular euploide («rescatada») se aísla en la masa celular interna. El otro mecanismo potencial es un error mitótico en la fase de división tardía o blastocisto que se aísla en el trofoblasto o en la porción de la masa celular interna que da lugar al mesodermo extraembrionario.³⁴ Por lo tanto, los resultados de aneuploidía en mosaico en la BVC deben interpretarse con precaución, y es necesario realizar pruebas de seguimiento para determinar la extensión completa de las células que comparten el complemento cromosómico anómalo.

Aunque al principio existía la duda de si este fenómeno de mosaicismo limitado a la placenta podría invalidar la BVC como herramienta de diagnóstico prenatal, en los estudios posteriores han aumentado los conocimientos sobre la biología de las vellosidades, de forma que ahora es posible la interpretación clínica precisa. Estos conocimientos también han revelado nueva información sobre la etiología del aborto espontáneo, se ha descubierto una nueva causa del retraso del crecimiento intrauterino y se ha aclarado el mecanismo básico de la UPD.^{41,57-59} Es importante destacar que un diagnóstico por BVC de mosaicismo limitado a la placenta para la trisomía 15 puede ser la clave inicial de que existe una UPD que podría dar lugar a un niño afectado.^{60,61} Por tanto, todos los casos en los que se diagnostica trisomía 15 (ya sea completa o en mosaico) en la placenta deben evaluarse para detectar la UPD mediante análisis del líquido amniótico. Además del cromosoma 15, los cromosomas 6, 7, 11, 14 y 20 contienen regiones improntadas conocidas y requieren un seguimiento similar (v. tabla 2-4).^{34,62}

El mosaicismo limitado a la placenta (no asociado a la UPD) puede alterar la función placentaria y causar retraso del crecimiento intrauterino o muerte perinatal.^{57,59,63-67} Generalmente, este efecto aneuploide sobre la función placentaria se limita a cromosomas específicos. Por ejemplo, el mosaicismo limitado a la placenta para el cromosoma 16 da lugar a un retraso del crecimiento intrauterino grave, prematuridad o muerte perinatal, y menos del 30% de los embarazos dan lugar a lactantes normales, a término, que se corresponden con la edad gestacional.^{64,68-71} El mosaicismo limitado a la placenta que afecta a los cromosomas 2, 7 a 10, 13 a 18, 21 y 22 también se ha asociado a un mal desenlace perinatal; sin embargo, no se conoce bien el mecanismo exacto por el cual las células anómalas es de la placenta afectan al crecimiento fetal o a la función placentaria.⁴¹

Se produce mosaicismo en alrededor del 1% de todas las muestras de la BVC,^{54,68,72} pero se confirma en el feto en el 10-40% de estos casos. Si los resultados del mosaico se limitan a la placenta, la mayoría de las veces el desarrollo fetal será normal. Si la línea celular en mosaico afecta al feto, pueden producirse consecuencias fenotípicas importantes. La probabilidad de afectación fetal parece que está relacionada con la fuente de tejido en la que se detectaron las células aneuploides; es más probable que un resultado anómalo refleje un mosaicismo fetal verdadero en un cultivo que en una preparación

directa. Los cromosomas específicos implicados también predicen la probabilidad de afectación fetal.⁶² Phillips et al.⁷⁰ demostraron que el mosaicismo autosómico que afecta a trisomías frecuentes (es decir, 21, 18 y 13) se confirmaba en el feto en el 19% de los casos, mientras que las trisomías infrecuentes afectaban al feto solo en el 3%. Cuando se encontraba mosaicismo de los cromosomas sexuales en la placenta, la línea celular anómala se confirmaba en el feto en el 16% de los casos.

Cuando se descubre el mosaicismo placentario, puede realizarse la amniocentesis para determinar el grado de afectación fetal. Cuando el mosaicismo se limita a la preparación directa de la BVC, la amniocentesis posterior se relaciona con el genotipo fetal en el 100% de los casos.⁷⁰ Cuando el mosaicismo se observa en una preparación de un cultivo a largo plazo de la BVC, los resultados de la BVC predicen de forma correcta el cariotipo fetal verdadero aproximadamente en el 94% de los casos, y se observan tanto resultados falsos positivos como falsos negativos.⁷⁰ Se registraron dos casos de trisomía 21 en mosaico en el cultivo de las vellosidades y, a pesar de que el análisis del líquido amniótico fue normal, un feto o un recién nacido tuvieron aneuploidía en mosaico.⁵² Por tanto, en los casos de mosaicismo presentes en preparaciones de cultivo a largo plazo de BVC, en especial los que afectan a trisomías frecuentes (21, 18, 13), debe ofrecerse la amniocentesis, pero debe advertirse a la paciente de la posibilidad infrecuente de que se produzcan resultados falsos negativos de la amniocentesis. Si la amniocentesis es normal después de un cultivo de la BVC a largo plazo en mosaico, el seguimiento puede incluir la ecografía detallada, las muestras de sangre fetal o la biopsia de piel fetal para evaluar completamente el riesgo de mosaicismo fetal. En la actualidad, la precisión predictiva de estas pruebas adicionales no está clara, y la biopsia de piel fetal no suele realizarse.

Para el mosaicismo de la BVC que implica anomalías en los cromosomas sexuales, poliploidía, cromosomas marcadores, reordenamientos estructurales y trisomías más infrecuentes, generalmente la paciente puede estar segura de que, si los resultados de la amniocentesis son euploides y la ecografía detallada es normal, es poco probable que el feto tenga mosaicismo. Como se ha descrito antes, en algunos casos están indicadas las pruebas de UPD (v. tabla 2-4)

OTRAS INTERVENCIONES DE BIOPSIA/ DIAGNÓSTICO FETAL INVASIVAS

En ocasiones poco frecuentes puede ser necesario el análisis de otros tejidos fetales. La biopsia cutánea fetal puede ser útil para evaluar el mosaicismo fetal para cromosomas (como el 22) que se sabe que no se manifiestan en la sangre fetal.⁴³ Históricamente, la biopsia cutánea fetal también se ha utilizado para ayudar en el diagnóstico de trastornos genéticos graves de ampollas cutáneas (ictiosis) para permitir la microscopía electrónica y la inmunohistoquímica de las estructuras de unión celulares; sin embargo, la disponibilidad de pruebas genéticas para detectar estos trastornos ha eliminado la necesidad de realizar una biopsia fetal.⁷³ La biopsia del músculo fetal para el análisis de la distrofina se ha utilizado para diagnosticar la distrofia muscular de Duchenne en fetos masculinos cuando las pruebas del ADN no son informativas.^{74,75} Con la biopsia renal fetal se ha diagnosticado la nefrosis congénita intrauterina,⁷⁶ y la aspiración y el análisis de la orina fetal es imprescindible para la evaluación previa a la derivación de la función renal fetal en casos de obstrucciones de la salida de la vejiga.⁷⁷ El líquido de un higroma quístico puede aspirarse y analizarse con precisión en lugar de realizar la amniocentesis o la BVC. Cada una de estas técnicas de biopsia fetal se realiza bajo la guía de la ecografía. Estas intervenciones solo se necesitan en ocasiones infrecuentes, por lo que su uso suele limitarse a unos pocos centros de referencia regionales (con la excepción de la aspiración del higroma quístico, que es similar a la amniocentesis), con la esperanza de limitar el riesgo de la intervención.

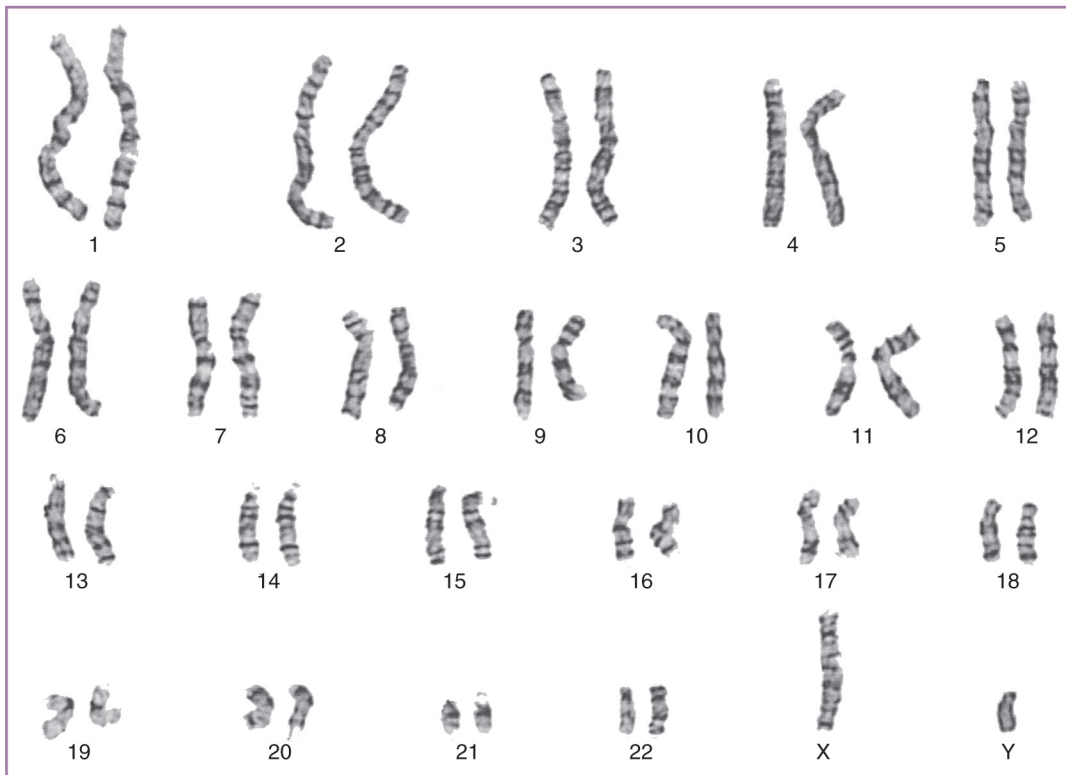


Figura 2-3 Cariograma de bandas G estándar. En este cariograma hay aproximadamente 550 bandas en un conjunto haploide de cromosomas. El cariotipo sexual es X,Y (masculino). En un cariograma femenino habría dos cromosomas X.

Pruebas citogenéticas: detección de anomalías cromosómicas o subcromosómicas

CARIOTIPADO

El uso predominante de las células fetales obtenidas mediante amniocentesis o BVC ha sido tradicionalmente el análisis citogenético. Las células pueden analizarse directamente o después del cultivo celular durante aproximadamente 1 semana para sincronizar las células en metafase para la tinción de Giemsa cromosómica (bandas G) para determinar el cariotipo. Con este tipo de tinción, cada cromosoma tiene un patrón único (fig. 2-3). Los cromosomas teñidos se visualizan con el microscopio óptico y pueden detectarse deleciones o reordenamientos grandes (resolución del orden de 5 a 10 Mb). Una resolución más alta o pruebas más específicas para las regiones cromosómicas que causan enfermedades conocidas, como 22q11, requieren tecnología citogenética molecular, como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y el análisis de micromatrices cromosómicas (CMA).

HIBRIDACIÓN *IN SITU* FLUORESCENTE

La FISH, la técnica citogenética molecular más utilizada, aprovecha la naturaleza complementaria del ADN. En este abordaje, las secuencias de ADN desnaturalizadas marcadas con un colorante fluorescente se hibridan (se combinan con una secuencia de nucleótidos complementaria) en cromosomas desnaturalizados que se han inmovilizado en un portaobjetos. Luego, los cromosomas se visualizan con luz con una longitud de onda que excita el tinte fluorescente (fig. 2-4). La FISH es una herramienta potente para confirmar o diagnosticar síndromes causados por microdeleciones de segmentos de material cromosómico (v. tabla 2-2).

Las sondas FISH son secuencias de ADN relativamente cortas, marcadas con fluorescencia, que se hibridan en una localización conocida en un cromosoma específico, lo que permite determinar el número y la ubicación de secuencias de ADN específicas. Las células metafásicas o interfásicas se evalúan contando el número de señales fluorescentes discretas de cada sonda. Cuando se analiza la región cromosómica en el brazo largo del cromosoma 21 de una célula diploide normal con una sonda se observan dos señales, mientras que una célula con trisomía 21 tendría tres (v. fig. 2-4D).

Con la evaluación de la interfase prenatal del líquido amniótico no cultivado pueden detectarse aneuploidías causadas por monosomías, trisomías completas, trisomías asociadas a translocaciones robertsonianas, triploidías y otras anomalías cromosómicas numéricas. En la práctica estándar, se utilizan sondas que incluyen los cromosomas 13, 18, 21, X e Y. Con esta técnica no se detectan anomalías citogenéticas, como mosaicos, translocaciones y aneuploidías raras.^{78,79} Desde 1993, la postura del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ha sido que la FISH prenatal está en fase de investigación. En 1997, la Food and Drug Administration estadounidense autorizó las sondas FISH específicas para enumerar los cromosomas 13, 18, 21, X e Y para el diagnóstico prenatal. En estudios posteriores se ha demostrado una tasa de concordancia extremadamente alta entre la FISH y la citogenética estándar (99,8%) para las anomalías específicas que el análisis está diseñado para detectar.⁸⁰⁻⁸³ Estas características de rendimiento apoyan el uso de la FISH para pruebas prenatales cuando existe una sospecha elevada de un diagnóstico de aneuploidía del cromosoma 13, 18, 21, X o Y debido a la edad materna, el cribado de suero materno positivo o anomalías de los resultados de la ecografía, aunque se sigue recomendando la confirmación con los resultados del cultivo de amniocitos.⁸⁴

En la actualidad, se recomienda que no se utilice el análisis de FISH como prueba de cribado primaria en todas las amniocentesis genéticas debido a su incapacidad para detectar reordenamientos estructurales,

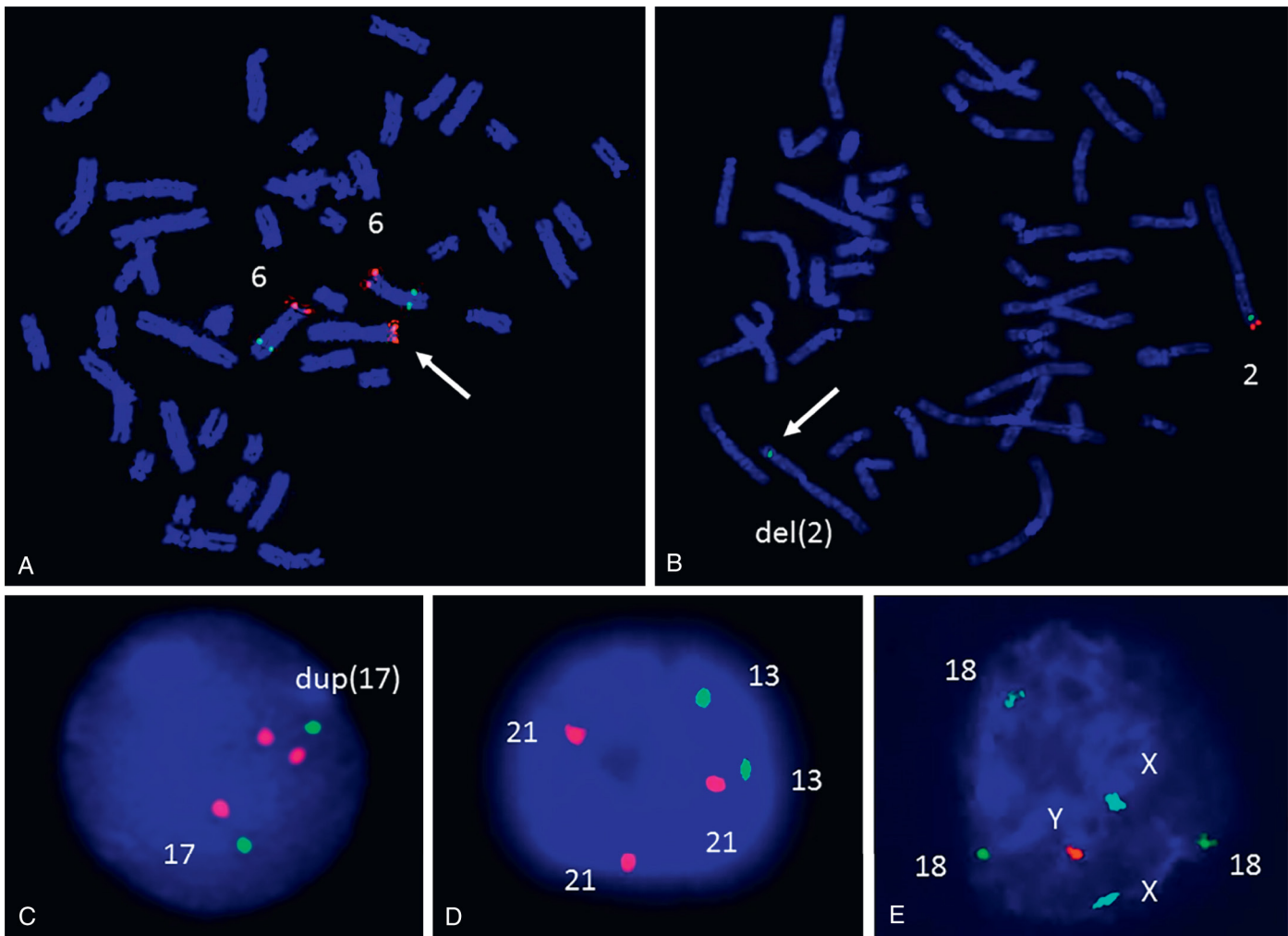


Figura 2-4 Aberraciones cromosómicas detectadas por análisis de hibridación in situ fluorescente (FISH). (A) Análisis de metafase de dos colores que revela un reordenamiento cromosómico desequilibrado en un paciente con cariotipo normal. Con el análisis de FISH utilizando sondas mapeadas para la región 6p terminal (señal roja) y una sonda de control, localizada en el brazo largo del cromosoma 6 (señal verde), se detectó una señal roja adicional en el brazo corto del cromosoma 2 (flecha). (B) Análisis de FISH con sondas específicas del locus del cromosoma 2 que muestra las señales roja y verde en el cromosoma 2 normal. La señal roja está ausente en el segundo cromosoma 2 (flecha), lo que indica una deleción en el brazo corto terminal. (C) Se ha detectado una duplicación que afecta a la región 17p11.2 (señal roja) en las células en interfase de un paciente con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A. (D) Análisis de FISH de células del líquido amniótico en interfase en el que se han detectado tres señales para el cromosoma 21 (señal roja) y dos señales para el cromosoma 13 (señal verde), lo que indica un feto con trisomía 21. (E) Análisis de FISH multicolor de cortes de tejido embebidos en parafina de un aborto retenido que muestra tres copias del cromosoma 18 (señal verde) y un total de tres cromosomas sexuales: dos copias del cromosoma X (marca de agua) y una copia del cromosoma Y (señal roja), lo que indica que el feto tiene triploidia.

mosaicismos, cromosomas marcadores y trisomías infrecuentes. Evans et al.⁸⁵ analizaron los resultados de casi 73.000 casos prenatales de siete centros y observaron que solo el 67% de las anomalías cromosómicas se hubieran detectado con la FISH habitual. Esta interpretación puede ser equívoca, ya que algunas de las anomalías no detectadas no habrían afectado al desarrollo fetal. Debido a que todas las anomalías podrían detectarse mediante cultivo tisular, el análisis de FISH no es rentable. La mayoría de los médicos solicitan la FISH para tranquilizar antes a los pacientes con un grado de ansiedad inusualmente alto o para hacer una prueba a los fetos con mayor riesgo, como los que tienen anomalías ecográficas. También es útil cuando los resultados rápidos son cruciales para el abordaje posterior, como en la edad gestacional avanzada. La FISH en los cromosomas en metafase utilizando sondas para secuencias únicas ha ampliado considerablemente la resolución del análisis cromosómico convencional.⁸⁶ Uno de los ejemplos más utilizados es el uso para el diagnóstico del síndrome de deleción 22q11.2, un síndrome de deleción autosómico dominante fenotípicamente variable que habitualmente incluye defectos cardíacos

congénitos, anomalías del paladar, rasgos faciales característicos, inmunodeficiencia, discapacidades de aprendizaje y otras anomalías que requieren atención médica especializada. Las sondas de la FISH especializadas en el potenciador similar a TUP1 de la región de la proteína escindida 1 (TUPLE) del cromosoma 22 se hibridan dentro de la región eliminada. Los resultados de la FISH con una sola sonda hibridada pueden diagnosticar una deleción submicroscópica que no se pudo detectar con un cariotipo convencional.⁸⁷

ANÁLISIS DE MICROMATRICES CROMOSÓMICAS

El CMA es una técnica potente con la que puede estudiarse todo el genoma e identificar no solo las anomalías cromosómicas detectadas por las técnicas citogenéticas convencionales, sino también las deleciones y duplicaciones submicroscópicas (CNV).⁸⁸ Esta es una técnica de alto rendimiento para detectar la «dosis» relativa de material genético en miles de puntos en todo el genoma. Generalmente, una micromatriz consiste en una lámina fina de vidrio o silicona del

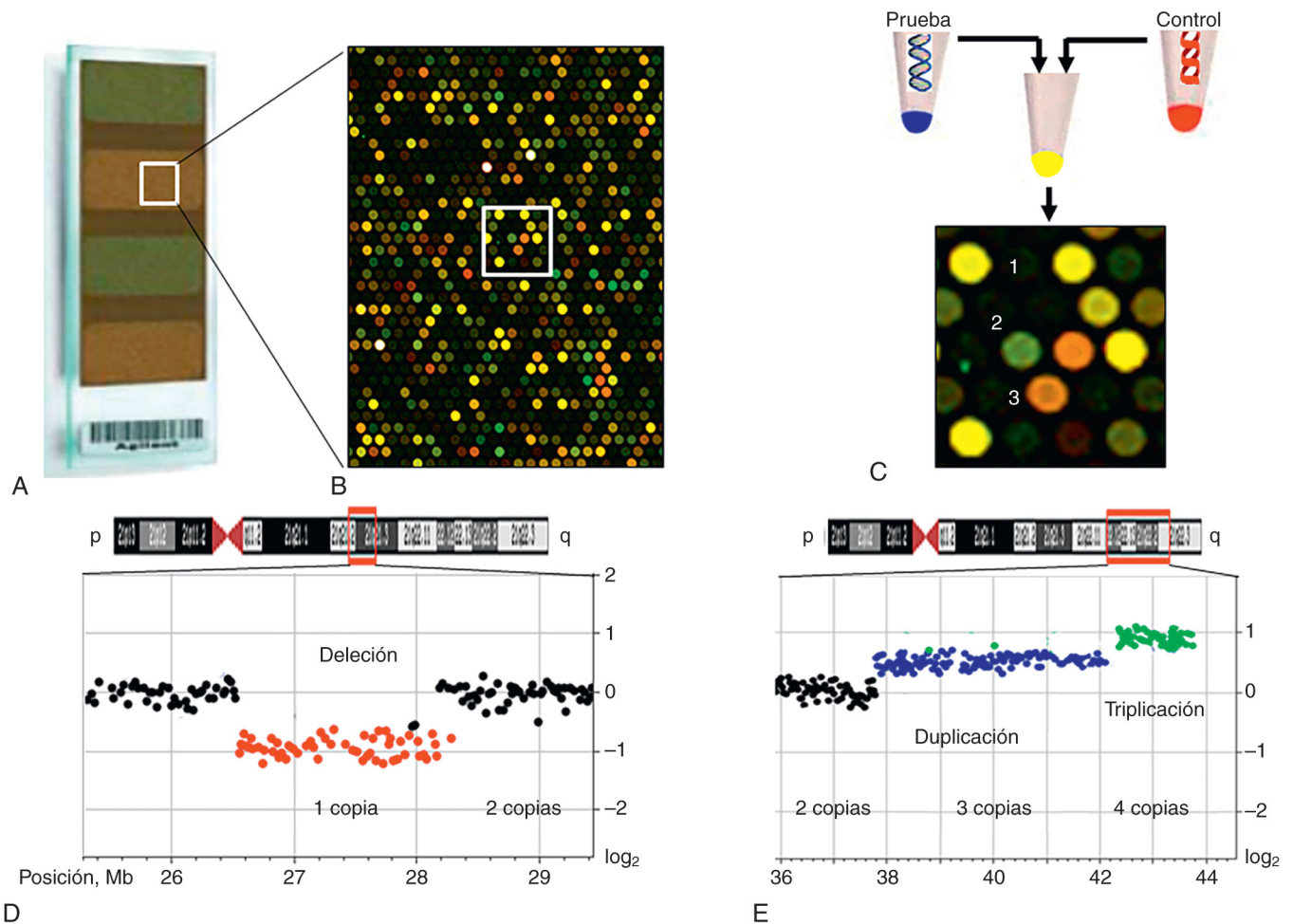


Figura 2-5 Hibridación genómica comparativa (CGH) de matrices. (A) Generalmente, una micromatriz de ADN es un portaobjetos para el microscopio con un conjunto de fragmentos de ADN cortos de regiones seleccionadas del genoma extendidos en una superficie. (B) Vista ampliada de la superficie de la micromatriz después de la hibridación. (C) Las muestras del ADN genómico de prueba (paciente) y de control (individuo sano del mismo sexo) se marcan de forma diferente utilizando los colorantes de cianina Cy3 y Cy5, se mezclan y se hibridan en la matriz. Los puntos con una cantidad igual de Cy3 y Cy5 (*punto 1*) aparecen en color amarillo, mientras que los puntos con una cantidad adicional de ADN de prueba se ven de color verde (*punto 2*) y los puntos donde la cantidad de ADN de prueba disminuye aparecen en color rojo (*punto 3*). (D) Gráfico de la CGH de matrices que muestra una delección. Las sondas (*puntos negros y rojos*) se alinean a lo largo del eje X según la posición física en el cromosoma (desde el brazo corto hasta el brazo largo). Se calcula la relación entre la intensidad de Cy3 y Cy5 para cada sonda, y los valores se colocan en una escala de \log_2 (eje Y). Las sondas con una cantidad igual de ADN de prueba y de control (*puntos negros*, proporción = 2:2, $\log_2(2:2) = 0$) se agrupan alrededor de una puntuación de «0» en la escala \log_2 . Una puntuación negativa de \log_2 indica delección (*puntos rojos*; proporción = 1:2, $\log_2(1:2) = -1$). (E) Gráfico de la CGH de matrices que muestra un reordenamiento de duplicación/triplicación complejo. La ganancia del número de copias de ADN se observa como puntuaciones de \log_2 positivas. Los *puntos azules* representan la duplicación (proporción = 3:2, $\log_2(3:2) = 0,58$). Los *puntos verdes* (proporción = 4:2, $\log_2(4:2) = 1$) representan una triplicación (un total de cuatro copias de ADN).

tamaño de un sello de correos en la que se agrupan hebras de ácidos nucleicos sintéticos. Las sondas de muestra se agregan al chip, y las coincidencias se leen con un escáner electrónico. La resolución del CMA es del orden de 10 a 400 kb, o más de 100 veces superior a la resolución del cariotipado de bandas G tradicional.

Habitualmente, se utilizan tres plataformas de micromatrices generales para la evaluación del genoma: hibridación genómica comparativa (CGH) de matrices, matriz SNP pura, y una plataforma de combinación en la que se utilizan oligonucleótidos y SNP. La plataforma CGH de matrices se usa para medir las diferencias en el número de copias o la dosis de un segmento cromosómico particular. En resumen, dos bibliotecas genómicas se mezclan e hibridan con un panel de oligonucleótidos de referencia de todo el genoma, de modo que pueden cuantificarse las «dosis» relativas de una secuencia hibridada (fig. 2-5). Cuando se usa esta plataforma, el genoma de un paciente se compara con un control sano, y la lectura se expresa por la intensidad comparativa entre el paciente y el control.⁸⁹ Las ventajas de una matriz de oligonucleótidos son

el menor ruido (variación generada por el método experimental que no representa una verdadera variación biológica) y la cobertura de regiones del genoma que no contienen SNP.

La segunda plataforma popular para el diagnóstico prenatal es una matriz de SNP pura. En una matriz de SNP se eligen sondas de localizaciones del ADN que se sabe que varían en un solo par de bases. El ADN del paciente se hibrida en la matriz, y la lectura se obtiene por la intensidad absoluta de la señal a partir de fragmentos de ADN enlazados (fig. 2-6). Esta plataforma no requiere un estándar normal, porque la prueba está diseñada para demostrar el número de alelos que tiene el paciente en cada locus representado. Más o menos de dos alelos en cualquier locus probado representa ganancia o pérdida de material genético en esa región. Con este método pueden detectarse más anomalías que solo el número de copias (p. ej., UPD), y puede determinarse la cigosidad, la paternidad, el grado de consanguinidad, el progenitor de origen de una variante determinada y la contaminación con células maternas.⁹⁰ Un tercer tipo de plataforma combina oligonucleótidos y SNP, y tiene las ventajas de

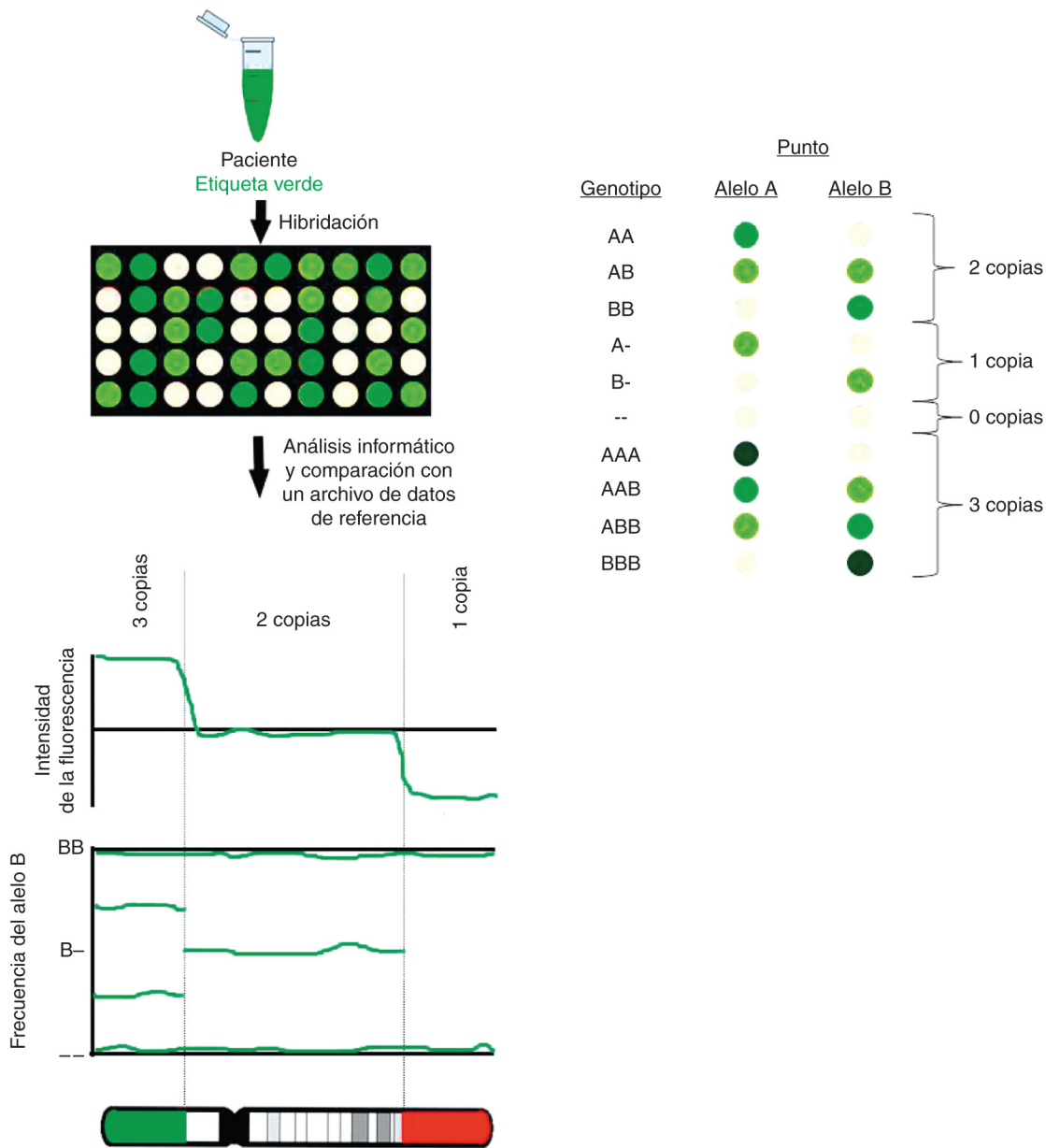


Figura 2-6 Matriz de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). En una matriz de SNP, el ADN del paciente se hibrida con la matriz y no requiere una secuencia de referencia; el resultado se lee por la intensidad absoluta de la señal de fragmentos de ADN enlazados. La resolución dependerá de la densidad de la sonda y puede estar limitada por la distribución no aleatoria de los SNP en el genoma. Una de las principales ventajas de las matrices de SNP sobre otras plataformas es la capacidad de detectar triploidías, mosaicismo, contaminación con células maternas y pérdida de heterocigosidad. (Tomado de Karampetsou E, Morrogh D, Chitty L. Microarray technology for the diagnosis of fetal chromosomal aberrations: which platform should we use? J Clin Med. 2014;3:663–678. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/legalcode>.)

que disminuye el ruido y se obtiene la información del SNP. En la tabla 2-5 se resumen los beneficios relativos y los inconvenientes de las plataformas de micromatrices más utilizadas.

En estudios neonatales y pediátricos, los resultados de micromatrices han revelado etiologías genéticas subyacentes en el 15-20% de los casos de retraso del desarrollo, discapacidad intelectual o anomalías congénitas previamente inexplicables. Solo alrededor del 3% de estos casos se hubieran diagnosticado con el cariotipado tradicional.⁹¹ El CMA se considera la prueba de primera línea para las personas con anomalías congénitas o retraso mental inexplicables, o en los casos de mortalidad prenatal inexplicable.⁹² En comparación con los estudios neonatales, que tienen la ventaja de relacionar los hallazgos genómicos con la exploración física completa y el fenotipo conductual, las aplicaciones prenatales se limitan a los hallazgos

fenotípicos que pueden detectarse mediante ecografía fetal. En varios estudios se ha demostrado la utilidad diagnóstica incremental del CMA en el contexto de un feto con una o más anomalías en la ecografía, pero con un cariotipo normal. En un estudio prospectivo financiado por el Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development se identificaron CNV clínicamente relevantes mediante micromatrices en el 6% de los fetos con anomalías y un cariotipo normal.⁹³ Además, la probabilidad de identificar CNV patógenos o de importancia desconocida fue mayor en los fetos con anomalías múltiples, mientras que, en el caso de los resultados aislados, el mayor rendimiento se obtuvo en los fetos con anomalías cardíacas y renales.⁹⁴ Incluso en ausencia de anomalías identificadas, el CMA debe ofrecerse a todos los pacientes que se someten a un muestreo invasivo, ya que se ha demostrado que el CMA detecta una

TABLA
2-5

Anomalías detectadas con el cariotipo convencional y las matrices de CGH y de SNP

Técnica	Aneuploidía	Translocaciones e inversiones equilibradas	Translocaciones desequilibradas	Triploidía	AOH/ consanguinidad	CNV
Cariotipo convencional	+	+	+	+	—	—
Matriz de CGH	+	—	+	—	—	+
Matriz de SNP	+	—	+	+	+	+

AOH, ausencia de heterocigosidad; CGH, hibridación genómica comparativa; CNV, variaciones del número de copias; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido.

Tomado de Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. *The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis*. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(4):B2–B9.

CNV patógena o probablemente patógena aproximadamente en el 1% de los pacientes con una ecografía y un cariotipo normales.⁹⁵

Los médicos y los asesores genéticos deben ser prudentes cuando ofrecen el análisis de micromatrices y al interpretar los resultados. Los pacientes tienen derecho a recibir asesoramiento genético profesional antes de las pruebas de micromatrices para analizar adecuadamente los riesgos de las pruebas, entre ellos la posibilidad de detectar consanguinidad, no paternidad o variantes genéticas de importancia desconocida (VUS). El International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium dispone de una excelente base de datos de CNV.⁹¹ Muchas CNV pueden tener efectos fenotípicos dependientes de la dosis o pueden modificarse por la presencia de otros elementos genéticos, como los SNP.

Tradicionalmente, las modalidades de pruebas y cribados prenatales se enfocaban en enfermedades que afectan significativamente a la calidad de vida y tienen fenotipos bien definidos que aparecen en el período fetal, neonatal o al principio de la infancia. Con las técnicas de micromatrices, el reconocimiento de variantes genéticas puede superar nuestra capacidad actual para interpretar algunas de estas alteraciones.⁹⁶ Pueden identificarse variantes que no se habían registrado antes y relativamente raras con fenotipos desconocidos, lo que requiere interpretación y asesoramiento genéticos especializados para ayudar a los pacientes a decidir qué hacer con esta información. Informar a los pacientes de VUS puede generar una gran ansiedad y expectativas negativas. Naturalmente, enterarse de que el feto tiene una posible anomalía con riesgos no cuantificables de consecuencias desconocidas produce preocupación, causa dudas sobre si continuar con el embarazo y tiene el potencial de afectar a las ideas de los padres sobre cualquier fenotipo «anómalo» percibido que pueda mostrar su hijo.

Interpretación de la variación del número de copias

Todos los profesionales que ofrecen el CMA deben conocer los criterios de información del laboratorio que analiza la muestra. El ACMG ha proporcionado recientemente directrices para la interpretación del CMA posnatal y se han adaptado para su uso prenatal.⁹⁷ Estas directrices recomiendan que el genetista del laboratorio de interpretación asigne las CNV a una de las cuatro categorías principales de importancia para facilitar la comunicación inequívoca de la importancia clínica:

Normal: no se han identificado cambios en el número de copias de importancia clínica. Los resultados normales pueden o no incluir la mención de cambios en el número de copias que se identificaron y que se consideran benignos.

Benigna: una CNV debe considerarse benigna si se ha registrado en múltiples publicaciones revisadas por expertos o en bases de datos saneadas como variante benigna, especialmente si la naturaleza de la CNV se ha descrito bien o si la CNV representa un polimorfismo frecuente documentado en más del 1% de la población.

Patógena: la CNV está documentada como clínicamente importante en varias publicaciones revisadas por expertos, incluso

si se sabe que la penetrancia y la expresividad de la CNV son variables. Aunque no se conozca el efecto clínico completo de la CNV del paciente, la naturaleza patógena de la CNV no se cuestiona. El laboratorio debe proporcionar una explicación de por qué la alteración se considera patógena, que incluya una lista de los genes que se sabe que son sensibles a la dosis y que se producen en la región alterada.

Importancia clínica desconocida: esta designación representa una categoría bastante amplia, que comprende hallazgos de CNV que más tarde se ha demostrado que son claramente patógenos o claramente benignos. Afortunadamente, se acumula más información sobre la clasificación de las CNV rápidamente, lo que reducirá el número de hallazgos de importancia dudosa en el futuro, y la tasa actual de clasificación de *importancia desconocida* es inferior al 5%. Sin embargo, si en el momento de la presentación de la información no se dispone de pruebas suficientes para la determinación inequívoca de la importancia clínica y la CNV cumple los criterios de notificación establecidos por el laboratorio, la CNV debe registrarse como de *importancia clínica desconocida*. Esta incertidumbre debe quedar clara en el informe. Se anima a los laboratorios a que incluyan las pruebas disponibles de la probabilidad de que la CNV sea patógena o benigna. Se recomienda a los médicos analizar las variantes desconocidas con el laboratorio informante y compartir la información clínica que podría afectar a la interpretación. En estas situaciones es aconsejable la derivación para el asesoramiento genético.

Estas categorías no cubren todos los escenarios, porque cada CNV tiene consideraciones únicas que requieren juicio clínico y confirmación con hallazgos fenotípicos.

Limitaciones del análisis de micromatrices cromosómicas

Aunque el CMA se ha diseñado para evaluar los desequilibrios genéticos, no alcanza la resolución de las variantes de un solo nucleótido o CNV muy pequeñas por debajo del nivel de detección. Del mismo modo, los reordenamientos equilibrados, como las inversiones y las translocaciones recíprocas o de inversión, no son detectados por el CMA. En general, estos se producen aproximadamente en el 0,6% de los individuos.⁹⁸ Uno de cada 2.000 casos prenatales tiene una translocación equilibrada aparentemente (0,05%).⁹⁹ En la mayoría de los casos, esto no da lugar a un fenotipo fetal alterado, pero la información no estará disponible para el asesoramiento de la reproducción. En particular, el CMA puede detectar algunos cambios del número de copias cerca de los puntos de rotura cromosómicos en reordenamientos que parecen estar equilibrados en el cariotipo convencional.

El CMA no detecta los cambios patógenos del número de copias en zonas no representadas en la plataforma de matriz específica. Las matrices disponibles comercialmente comprenden sondas que abarcan todo el genoma, con una cobertura de la sonda más densa

en regiones de secuencias que se sabe que tienen importancia clínica. La cobertura de la sonda más densa permite un mayor volumen de información de salida, pero es más propensa a las VUS. La cobertura de la sonda menos densa puede minimizar la probabilidad de una VUS, pero también puede no detectar un desequilibrio genómico raro o nuevo. El CMA utilizado para el diagnóstico prenatal tiende a tener una cobertura de sonda menos densa para centrar los resultados en áreas de correlación genotipo-fenotipo conocida.⁸⁸

Las matrices del CMA que se basan únicamente en sondas de oligonucleótidos no detectan de forma habitual la poliploidía, porque no hay desequilibrios genómicos relativos. Las matrices de SNP, sin embargo, pueden detectar la triploidía.¹⁰⁰ Es importante destacar que ninguna plataforma de CMA puede proporcionar información sobre el mecanismo cromosómico de un desequilibrio genético. Por ejemplo, el CMA no diferencia entre la ausencia de disyunción y la translocación, que pueden tener implicaciones importantes para el asesoramiento sobre el riesgo de recidiva.⁸⁸ Así, si se identifica un feto que tiene trisomía 21 mediante CMA, se necesita un cariotipado convencional como seguimiento para diferenciar una trisomía completa de una translocación desequilibrada; si se encuentra esta última, debe realizarse el cariotipado de los progenitores para identificar el portador equilibrado.

Consideraciones éticas del diagnóstico genético en un feto

Las «trampas» que se observan habitualmente en la identificación de las anomalías genéticas, que dan lugar a enormes desafíos en el asesoramiento, comprenden las VUS, la identificación de enfermedades que se inician en la edad adulta o los trastornos parentales presintomáticos, la revelación de la no paternidad, la consanguinidad que no se sospechaba, el incesto, los hallazgos relacionados con enfermedades con expresividad y penetrancia variables, o microdelecciones que afectan a un gen relacionado con el desarrollo o la progresión del cáncer.⁹⁶ Estas restricciones se amplifican en el entorno prenatal, donde la correlación de los datos del fenotipo es muy limitada. El uso generalizado del CMA para el diagnóstico genético en la población pediátrica se basa en gran medida en la evaluación de un paciente que expresa un fenotipo anómalo definido. Sin embargo, para un feto, las variantes genéticas identificadas en el CMA pueden tener penetrancia o expresividad poco clara, lo que complica el asesoramiento y el pronóstico.

Debe considerarse cuidadosamente la importancia de las pruebas de un hallazgo registrado antes de realizar ninguna acción irrevocable, como interrumpir el embarazo. El impacto potencial va más allá del embarazo estudiado. Los hallazgos incidentales, como los trastornos mendelianos con síntomas de inicio en la edad adulta o las variantes hereditarias en genes asociados al cáncer, aumentan el riesgo de etiquetar al feto, así como a los padres o a la familia, con una enfermedad predestinada. Además, estos hallazgos pueden causar una ansiedad considerable e infundada durante el embarazo y en la infancia, dependiendo de la fuerza de la asociación de la enfermedad. En vista de estas numerosas cuestiones importantes es imprescindible el asesoramiento antes y después de la prueba para que los padres comprendan el alcance y las limitaciones de las técnicas genéticas disponibles.

Genotipado/secuenciación

En esta sección se proporciona una visión general de muchos métodos para evaluar la variación de la secuencia genética y describir los genes que causan la enfermedad. Estas técnicas pueden aplicarse al ADN genómico de los gametos, del embrión, del feto o del adulto para descifrar la secuencia de ADN individual y compararla con estándares de referencia conocidos. Los diagnósticos de ADN en medicina pueden utilizar pruebas directas para una variación específica o análisis de enlace con polimorfismos vinculados a un locus de

enfermedad. Las pruebas directas para variantes específicas son más útiles cuando relativamente pocas variantes distintas representan a la mayoría de los pacientes con una forma particular de la enfermedad. A medida que los métodos de análisis se han vuelto más rápidos, baratos y altamente automatizados, la realización de la secuenciación directa de un gen de la enfermedad sin conocer la variante precisa se ha vuelto cada vez más práctica, en especial para los genes de los que una alta proporción de pacientes puede tener variantes *de novo*.

TÉCNICAS DE HIBRIDACIÓN: HIBRIDACIÓN DE SOUTHERN Y REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

Las técnicas de diagnóstico molecular iniciales para hacer uso de la revolución del ADN recombinante se basaban en polimorfismos con restricción de la longitud de fragmentos, generados mediante el corte de secuencias de ADN amplificadas utilizando enzimas bacterianas especializadas denominadas endonucleasas de restricción. Estas enzimas altamente específicas reconocen y cortan una secuencia única de nucleótidos, generalmente un palíndromo de 4-8 pb de longitud. En un palíndromo de ADN bicatenario, las cadenas complementarias en el sitio de corte se leerán igual cuando se muevan en sentido 5' a 3', como GAATTC. Debido a la especificidad de esta secuencia, el patrón de los fragmentos de ADN resultante de la digestión por la endonucleasa es único para cada secuencia génica. Los fragmentos resultantes se separan mediante electroforesis en gel, se transfieren una membrana y se hibridan con una sonda marcada radiactivamente con una secuencia conocida. Esta técnica se denomina hibridación de Southern,¹⁰¹ requiere cantidades considerables de ADN, y es relativamente laboriosa y difícil de automatizar, lo que la hace cara (fig. 2-7). Este abordaje se sigue utilizando para identificar expansiones repetidas grandes para genes sujetos a variantes dinámicas, como en el cromosoma X frágil,¹⁰² o para identificar delecciones grandes dentro del gen de la distrofia responsable de las distrofias musculares de Duchenne y Becker.¹⁰³

El desarrollo de la PCR por Mullis et al. a mediados de la década de los ochenta permitió la amplificación selectiva de cualquier secuencia deseada de ADN y cambió radicalmente el potencial de los diagnósticos de ADN en términos de necesidades de muestra y opciones de pruebas.^{104,105} Se han utilizado oligonucleótidos sintéticos para cebar la síntesis de ADN, de forma que el producto monocatenario generado a partir de cada uno de los cebadores incluye la secuencia complementaria del otro cebador (fig. 2-8). Los ciclos múltiples dependientes de la temperatura de la desnaturalización del ADN, el calentamiento del cebador y la prolongación de la síntesis de ADN crean un aumento exponencial del número de copias o amplificación de la secuencia del ADN entre los dos cebadores.

El potencial de la PCR reside en su capacidad para replicar rápidamente cualquier secuencia genómica a partir de cantidades mínimas de una muestra biológica. Esto es útil para rastrear variantes genéticas conocidas, como el genotipado de SNP o la identificación de alelos asociados a enfermedades para trastornos de un solo gen. Como alternativa, la PCR permite identificar variantes de secuencia previamente desconocidas que dan lugar a un fenotipo clínico. Por ejemplo, en el caso de genes en los que no hay una sola variante común entre los pacientes, como el gen de la pérdida de audición hereditaria *GJB2*, pueden identificarse variaciones de la secuencia nuevas mediante amplificación con PCR del ADN de un paciente afectado utilizando sondas de seguimiento en el locus del gen. La PCR genera grandes cantidades de copias idénticas de ADN del locus en cuestión, y puede analizarse la secuencia génica del paciente afectado.

Cuando la PCR se utiliza para amplificar fragmentos de ADN específicos, pueden realizarse diversas pruebas diagnósticas con cantidades

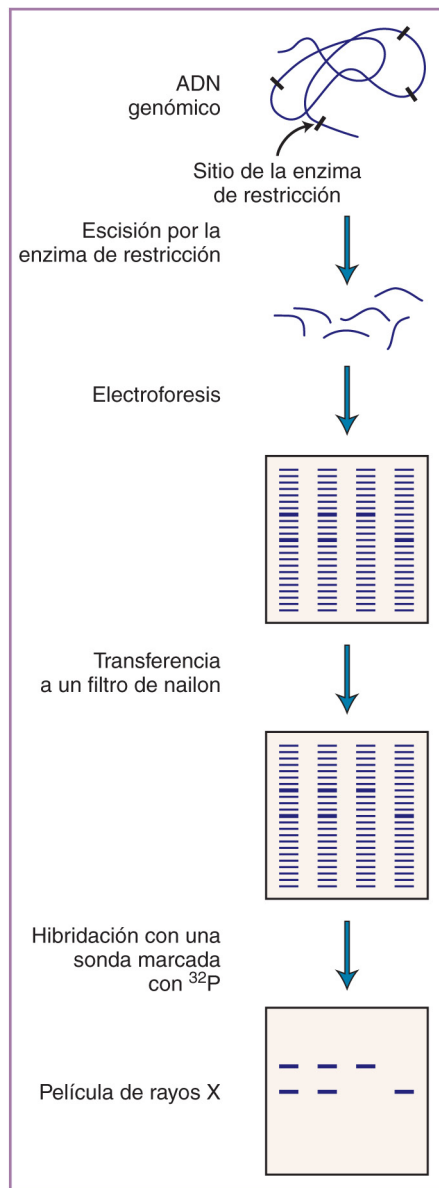


Figura 2-7 Hibridación de Southern. El ADN es escindido por una enzima de restricción, se separa según el tamaño mediante electroforesis en gel de agarosa y se transfiere a un filtro. Después de la hibridación del ADN con una sonda marcada y la exposición del filtro a una película de rayos X, pueden identificarse secuencias complementarias.

mínimas de material de partida. Las variaciones de la longitud, como las encontradas en variantes dinámicas de genes con secuencias repetidas de trinucleótidos expandibles (p. ej., enfermedad de Huntington¹⁰⁶), pueden analizarse directamente mediante amplificación con PCR seguida de electroforesis en gel para determinar el tamaño del producto de la PCR. Los locus marcadores anónimos (p. ej., SNP o polimorfismos de longitud de secuencia simple) pueden analizarse de la misma manera para el mapeo de genes y estudios forenses. Los SNP se amplifican de forma individual o en una combinación múltiple de locus, y se detectan mediante métodos de electroforesis, hibridación o espectroscopia. Las amplificaciones de la PCR múltiples pueden permitir el análisis rápido y paralelo de muchos locus genéticos simultáneamente.

Quizá uno de los ejemplos más útiles de la PCR de multiplexación rápida en aplicaciones prenatales es la PCR cuantitativa en tiempo real para el análisis rápido del cariotipo.¹⁰⁷ Los cebadores seleccionados correctamente amplifican los genes representativos

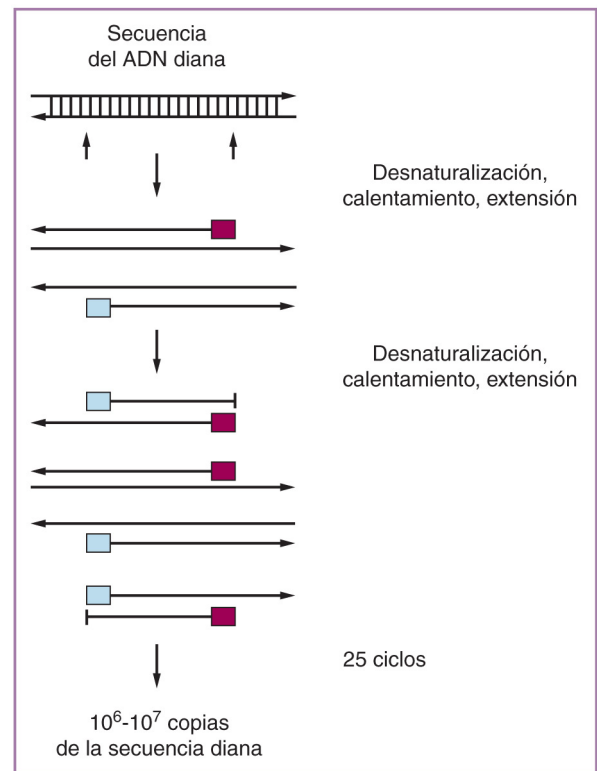


Figura 2-8 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La síntesis repetida de una secuencia de ADN diana específica (flechas hacia arriba) produce una amplificación exponencial. La reacción procede de los cebadores (cuadrados azules, cuadrados rojos) en la dirección 3' de cada cadena. Se muestran los dos primeros ciclos de la PCR.

de cada cromosoma. Los parámetros del ensayo se optimizan cuidadosamente con el fin de multiplexar (ejecutar simultáneamente) el panel completo de las reacciones de la PCR. Además, la técnica en «tiempo real» incorpora marcadores fluorescentes en cada ronda de replicación de forma que el aumento del trazado de la tasa exponencial de fluorescencia sirve para medir la dosis del material de partida que se encontraba en la reacción.¹⁰⁸ El resultado final es una medida rápida de la cantidad de cada cromosoma en un material de partida pequeño, como una sola célula, que se traduce en el resultado del cariotipo completo estimado en unas 4 h. El cariotipado rápido puede aplicarse en situaciones en las que se han identificado anomalías fetales en la ecografía, como un factor decisivo para determinar si se debe realizar el estudio de micromatrices cromosómicas o si el cariotipo habitual puede ser suficiente para el diagnóstico.

SECUENCIACIÓN DEL ADN

La secuenciación determina la secuencia completa de nucleótidos o el orden específico de nucleótidos de un gen. Al listar el código genético completo pueden descubrirse variaciones de una «norma» aceptada (secuencia de referencia o consensuada). Esto tiene el potencial de descubrir variantes patógenas, así como variantes benignas, y, debido a la limitación de nuestros conocimientos sobre cómo se traduce el genoma, podría identificar lo que ahora son VUS en un fenotipo clínico definido.

La técnica original de secuenciación, llamada secuenciación de Sanger, consiste en sintetizar múltiples copias de ADN complementario a una plantilla monocatenaria de interés utilizando terminadores de cadena específicos de nucleótido, o trifosfatos de didesoxinucleótido (ddATP, ddGTP, ddCTP, ddTTP). Esto genera fragmentos sintetizados

de distintas longitudes que pueden ordenarse por tamaño, y las reacciones que contienen cada base terminal (A, G, C o T) se mantienen separadas. Después, mediante la «lectura» de la base de terminación de las copias sintetizadas desde la más pequeña hasta la más grande, se muestra la secuencia de la plantilla monocatenaria original. Este método molecular fue revolucionario, pero requiere mucho tiempo, mucho trabajo y se limitaba a secuencias de ADN relativamente cortas.

La secuenciación de nueva generación (NGS) ha revolucionado las capacidades de la secuenciación genética y ha trasladado los campos de la ciencia y la medicina a la era «posgenómica». La NGS implica la preparación de una biblioteca completa de ADN (ya no es un segmento pequeño cada vez) mediante amplificación (haciendo muchas copias) y fragmentación de la fuente de ADN de interés (ADN genómico, ADN codificante). Después de la amplificación y la fragmentación, la biblioteca de ADN consta de miles o incluso millones de pequeños fragmentos de copias de ADN superpuestos, que se unen físicamente a una superficie sólida (específica de la plataforma, a menudo microesferas o portaobjetos de cristal). Los fragmentos se cargan en máquinas multiplex especializadas para la secuenciación paralela; en otras palabras, la secuencia de cada fragmento en la superficie puede analizarse simultáneamente. Las lecturas de las secuencias individuales se alinean posteriormente (recuérdese la superposición esperada debido a la fragmentación aleatoria de muchas copias idénticas de ADN) utilizando varias plataformas de bioinformática para la comparación con una secuencia de referencia. El conjunto completo de lecturas alineadas revela la secuencia completa del producto de ADN de partida. Por lo tanto, en la NGS se aplica el concepto de secuenciación de Sanger a un genoma completo, y los resultados se obtienen en cuestión de horas. La NGS es un método muy completo y potente para generar información de la secuencia genética. Mientras que con el CMA pueden evaluarse simultáneamente muchos fragmentos de la secuencia de ADN de regiones representativas a lo largo del genoma, la NGS puede proporcionar la secuencia *completa* del ADN del sustrato en cuestión de horas. Esto podría compararse con terminar rápidamente un libro leyendo solo la primera y la última página de cada capítulo (micromatriz) en lugar de desarrollar una verdadera capacidad de lectura rápida para leer cada palabra en cuestión de horas.

La secuenciación del exoma completo (WES), que incluye solo la región codificadora de proteínas del ADN, y la secuenciación del genoma completo (WGS) se utilizan actualmente sobre todo en el entorno pediátrico y se consideran la «próxima frontera» en las técnicas de diagnóstico genético prenatal. La WES se ha diseñado para determinar la secuencia de ADN de los 20.000 a 25.000 genes que codifican proteínas conocidas (aproximadamente el 1,5% del todo el genoma). Se dice que esta porción de codificación, o exoma, contiene hasta el 85% de las variantes que se ha demostrado que causan trastornos genéticos;¹⁹ sin embargo, es probable que muchas de las variantes en partes no codificantes del genoma también desempeñen una función importante en la enfermedad humana. En comparación, la WGS requiere la secuenciación de todo el genoma, incluidas las regiones no codificantes y los intrones. Los datos generados a partir de los métodos de secuenciación son muy extensos. La principal limitación de la WES y de la WGS es que la interpretación clínica precisa está rezagada con respecto a la capacidad de generar datos de la secuencia. Esto se debe a que la secuenciación es de alto rendimiento, y actualmente no hay pruebas de alto rendimiento similares de la función para evaluar los posibles hallazgos patológicos de la secuencia. Con esta técnica se generan miles de variantes, y las nuevas bases de datos, como ClinVar y ClinGen, así como la Human Gene Mutation Database, permiten que la interpretación evolucione a medida que se dispone de más datos de la secuencia. La determinación de las variantes sigue siendo un problema y será un desafío en los próximos años. Existe una variación natural suficiente en el genoma humano para que cualquier hallazgo posible necesite una validación rigurosa

a nivel de secuencia, función molecular e interacción dentro del sistema biológico completo. Las recomendaciones actuales del ACOG y la SMFM especifican que el uso de la WES o la WGS para el diagnóstico prenatal debe limitarse a los estudios clínicos hasta que estas técnicas puedan validarse en muestras prenatales.¹⁰⁹

En la primera serie clínica grande publicada se presentó el análisis de la WES de 250 pacientes consecutivos derivados debido a fenotipos que indicaban causas genéticas aún no identificadas (no se incluyeron casos prenatales en esta serie). El estudio demostró una tasa de diagnóstico genético molecular del 25% entre todos los pacientes derivados, y entre los pacientes del estudio con un fenotipo neurológico anómalo, el diagnóstico molecular fue anómalo hasta en el 33% de los casos.¹¹⁰ Entre los 62 pacientes con un diagnóstico causal probable, en el 26% era autosómico recesivo, en el 16% estaba ligado al cromosoma X, en el 53% era autosómico dominante y en el 50% eran variantes *de novo*.

Actualmente, la aplicación clínica práctica de la secuenciación es buscar variantes causales en uno o varios genes (o el genoma completo) en el contexto de un fenotipo anómalo reconocido. Se están acumulando pequeñas series de casos en el contexto prenatal que describen los resultados de la WES realizada en muestras prenatales de fetos con anomalías congénitas. Estos primeros datos indican que la WES tiene el potencial de aumentar significativamente la proporción de casos para los que puede identificarse una etiología genética.¹¹¹ Sin embargo, se necesitan estudios más grandes para la validación, y el uso generalizado de esta tecnología está limitado actualmente por los tiempos de respuesta muy largos, los costes prohibitivos y la generación de números elevados de VUS. Además, el genotipado prenatal mediante WES o WGS no es fácil de interpretar en el contexto del fenotipado limitado que ofrece la ecografía. Por lo tanto, es prudente posponer estas pruebas al período posnatal cuando se dispone de un mayor fenotipado para realizar la interpretación.

Aplicaciones especiales

CRIBADO PRENATAL NO INVASIVO

El cribado prenatal no invasivo (CPNI) se refiere a una clase de pruebas genéticas diseñadas para detectar la aneuploidía fetal cuantificando pequeños fragmentos de ADN fetal libre circulante (ADNflic) en el plasma materno. El advenimiento de las técnicas de NGS ha aumentado rápidamente la cantidad de datos que se pueden obtener del ADN fetal del plasma materno en un marco de tiempo que permite las aplicaciones del cribado prenatal. Como resultado, las pruebas del ADN libre circulante para detectar la aneuploidía fetal se han desplazado rápidamente hacia el desarrollo y el uso clínico en 2011 en EE. UU. y Asia, seguidos de Canadá y Europa en 2012.¹¹² El CPNI representa la primera aplicación generalizada de las pruebas genómicas en medicina.

En 2008, dos grupos identificaron embarazos con síndrome de Down^{113,114} analizando el ADNflic en el plasma materno. Utilizando la secuenciación en escopeta paralela de forma masiva, las partes iniciales de todos los fragmentos de ADN circulantes (tanto maternos como fetales) se secuenciaron e identificaron para determinar su origen cromosómico específico. Si el feto tenía un tercer cromosoma 21, el porcentaje de fragmentos del cromosoma 21 en comparación con los cromosomas disómicos sería ligeramente mayor de lo esperado. En un embarazo en el que el 10% del ADN libre circulante es fetal, una mujer portadora de un feto con trisomía 21 debería tener alrededor de 1,05 veces más ADN de fragmentos de cromosoma 21 que una mujer que porte un feto disómico para el cromosoma 21. La predicción de la trisomía 21 se basa en la capacidad para distinguir estas diferencias al secuenciar millones de fragmentos, identificar su origen cromosómico y después cuantificar su proporción relativa.

Tras el éxito inicial de la detección de la aneuploidía y la aplicación clínica generalizada de las técnicas de CPNI, ahora hay disponibles

Cuestiones sobre medicina intensiva en la paciente obstétrica en estado crítico

LAUREN A. PLANTE, MD, MPH

La enfermedad crítica tiene una larga historia, pero la medicina intensiva como rama de la medicina es una especialidad joven. Las unidades de cuidados intensivos (UCI) especializadas datan solo de la década de los cincuenta, y surgieron en respuesta a las epidemias de poliomielitis en las que los pacientes necesitaban asistencia respiratoria, llegando incluso a la ventilación mecánica, o como unidades de «shock» para afrontar las consecuencias de grandes traumatismos.^{1,2} El desarrollo y el perfeccionamiento de los respiradores de presión positiva originados a partir de las máquinas de anestesia permitieron la supervivencia después de los episodios de insuficiencia respiratoria que antes habrían sido mortales, y los monitores en tiempo real cada vez más sofisticados permitieron el ajuste de dosificación en varios tratamientos. Los programas de formación reglada en medicina intensiva se implementaron por primera vez en los años sesenta. La primera sociedad especializada en medicina intensiva se fundó en la década de los setenta, y la demanda de unidades de cuidados intensivos ha ido aumentando año tras año durante décadas. En 2011, casi el 27% de las estancias hospitalarias involucraron cargos a la UCI, aunque no está del todo claro que la gravedad de la enfermedad justifique la creciente utilización de las UCI.³

Afortunadamente, las estancias hospitalarias relacionadas con el parto se relacionan con tasas bajas de utilización de la UCI. En un gran conjunto de datos administrativos de 17 millones de ingresos hospitalarios que abarca 29 estados de EE. UU., en menos del 1% de los partos vaginales o por cesárea sin diagnósticos de patología asociada se describe estancia en la UCI; en el caso de los partos vaginales o cesáreas con complicaciones o con enfermedades concomitantes, el 2,4% de los partos vaginales y el 4,3% de las cesáreas se asociaron a una estancia en la UCI, y el 8% de los ingresos hospitalarios por complicaciones médicas antes del parto incluyeron los servicios de la UCI.³ Estas estimaciones son congruentes con otros conjuntos de datos centrados en la morbilidad materna grave en los ingresos por parto y en el período puerperal en EE. UU. y otros países de renta alta.⁴⁻⁶

Directrices para el ingreso y triaje en la unidad de cuidados intensivos

Debido a que las camas en la UCI –con su personal y tecnologías especializadas– constituyen un recurso escaso y costoso, se debe tener en cuenta la conveniencia de cualquier ingreso en la UCI. Lo ideal es que las políticas se establezcan institucionalmente, pero deberían tener en cuenta múltiples factores, como la necesidad individual del paciente de tratamientos específicos restringidos a la UCI; la posibilidad de que el paciente se beneficie de intervenciones que se lleven a cabo en la UCI; que su diagnóstico, pronóstico y parámetros clínicos orienten a su ingreso en la UCI; la priorización según el estado del paciente, y la disponibilidad de conocimientos especializados y camas en la UCI.⁷ La Society for Critical Care Medicine⁷ ha publicado unas directrices que priorizan el ingreso en función del estado del paciente

y que pueden extrapolarse a la medicina intensiva en el embarazo y en el puerperio. La mayoría de las pacientes obstétricas entran en la prioridad 1 (ingreso en la UCI) o 3 (ingreso en una unidad de cuidados intermedios o unidad de alta dependencia), las cuales suponen una buena probabilidad de supervivencia y recuperación.

La prioridad 1 incluye a los «pacientes críticamente enfermos que requieren soporte vital por fallo orgánico, monitorización intensiva y terapias que solo se llevan a cabo en el entorno de la UCI», donde se entiende que el soporte vital implica ventilación mecánica/invasiva, terapias de reemplazo renal continuo, monitorización hemodinámica invasiva o soporte hemodinámico, terapia circulatoria extracorpórea, balón de contrapulsación intraaórtico y similares. Los pacientes en shock o con hipoxemia grave también se incluyen en esta categoría. La valoración de que la probabilidad de recuperación es alta si se llevan a cabo intervenciones es inherente a la designación de prioridad 1.

Los pacientes con prioridad 2 son como los de la prioridad 1 en cuanto a la gravedad de la enfermedad, pero en este grupo la probabilidad de recuperación es significativamente menor; aquí también se incluye a los pacientes que aceptarían intervenciones de medicina intensiva, pero no la reanimación por una parada cardíaca. Es poco probable que las pacientes embarazadas y las púerperas encajen en esta categoría y, de hecho, algunos estados de EE. UU. eliminarían de forma explícita a una mujer embarazada la capacidad de rechazar la reanimación cardiopulmonar.⁸ La prioridad 3 se refiere a los pacientes que requieren una unidad de cuidados intermedios (también conocida como unidades de alta dependencia) en lugar de una UCI de nivel 3, ya que necesitan monitorización y cuidados de enfermería de forma intensiva, pero no técnicas de soporte vital de forma manifiesta. Los pacientes de esta categoría están en riesgo de sufrir insuficiencia orgánica y pasar a un estado crítico, pero, por lo general, no están, o no están aún, en insuficiencia orgánica.

La prioridad 4 (que es como la prioridad 3, pero con escasa probabilidad de supervivencia) y la prioridad 5 (cuidados paliativos, pacientes con una enfermedad terminal y sin posibilidad de recuperación que generalmente no son candidatos para el ingreso en la UCI) no son categorías importantes en la población obstétrica, porque la mayoría de las pacientes obstétricas no son mayores ni terminales.

En las unidades de maternidad con alta ocupación muchas veces se puede interponer una unidad de cuidados intermedios en el paritorio para controlar a las pacientes que necesiten fármacos antihipertensivos por vía intravenosa o atención después de una hemorragia. Esta puede ser un área definida en la planta donde esté el paritorio, o se puede poner en marcha simplemente designando a un solo profesional de enfermería –con la capacitación adecuada– para llevar a cabo la monitorización y las intervenciones requeridas sin sacar a la paciente del paritorio o de la sala de recuperación (reanimación quirúrgica). Se debe tener en cuenta que, por lo general, esto no se reflejará como cuidados intensivos en los conjuntos de datos administrativos o poblacionales, lo que provoca que los cuidados intensivos estén

infraestimados en obstetricia. Si bien se puede hacer fácilmente un seguimiento de las *intervenciones* en medicina intensiva (p. ej., diálisis, ventilación mecánica), la *monitorización* no tiene por qué registrarse.

La mayoría de los hospitales de EE. UU. tienen UCI. En hospitales más pequeños, esta suele ser una UCI general o mixta donde se atiende a pacientes médicos y quirúrgicos. Otros hospitales tienen UCI médicas y quirúrgicas separadas que suelen tener personal diferente. Los grandes centros universitarios muchas veces tienen unidades altamente especializadas, como, por ejemplo, unidades específicas cardiorrásticas, neuroquirúrgicas o coronarias. Las UCI pediátricas y neonatales también forman parte del entorno de las UCI.

Datos epidemiológicos sobre medicina intensiva en obstetricia

En los países con un nivel de ingresos elevado se viene a registrar que entre 1 y 10 mujeres por cada 1.000 partos requieren servicios de medicina intensiva, bien durante la hospitalización por el parto o en una estancia hospitalaria pre- o posparto.⁹⁻¹¹

Hasta hace poco, la información sobre cuidados críticos en el embarazo provenía de series de casos, generalmente de un único centro. En el siglo XXI comenzó a surgir una imagen diferente, más impulsada por grandes conjuntos de datos administrativos o poblacionales. Estos datos poblacionales son más generalizables que los derivados de centros individuales, pero intrínsecamente ofrecen menos detalles pormenorizados de los datos.

Otro enfoque de los datos epidemiológicos sobre medicina intensiva en obstetricia es el de la inspección. Los sistemas que se basan en auditorías tienen un largo historial en la producción de datos sobre complicaciones poco comunes, especialmente en obstetricia. El United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) es un modelo de cómo se lleva esto a cabo, con datos prospectivos y detallados recopilados nacionalmente, extraídos de cuestionarios clínicos meticulosos.¹² El UKOSS ha publicado informes sobre temas como el ictus, la embolia de líquido amniótico, la esteatosis hepática aguda del embarazo, la sepsis grave, la histerectomía periparto, etc., aunque no sobre ingresos obstétricos en la UCI en general. Actualmente existe la International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS) para facilitar la recopilación de datos de complicaciones graves poco frecuentes en obstetricia, que permiten comparaciones internacionales.¹³ Lamentablemente, en el momento de escribir este texto, la INOSS no incluye una organización miembro estadounidense.

Sin embargo, recientemente, el Intensive Care National Audit and Research Centre (ICNARC) ha llevado a cabo una auditoría nacional de todos los ingresos obstétricos en la UCI en el Reino Unido desde 2009 hasta 2012. En este informe se incluyó a un total de 6.793 mujeres, embarazadas en el momento de ingresar en la UCI o en un período de 6 semanas anteriores, lo que representa el 12% de todos los ingresos en la UCI de mujeres con edades comprendidas entre 16 y 50 años. Estas cifras correspondían a una tasa de ingreso en la UCI de 2,9 de cada 1.000 partos.¹⁴ Alrededor del 83% eran púerperas en lugar de embarazadas. Esto está en consonancia con otros estudios, donde la proporción de ingresos puerperales varía del 63 al 92%.^{11,15-18} De las embarazadas en el momento del ingreso en la UCI, solo el 8,7% tenían un motivo obstétrico para dicho ingreso. Pero entre el grupo que ingresó en la UCI después del parto, casi el 70% tenían una razón obstétrica para el ingreso; en esta categoría se incluyen la hemorragia, las complicaciones quirúrgicas, las complicaciones anestésicas, la preeclampsia/eclampsia, el embarazo ectópico, las infecciones obstétricas, etc. Entre las razones no obstétricas por las cuales las mujeres ingresaron en la UCI destacaron de manera prominente las enfermedades respiratorias y cardiovasculares, seguidas de diagnósticos neurológicos, genitourinarios, gastrointestinales y otros.

En el informe del ICNARC,¹⁴ las mujeres ingresadas en la UCI mientras estaban embarazadas, pero con una causa de ingreso no obstétrica, presentaron con mayor frecuencia neumonía (23%), seguida de crisis asmática (8%), pielonefritis (7%), cetoacidosis diabética (5%), estado epiléptico (4%), embolia pulmonar (3%), apendicitis (2%) y pancreatitis (1,5%). Las muchas menos pacientes embarazadas ingresadas en la UCI por razones obstétricas presentaron distintos diagnósticos que afectaron cada uno a un pequeño número de pacientes; el mayor fue la preeclampsia/eclampsia, que representa aproximadamente el 30% del total. Su estancia en la UCI no fue larga, teniendo las púerperas una estancia media de 1,1 días y las embarazadas de 2 días. La mortalidad en la UCI varió entre un 1,3 (en las mujeres que hasta hace poco estaban embarazadas) y un 1,7% (en las actualmente embarazadas), y fue mucho más baja que en el grupo control de mujeres no embarazadas en edad reproductiva ingresadas en la UCI (mortalidad en la UCI: 8,8%). Una vez que abandonaron la UCI, su mortalidad hospitalaria total fue de un 1,8% en las mujeres que hasta hace poco estaban embarazadas y de un 2,7% en las embarazadas, que fue de nuevo mejor que en el grupo control, cuya mortalidad hospitalaria fue del 11,6%.¹⁴ La duración más corta de la estancia y la menor mortalidad que se observan de forma fiable en los estudios de pacientes obstétricas ingresadas en la UCI^{17,19} pueden estar relacionadas con un estado fisiológico por lo general más saludable que el de otros pacientes que terminan en la UCI, o con una mayor disposición de los médicos por ingresar a una mujer embarazada o a una púerpera en la UCI—incluso con un menor grado de inestabilidad—en lugar de mantenerla en una planta general.

No hay mucha información disponible sobre el resultado de los embarazos en las mujeres ingresadas en la UCI. Entre la (minoría) de mujeres ingresadas en la UCI durante el embarazo, el 18-36% están en el primer trimestre,^{14,20} y el 23-45% están en el segundo trimestre. El resultado perinatal es muy variable. Parece que la tasa general de pérdida de embarazos llega a ser del 65% en las mujeres ingresadas en la UCI en el primer trimestre de embarazo.²⁰ No se ha demostrado que las mujeres ingresadas en la UCI en el primer trimestre y dadas de alta sin dar a luz tengan un aumento de partos prematuros, ni que sus hijos tengan un riesgo obvio de ingreso posterior en la UCIN.²⁰ Al examinar los resultados de las mujeres ingresadas en la UCI después del umbral de viabilidad, se observa una relación inversa entre las tasas de muerte fetal y prematuridad, debido a que la preocupación importante sobre el estado fetal a menudo da lugar a que se provoque el parto. Un pequeño estudio que desglosó los resultados infantiles después del ingreso materno en la UCI mostró que el 43% de las mujeres ingresadas en esta unidad durante el segundo trimestre tuvieron una muerte fetal y, sin detallar las edades gestacionales alcanzadas o el número de mujeres dadas de alta sin haber dado a luz, el 25% de las mujeres con un ingreso en la UCI durante el segundo trimestre tuvieron un bebé vivo que fue ingresado en la UCI.²⁰ Las mujeres ingresadas en la UCI en el tercer trimestre tuvieron bajo riesgo de muerte fetal (3%) y un 18% de probabilidades de que el bebé ingresara en la UCIN.²⁰

Los ingresos de mujeres púerperas en la UCI no se inclinan hacia las que han tenido un parto prematuro. Excluyendo a las mujeres que ingresaron después de un aborto, un embarazo ectópico o un aborto espontáneo, la mediana de edad gestacional alcanzada fue de 38 semanas en la gran auditoría realizada en el Reino Unido.¹⁴ Casi el 75% habían tenido un parto por cesárea y el 60% habían ingresado en la UCI el día del parto; aproximadamente el 30% habían ingresado la primera semana después del parto. Esta auditoría encontró que aproximadamente el 35% de las púerperas ingresadas en la UCI también tuvieron a sus hijos ingresados en la UCIN. Estas cifras pueden interpretarse de varias maneras, pero el efecto de los patrones de práctica no puede pasarse por alto: si el obstetra está preocupado por la estabilidad fisiológica del paciente, ¿es más probable que

proceda a realizar una cesárea para acortar el tiempo que la paciente pase en el paritorio? ¿O el predominio de la cesárea está relacionado con mayor probabilidad de hemorragia y de otras complicaciones? La literatura actual no puede responder a preguntas como estas.

La dificultad de determinar exactamente qué significa «medicina intensiva» o «cuidados intensivos» es lo que dificulta aún más nuestro conocimiento epidemiológico sobre medicina intensiva en el embarazo. Aunque es posible contar el número de ingresos en una UCI, parece que, por un lado, el umbral para admitir a una paciente obstétrica en la UCI es más bajo que para otro paciente similar que no sea una embarazada y, por otro lado, muchas pacientes embarazadas o púerperas que podrían ser candidatas a cierto grado de cuidados intensivos se tratan en cambio en el área del paritorio, o en una unidad de cuidados intermedios dentro del paritorio. La Royal Colleges' Faculty of Intensive Care Medicine del Reino Unido ha adoptado la siguiente definición: «La medicina intensiva, también conocida como medicina de cuidados intensivos, es un cuerpo de conocimiento y práctica especializados en el tratamiento de pacientes con, en riesgo de o que se están recuperando de un fallo potencialmente mortal de uno o más de los aparatos y sistemas del cuerpo. Incluye el soporte orgánico, la investigación, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad aguda, la gestión de los sistemas y la seguridad del paciente, la ética, el cuidado al final de la vida y el apoyo a las familias».²¹

Un sistema de clasificación común en medicina intensiva es dividir a los pacientes en los niveles de atención que deben proporcionarse en función de su gravedad. Las directrices recientes de EE. UU. para la asignación de recursos de los servicios de medicina intensiva desglosan las unidades según el estado de los pacientes, la proporción de enfermeros por pacientes y las intervenciones necesarias.⁷

La *atención de nivel 3, o atención en la UCI*, es la apropiada para pacientes críticos que necesitan monitorización continua u horaria, una proporción de profesionales de enfermería por paciente de 1:1 a 1:2 y procedimientos invasivos no disponibles en otros lugares (p. ej., ventilación mecánica, soporte vital extracorpóreo, fármacos vasopresores, balón de contrapulsación aórtico, dispositivo de asistencia ventricular izquierda, terapia continua de reemplazo renal o drenaje de líquido cefalorraquídeo por presión intracraneal elevada).

La *atención de nivel 2*, también descrita como *cuidados intermedios*, es adecuada para pacientes que necesitan monitorización, pruebas analíticas o intervenciones de enfermería cada 2-4 h, una proporción de profesionales de enfermería por paciente menor o igual a 1:3, y/o intervenciones como ventilación no invasiva, infusiones intravenosas o ajuste de dosificación de vasodilatadores o antiarrítmicos. Es pertinente señalar aquí que este nivel de atención muchas veces se puede lograr en el paritorio, a veces dentro de un área designada que puede denominarse «UCI obstétrica».

La *atención de nivel 1* (incluidas las unidades de telemetría) se refiere a un nivel de atención aún más bajo –predominantemente con fines de monitorización– con una proporción de profesionales de enfermería por paciente menor o igual a 1:4. Los pacientes en este nivel de atención están estables, aunque pueden necesitar ECG de control por arritmias, o determinaciones analíticas cada pocas horas, y pueden precisar fármacos vasodilatadores o antiarrítmicos. Este nivel de atención también puede ser factible en el paritorio.

La *atención de nivel 0* es la atención de enfermería básica: estos pacientes están estables, reciben una atención adecuada con una relación profesional de enfermería-paciente inferior o igual a 1:5, y no necesitan monitorización, pruebas o intervenciones (p. ej., antibióticos, pruebas de diagnóstico por imagen) con mayor frecuencia que cada 4 h.

Los servicios de cuidados críticos en el embarazo generalmente están en el nivel 1 o 2, y rara vez suben al nivel 3. Las publicaciones sobre datos epidemiológicos de medicina intensiva en obstetricia ven dificultada su interpretación por las prácticas locales o institucionales

en cuanto al ingreso en UCI, el flujo de pacientes en la planta normal de maternidad y la proximidad de las unidades de atención de nivel superior. Hay algunos datos disponibles sobre ciertas intervenciones específicas de la UCI en pacientes embarazadas y púerperas que pueden informarnos sobre la atención de nivel 3, aunque la atención de niveles 2 y 1 no se ve plasmada con estas herramientas.^{4,14} Por ejemplo, con respecto a la ventilación mecánica, desde 2008 hasta 2009, la National Inpatient Sample registró una tasa de 6,32 de cada 10.000 hospitalizaciones relacionadas con el parto y 2,37 de cada 10.000 hospitalizaciones puerperales:⁴ esto equivaldría a más de 30.000 episodios de ventilación mecánica en la década estudiada. Prácticamente todas pertenecerían a un nivel 3 de atención en la UCI, excepto algunas pocas que podrían haber sido ventiladas brevemente después de un procedimiento quirúrgico.

Muchos servicios obstétricos grandes mantienen una unidad de cuidados intermedios dentro del paritorio. Aunque a veces se describen como «UCI obstétricas», corresponden a atención intensiva de nivel 2 (es decir, cuidados intermedios en vez de un nivel 3 de atención).²²⁻²⁴ Por lo general, la distinción entre una unidad de cuidados intermedios obstétrica y el paritorio hace referencia a la capacidad de ampliar la capacidad de monitorización (p. ej., con una línea arterial, un catéter venoso central y similares) o a la necesidad de mantener una proporción más alta de profesionales de enfermería por paciente. También hay mayor competencia farmacológica (p. ej., medicamentos antihipertensivos intravenosos en perfusión). Las complicaciones obstétricas (p. ej., preeclampsia grave, hemorragia obstétrica grave) son las principales causas de ingreso en estas unidades, aunque las causas no obstétricas (p. ej., cetoacidosis diabética, tratamiento para el tromboembolismo pulmonar) también justifican algunos ingresos. Un estudio australiano sobre la gravedad de la enfermedad materna en varios niveles de atención que analizó tres hospitales obstétricos de nivel terciario sin una UCI *in situ*, tres hospitales generales sin servicios de maternidad y un hospital con UCI para adultos y servicios obstétricos terciarios encontró poca diferencia en las puntuaciones de gravedad entre las mujeres ingresadas en la unidad de cuidados intermedios y las tratadas en el paritorio, aunque las ingresadas en la UCI estaban más graves que las de los otros grupos.²⁵ Todas las mujeres que requirieron soporte inótropro, hemofiltración o monitorización de la presión de la arteria pulmonar, y todas menos una con «vía respiratoria artificial» fueron tratadas en la UCI, y las mujeres que se sometieron a transfusiones, cateterización venosa central, monitorización invasiva de la presión arterial o presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) fueron tratadas en la UCI, en la unidad de cuidados intermedios o en el paritorio. La diferencia principal entre las pacientes obstétricas tratadas en el paritorio y las tratadas en la unidad de cuidados intermedios no fue la gravedad de la enfermedad, sino la intensidad de la monitorización. Esto deja abierta la pregunta de si las mujeres en la unidad de cuidados intermedios estaban monitorizadas en exceso o si las mujeres del paritorio lo estaban por defecto. Los autores comentaron que «los aspectos de la atención (p. ej., la monitorización de la presión arterial) parecían depender de la ubicación de la mujer (y la consiguiente disponibilidad de material y personal), en lugar de la necesidad clínica específica».

En los últimos años se ha anticipado un concepto de «UCI sin paredes». En algunos casos, se puede ofrecer medicina intensiva, enfermería de cuidados críticos y un mayor nivel de monitorización fuera de la estructura física de la UCI. Esto va desde la activación de un equipo de emergencia médica o un equipo de respuesta rápida cuando se observa un deterioro fisiológico en un paciente de una planta hasta ubicaciones alternativas de cuidados intensivos para el seguimiento por parte de un equipo especializado después de que un paciente es dado de alta de la UCI.²⁶ En ocasiones, esto puede evitar el ingreso o el reingreso en la UCI. Este concepto cumple su función en la medicina intensiva relacionada con el embarazo.²⁷

Recursos, técnicas y competencias en medicina intensiva

El especialista en medicina intensiva debe estar familiarizado con un amplio cuerpo de conocimientos. Estos incluyen el reconocimiento de una crisis aguda o el deterioro del estado del paciente; el conocimiento de la fisiología normal y la fisiopatología; la identificación y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, incluyendo el manejo del respirador; la farmacología de agentes vasoactivos, sedantes y analgésicos, inmunoterápicos y antibióticos; las necesidades nutricionales; la identificación y el tratamiento del shock; el manejo de la reanimación; el manejo de líquidos y electrolitos en distintos trastornos; el manejo de traumatismos y quemaduras, al menos después de la estabilización inicial; la identificación de trastornos cardíacos comunes, incluyendo arritmias, insuficiencia cardíaca,

crisis hipertensiva e hipertensión pulmonar; el reconocimiento y el tratamiento de trastornos neurológicos, como el coma y el delirio, y el manejo de los trastornos gastrointestinales o hepáticos agudos (p. ej., hemorragia gastrointestinal aguda, pancreatitis, insuficiencia hepática). Entre las habilidades técnicas necesarias están la inserción de un catéter venoso central y arterial, el manejo básico y avanzado de la vía respiratoria, la colocación de un catéter en la arteria pulmonar y la ecografía a pie de cama.

Además, el intensivista debe tener experiencia en reanimación, monitorización fisiológica avanzada, soporte orgánico avanzado (único o múltiple), diagnóstico y manejo de enfermedades críticas, y atención al final de la vida. El trabajo en equipo y la comunicación son habilidades obvias, al igual que el apoyo al paciente y a la familia y la coordinación de redes complejas de médicos especialistas.²¹ El [cuadro 71-1](#) muestra una serie de competencias que se esperan de un intensivista.

CUADRO 71-1 COMPETENCIAS EN MEDICINA INTENSIVA²⁴

REANIMACIÓN Y MANEJO DEL PACIENTE GRAVEMENTE ENFERMO

- Reconocimiento, valoración y estabilización de pacientes graves con alteraciones fisiológicas
- Reanimación cardiopulmonar (soporte cardíaco avanzado)
- Tratamiento tras reanimación

TRIAJE EN LA UCI

- Manejo de traumatismos, quemaduras; posibilidad de incidentes con múltiples víctimas
- Diagnóstico, valoración, pruebas, monitorización e interpretación de los datos
- Destreza para la anamnesis y el examen físico; petición racional de pruebas de laboratorio
- Realización e interpretación de electrocardiogramas
- Interpretación de estudios de microbiología, diagnóstico por imagen y gasometrías
- Elaboración de diagnósticos diferenciales
- Monitorización de los parámetros vitales y la respuesta adecuada

MANEJO DE LA ENFERMEDAD

- Casos agudos
- Enfermedades crónicas
- Insuficiencia orgánica: identificación y tratamiento
- Insuficiencia circulatoria
- Insuficiencia renal aguda
- Insuficiencia hepática aguda
- Afectación neurológica
- Insuficiencia gastrointestinal aguda
- Insuficiencia respiratoria aguda; lesión pulmonar aguda; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
- Sepsis
- Intoxicación aguda (drogas, tóxicos ambientales)
- Complicaciones maternas en el periparto potencialmente mortales
- Intervenciones terapéuticas; soporte orgánico
- Tratamiento farmacológico, incluyendo medicamentos vasoactivos y antibióticos

MANEJO HÍDRICO

- Transfusión de hemoderivados
- Dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria
- Soporte ventilatorio invasivo y no invasivo: inicio, manejo y destete
- Terapias de reemplazo renal: inicio, manejo y destete
- Corrección de alteraciones del equilibrio ácido-base, electrolíticas y de la glucosa
- Valoración y soporte nutricional (enteral, parenteral)
- Procedimientos prácticos

RESPIRATORIO

- Oxigenoterapia con distintos dispositivos
- Manejo de la vía respiratoria avanzado o de urgencia
- Manejo de la vía respiratoria fallida o difícil

- Aspiración endotraqueal
- Broncoscopia de fibra óptica (paciente intubado)
- Traqueostomía percutánea o cricotirotomía
- Inserción de drenaje torácico

CARDIOVASCULAR

- Inserción de un catéter arterial
- Inserción de un catéter venoso central
- Técnicas ecográficas para la localización e inserción de catéteres vasculares
- Cardioversión, desfibrilación
- Estimulación cardíaca transtorácica y familiaridad con la estimulación transvenosa
- Pericardiocentesis
- Medición/cálculo del gasto cardíaco y variables hemodinámicas derivadas

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Punción lumbar
- Manejo de la analgesia a través de catéter epidural

ABDOMINAL O GASTROINTESTINAL

- Paracentesis
- Inserción de sonda nasogástrica
- Inserción de sonda de Sengstaken-Blakemore u otro dispositivo equivalente

URINARIO

- Sondaje urinario

ATENCIÓN PERIOPERATORIA

- Cuidados pre- y postoperatorios
- Después de una cirugía cardíaca
- Después de una craneotomía
- Después de un trasplante
- Después de un traumatismo

CONFORT Y RECUPERACIÓN

- Física y psicosocial; al paciente y a la familia
- Prevención, valoración y tratamiento del dolor y del delirio
- Manejo de la sedación y del bloqueo neuromuscular
- Organización del alta/traslado seguro de la UCI
- Valoración y comunicación de las necesidades de atención continuada, incluida la rehabilitación, después del alta de la UCI

CUIDADOS PALIATIVOS

- Diálogo sobre el final de la vida con el paciente o su familia, según corresponda
- Gestión de la limitación del esfuerzo terapéutico
- Cuidados paliativos
- Pruebas de muerte cerebral
- Apoyo somático a la donación de órganos

UCI, unidad de cuidados intensivos.

Ni la formación en obstetricia y ginecología, ni en subespecialidades como la medicina materno-fetal y la oncología ginecológica incluyen todas estas competencias de la medicina intensiva. Para los que desean una formación formal extensa, se ofrecen becas de ampliación de estudios en medicina intensiva a través de varias disciplinas: medicina interna, cirugía, anestesiología y medicina de urgencias. Después de la residencia, la duración de la formación en la beca de ampliación de estudios en medicina intensiva varía entre 1 y 3 años. Después de completar la formación en medicina intensiva sería difícil mantener estas habilidades y conocimientos únicamente a través de la práctica regular en obstetricia y ginecología o en cualquiera de sus subespecialidades. Aunque está fuera del alcance de este capítulo cubrir todos los elementos de la medicina intensiva, y aunque algunos de los temas (preeclampsia, hemorragia obstétrica) se tratan en otras partes de este libro, es posible abordar ciertas tecnologías y temas importantes de esta rama de la medicina, concretamente la sepsis y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; antes conocido como síndrome de dificultad respiratoria del adulto), que son más relevantes para la medicina materno-fetal.

Monitorización

En la UCI se utilizan gran variedad de herramientas y técnicas de monitorización. Muchas –tal vez la mayoría– no han demostrado mejorar los resultados ni disminuir la mortalidad.²⁹ Ninguna técnica de monitorización por sí misma es capaz de alterar el resultado. Para que la monitorización marque la diferencia debe aplicarse de forma adecuada, controlarse correctamente e interpretarse por profesionales sanitarios debidamente capacitados que apliquen las intervenciones correctas. En el cuadro 71-2 se enumeran algunas de estas técnicas de monitorización clínica.

Hasta el 70% de las pacientes obstétricas ingresadas en la UCI tienen una línea arterial.¹⁶ La canulación arterial se utiliza para controlar la presión arterial latido a latido, por lo que es muy apropiada para pacientes hemodinámicamente inestables, sobre todo las que reciben fármacos vasopresores. Se puede utilizar prácticamente cualquier arteria, aunque en la práctica la más común es la arteria radial. Todas las líneas arteriales conllevan un riesgo de isquemia distal.

La línea arterial también forma parte de los elementos del análisis mínimamente invasivo del gasto cardíaco. Esto se basa en el concepto de que el volumen sistólico puede deducirse del análisis del contorno de la

onda del pulso, obtenida de la onda de presión arterial. En el mercado existen varios sistemas. Una de las versiones de esta técnica utiliza cantidades mínimas de litio inyectado a través de un catéter venoso central o periférico, y se mide en el extremo arterial para la estimación del gasto cardíaco. Aunque se ha utilizado en pacientes obstétricas y tiene la ventaja de evitar la morbilidad de un catéter en la arteria pulmonar (CAP), ni su precisión ni su seguridad en el embarazo se han estudiado de forma exhaustiva.³⁰

Más del 20% de las pacientes obstétricas ingresadas en la UCI tienen un catéter venoso central, insertado como una vía para infundir líquidos o como una forma de medir la presión venosa central.¹⁸ Sin embargo, puede no medir con precisión el estado de la volemia o las presiones de llenado del corazón izquierdo: no se correlaciona de manera fiable con la presión capilar pulmonar o presión de enclavamiento.³¹ De hecho, es posible que la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar no refleje correctamente el volumen del corazón izquierdo: más bien es una forma indirecta de medir o estimar una serie de presiones. Con un acceso cada vez más cómodo a la ecocardiografía a pie de cama (con la que se pueden medir los volúmenes intracardiácos), el CAP tiene ahora poca utilidad dentro o fuera del embarazo. Las mediciones del gasto cardíaco obtenidas por termodilución a través del CAP coinciden bien con las obtenidas con la ecocardiografía transtorácica.³² Por último, existen riesgos asociados al CAP (p. ej., arritmias; rotura del balón; infarto pulmonar y riesgos generales de la punción arterial, y embolismo aéreo y neumotórax asociados de forma inevitable a la inserción de un catéter venoso central) que no se producen cuando se emplean métodos mínimamente invasivos o no invasivos. La frecuencia de uso del CAP ha disminuido drásticamente en la medicina intensiva en adultos, sobre todo después de que se demostrara que el CAP no solo no proporcionaba ningún beneficio en la mortalidad, sino que además se asociaba con un aumento moderado del riesgo de mortalidad.³³

A medida que disminuyen las técnicas de monitorización invasiva en la UCI, la atención se centra cada vez más en la ecografía a pie de cama. Entre otras cosas, se puede utilizar como herramienta para el diagnóstico cardíaco, para valorar el grado de respuesta a los líquidos, para diagnosticar ciertos trastornos pulmonares y estimar el agua pulmonar extravascular, para buscar líquido libre en el abdomen (la llamada eco-FAST en traumatismos) y como complemento de muchos procedimientos realizados en la UCI.³⁴ Los médicos necesitan formación en estas técnicas, pero la familiaridad del obstetra o el ginecólogo con los ultrasonidos debería, en términos generales, hacer de la ecografía a pie de cama una herramienta accesible.

CUADRO 71-2 MONITORIZACIÓN CLÍNICA UTILIZADA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

- Monitorización invasiva de la presión arterial
- Análisis del contorno de la onda de la presión arterial
- Catéter de presión venosa central
- Catéter de la arteria pulmonar
- Agua pulmonar extravascular
- Neurológico
 - Índice biespectral
 - Electroencefalografía continua
 - Presión intracraneal
- Saturación venosa de oxígeno en el bulbo de la yugular
- Monitorización de la sedación clínica
- Microdiálisis cerebral
- Tonometría gástrica
- Saturación de oxígeno venosa mixta y central
- Pulsioximetría
- Capnografía
- Mecánica respiratoria
- Ecografía a pie de cama
- Gasto cardíaco: técnicas invasivas y no invasivas

Síndromes en medicina intensiva

SEPSIS

Definiciones

Hasta hace poco, la información sobre la sepsis en el embarazo y el puerperio se obtenía de series de casos, generalmente de un único centro. En el siglo XXI se dispone de datos poblacionales, tanto de conjuntos de datos administrativos como de estudios nacionales de casos y controles.

Sin embargo, las definiciones de sepsis y síndrome séptico no son fijas, lo que dificulta la interpretación de las estimaciones de los cambios en la incidencia y el riesgo de mortalidad a lo largo del tiempo. Los artículos contemporáneos y recientes sobre la sepsis pueden utilizar cualquiera de los tres esquemas de clasificación para la sepsis. El primer intento de una clasificación se describió en 1991, en una conferencia de consenso.³⁵ Esta distinguía de forma explícita la *bacteriemia* (presencia de bacterias viables en la sangre) de la *infección* (definida como un «fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a los microorganismos, o la invasión por estos

microorganismos del tejido normalmente estéril del huésped») y de las cuatro entidades que conforman la progresión de la sepsis. Estas eran las siguientes:

1. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), que también puede aparecer por causas no infecciosas (p. ej., traumatismos, quemaduras, pancreatitis).
2. Sepsis (SIRS causado claramente por una infección).
3. Sepsis grave (sepsis con disfunción orgánica).
4. Shock séptico (con hipotensión y/o hipoperfusión a pesar de una adecuada rehidratación).

Los signos clínicos específicos de SIRS y sepsis incluían fiebre o hipotensión, taquicardia, taquipnea y leucocitosis o leucopenia: cualquiera de los dos era suficiente para hacer el diagnóstico.

En 2001, una segunda conferencia internacional revisó la terminología, reconociendo la dificultad de proporcionar definiciones válidas para un síndrome que no tiene una prueba diagnóstica aceptada.³⁶ La categoría de SIRS se mantuvo, a pesar de reconocer su falta de especificidad. Los criterios diagnósticos para la sepsis se ampliaron para incluir 24 anomalías clínicas o de laboratorio divididas en seis grupos, y se desarrolló un sistema de estadificación de modo análogo a los sistemas de estadificación tumoral. Esto fue una clara violación del principio de la navaja de Ockham, que recomienda: «Las entidades no deben multiplicarse sin necesidad». La investigación y el manejo clínico de la sepsis durante la primera década del siglo XXI reflejaron la nueva categorización, más complicada y más orientada por las pruebas de laboratorio.

Sin embargo, en 2014, la insatisfacción con las definiciones existentes, los avances en la recopilación de un gran número de datos, la necesidad de mayor conocimiento clínico y la comprensión más sofisticada de la biopatología involucrada en la sepsis motivaron la reunión de otro grupo de trabajo para reexaminar los criterios clínicos y las definiciones de sepsis.³⁷⁻³⁹

El comité de expertos Sepsis-3, después de una extensa revisión de los criterios candidatos para la sepsis en adultos, validó los criterios en relación con cuatro conjuntos de datos clínicos actuales y estableció un sistema mucho más simple en el que solo se conservaron las categorías de sepsis y shock séptico. El antiguo concepto de SIRS se ha descartado por poco útil, se han minimizado las pruebas de laboratorio y se ha vuelto a hacer hincapié en los hallazgos clínicos, y la categoría de «sepsis grave» se ha incluido en una categoría más amplia de sepsis. La infección por sí sola no es el rasgo distintivo

de la sepsis. En su lugar, la sepsis ahora se define como «una disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección, que supone una amenaza para la supervivencia». Esto es un cambio de paradigma. El centro de atención ha cambiado de los signos de infección *per se* a los signos de insuficiencia orgánica. Los criterios clínicos que se han visto que se correlacionan mejor con la sepsis –en un paciente infectado que todavía no está en la UCI– son dos de los siguientes:

1. Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg.
2. Frecuencia respiratoria ≥ 22 /min.
3. Alteración del estado mental.

Esta breve valoración a pie de cama constituye la nueva puntuación rápida de la Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA). Una puntuación qSOFA de 2 predice un mayor riesgo de estancia prolongada en la UCI o de mortalidad, y debería hacer que el médico buscara atentamente signos de disfunción orgánica, iniciara o intensificara el tratamiento, y aumentara la intensidad de la monitorización, si no se transfiere directamente a niveles más altos de atención. Sin embargo, en pacientes que ya se encuentran en la UCI se utiliza la puntuación SOFA completa para valorar la disfunción orgánica: un aumento de 2 o más puntos sugeriría pensar en una sepsis. Observe que la fiebre no es necesaria ni suficiente para determinar si hay sepsis (en la tabla 71-1 se puede ver la puntuación SOFA completa).

El shock séptico se ha redefinido como «un subgrupo dentro de la sepsis en el que las anomalías subyacentes del metabolismo celular y circulatorio son lo suficientemente profundas como para aumentar la mortalidad de forma sustancial».³⁹ En términos operativos, esto equivale a hipotensión (presión arterial media [PAM] ≤ 65 mmHg) que precisa vasopresores, más un nivel de lactato sérico por encima de 2 mmol/l a pesar de la rehidratación con volumen adecuada. En pacientes que cumplen todos estos criterios, el Sepsis-3 observó tasas de mortalidad que oscilaron entre el 35 y el 54%.^{38,39} La mortalidad aumentó en proporción al lactato sérico, aunque los niveles más altos de lactato no necesariamente equivalen a una peor perfusión tisular: el lactato es un marcador de estrés celular y metabólico.

La fisiología normal del embarazo todavía no se ha incorporado a una modificación del consenso Sepsis-3 o de la puntuación qSOFA. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud ha propuesto una nueva definición de sepsis materna como: «Una afección potencialmente mortal definida como una disfunción orgánica resultante de una infección durante el embarazo, el parto, tras aborto o en el puer-

TABLA 71-1 Puntuación de la Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)³⁹

	Puntuación				
	0	1	2	3	4
APARATOS Y SISTEMAS					
Respiratorio					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con soporte respiratorio	< 100 con soporte respiratorio
Coagulación					
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático					
Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
Cardiovascular (dosis de fármacos vasopresores en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina < 5 o dobutamina en cualquier dosis	Dopamina 5,1-15 o epinefrina $\leq 0,1$ o norepinefrina $\leq 0,1$	Dopamina > 15 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina > 0,1
Neurológico					
Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	> 5
Diuresis (ml/día)				< 500	< 200

perio». ⁴⁰ La puntuación SOFA completa cumple adecuadamente en el embarazo como predictor de la mortalidad materna en enfermedades graves. ⁴¹ La puntuación qSOFA no se ha evaluado en el embarazo; la frecuencia respiratoria y el estado mental no se ven afectados por el hecho del embarazo, pero podría ser adecuado un límite diferente para la presión arterial sistólica, ya que durante el embarazo se reduce el rango de valores normales de presión arterial.

Epidemiología

La incidencia de sepsis en la población adulta en EE. UU. depende necesariamente de la definición utilizada y la calidad de los datos analizados. Tanto la incidencia como la mortalidad de la sepsis dependen de la edad, lo que dificulta encontrar un grupo comparativo adecuado para mujeres en edad reproductiva. En una muestra grande de EE. UU., la incidencia de sepsis grave fue de 35 de cada 100.000 habitantes en el grupo de edad de 18-24 años, y de 78 de cada 100.000 en el grupo de edad de 35-39. ⁴² La mortalidad no se informó por edad. Las cifras de Australia y Nueva Zelanda proporcionan probablemente una mejor comparación. En el grupo de adultos jóvenes (≤ 44 años; edad media: 31,6) con sepsis grave ingresados en la UCI, la mortalidad hospitalaria promedio fue del 12%; en ausencia de enfermedades concomitantes fue de solo el 8%. La mortalidad en este grupo de edad con sepsis grave disminuyó en dos tercios a lo largo del tiempo, del 22% en el año 2000 al 7% en 2012. ⁴³ Sin embargo, la supervivencia en el alta no implica un resultado normal ni calidad de vida posterior. En EE. UU, solo el 20% de los pacientes que padecieron sepsis fueron dados de alta directamente a su domicilio, mientras que el 35% fueron dados de alta a un centro de enfermería especializada y otro 12% requirieron atención domiciliaria adicional. ⁴²

Como se señaló anteriormente, los primeros estudios de sepsis en el embarazo se basaron en series de casos, pero ahora se dispone de estudios basados en la población. Al igual que en la medicina intensiva en general, todavía hay cuestiones de definición y determinación de casos, pero de forma exclusiva en la atención crítica a la paciente obstétrica, los investigadores deben tomar una decisión sobre qué medida utilizar como denominador: nacidos vivos, hospitalizaciones debidas al parto o embarazos totales estimados. Las cifras de los grandes estudios de casos y controles o de cohortes no coinciden del todo con los conjuntos de datos administrativos codificados. En los artículos publicados sobre sepsis en obstetricia la bacteriemia a menudo se confunde con la sepsis propiamente dicha. En el momento en que se publicó este libro no había publicaciones sobre sepsis materna que se basaran en las categorías del consenso Sepsis-3. Por lo tanto, se deben tener en cuenta las definiciones desactualizadas ³⁵⁻³⁶ y la actual. ³⁹

En un estudio de cohortes nacional en los Países Bajos, la incidencia de sepsis en el embarazo y en el puerperio fue de 2,1 de cada 10.000 partos, con una tasa de letalidad del 7,7%. ⁴⁴ El United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS), en un gran estudio de casos y controles, estimó que 4,7 de cada 10.000 mujeres que dieron a luz se complicaron con sepsis grave, incluido el shock séptico. ⁴⁵ Sin embargo, menos de un tercio de estas fueron ingresadas en la UCI, lo que refleja un grado bajo de gravedad o un umbral alto para el ingreso en la UCI. Los datos para EE. UU. se derivan de grandes bases de datos administrativos estatales o nacionales. Las cifras nacionales de sepsis materna variaron de 2 a 4 de cada 10.000 hospitalizaciones por parto a principios del siglo XXI. ⁴⁶⁻⁴⁸

Las cifras estatales parecen ser diferentes. En California, la tasa de «sepsis no complicada», incluida la «septicemia», se calculó en 5 de cada 10.000 nacidos vivos. Además, 4,5 pacientes obstétricas más de cada 10.000 tuvieron «sepsis grave», incluyendo shock séptico, para un total de casi 10 casos de sepsis materna de cada 10.000 nacidos vivos. ⁴⁹ Como hoy en día no se describiría una infección no complicada como sepsis, la frecuencia relevante probablemente se

determinaría en 4,5 de cada 10.000. Parece que hay una tendencia real hacia el aumento de las tasas de sepsis en la población obstétrica. La National Inpatient Sample mostró una duplicación en las tasas entre 2003 y 2008. ⁴⁷ Un análisis detallado de la sepsis grave relacionada con el embarazo en hospitalizaciones por parto en Texas también demostró una duplicación en la sepsis grave relacionada con el embarazo: de 6 de cada 10.000 en 2001 a 12 de cada 10.000 en 2010, aunque en este caso el investigador utilizó «embarazos totales estimados» como denominador. ⁵⁰ En este estudio, las hospitalizaciones por parto representaron solo alrededor de un tercio de las hospitalizaciones por sepsis grave relacionada con el embarazo; cuando se incluyeron los abortos y las muertes fetales, la incidencia de sepsis grave relacionada con el embarazo aumentó de 11 de cada 10.000 en 2001 a 26 de cada 10.000 en 2010. Los autores señalaron que el enfoque habitual de estudiar la sepsis materna solo en el momento de la hospitalización por parto subestima gravemente la carga de la enfermedad en una población obstétrica. La mortalidad en esta cohorte de Texas fue del 9,7% en 2001 y del 12% en 2010; de las supervivientes, solo un 75% aproximadamente fueron dadas de alta al domicilio. El resto precisaron la derivación a un centro de larga estancia o a un centro de corta estancia, o atención adicional domiciliaria. No se ha detallado cómo afecta esto a la nueva madre, al nuevo bebé o a la familia.

En los Países Bajos, el 43% de las sepsis maternas graves fueron preparto, con una tasa de letalidad del 11%, en comparación con la tasa de letalidad del 3% para la sepsis puerperal. ⁴⁴ Estos investigadores clasificaron las causas como obstétricas (56%) y no obstétricas (44%). Entre las causas no obstétricas, la infección de las vías urinarias representó alrededor del 32%, y la neumonía, casi el 18%. Sorprendentemente, casi el 15% fueron causadas por apendicitis. En el Reino Unido, el 37% de las sepsis graves se produjeron antes del parto y el riesgo de muerte fue del 1,5%, no muy diferente del 1,3% de riesgo puerperal. ⁴⁶ La sepsis preparto se originó en las vías urinarias en el 34%, en el tracto genital en el 20% y por neumonía en el 9%. En el 30% no se identificó ninguna fuente. De las puerperales, el 37% procedían del tracto genital; el 12%, de las vías urinarias; el 14%, de la infección de la herida, y aproximadamente el 4% tenían origen respiratorio; en el 24% de las sepsis puerperales no se identificó ninguna fuente.

Los estudios basados en la población no siempre separan los casos preparto de los puerperales, pero las series de casos y los estudios de cohortes han descrito patrones preparto frente a puerperales. Por ejemplo, en Dublín se identificaron 276 casos de bacteriemia en mujeres embarazadas y puerperas; el 17% eran preparto, el 47% puerperales y el 36% se describieron como «intraparto». ⁵¹ Entre los casos preparto, el 41% se atribuyeron a fuentes genitales y el 46% a fuentes urinarias. El 90% de los casos intraparto surgieron de una fuente genital; entre los casos puerperales, el 54% fueron genitales, y el 25%, urinarios. Debe señalarse, sin embargo, que bacteriemia no es igual a sepsis, ya que una proporción importante de los casos de sepsis clínica no tienen un hemocultivo positivo y la bacteriemia por sí sola no se suele relacionar con insuficiencia orgánica; en este estudio de bacteriemia materna realmente solo el 2,6% de las mujeres requirieron ingreso en la UCI. En el extremo opuesto del espectro de gravedad, en una serie de muertes maternas causadas por sepsis, el 39% de los casos se iniciaron antes del parto, aunque estos incluyeron pérdidas del primer trimestre y abortos. ⁵²

Factores de riesgo

Se ha informado de que muchos factores de riesgo afectan a la probabilidad de sepsis en poblaciones obstétricas, pero la literatura no es congruente. Los hallazgos extraídos de grandes estudios se resumen en el **cuadro 71-3**. Los mayores riesgos se observaron en la histerectomía periparto y en ciertas enfermedades crónicas (insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática crónica, insuficiencia cardíaca); estas

CUADRO 71-3 FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS EN PACIENTES OBSTÉTRICAS**CONTRADICTORIOS**

Obesidad (la mayor parte de los estudios no encontró relación; 1 valor atípico)
 Embarazo múltiple (OR: 1-6,5)
 RPM y PP (OR: 1-3)
 Productos de la concepción retenidos (OR: 1-4,5)
 Diabetes pregestacional (OR: 1-3,4)

RIESGO MODERADO (OR < 2)

Nuliparidad
 Ascendencia africana
 Edad > 35 años
 Factores socioeconómicos
 Bajo nivel educativo
 Vivir en un barrio con mucha pobreza
 Carecer de seguro o tener un plan de seguro público

RIESGO ELEVADO (OR ≥ 2)

Técnicas de reproducción asistida (OR: ~5)
 Cerclaje (OR: 3,4-9,8)
 Cesárea (OR: 2-8,1)
 Infección por el VIH (OR: 3,2-4,2)
 Transfusión (OR: 10,9)
 Histerectomía periparto (OR: 56)
 Enfermedad renal crónica (OR: 33)
 Enfermedad hepática crónica (OR: 55)
 Insuficiencia cardíaca congestiva (OR: 135)

OR, odds ratio.

superaban a la diabetes pregestacional y al VIH. La diabetes gestacional tuvo efecto protector en el estudio único donde se analizó por separado.⁵³

Microbiología

Hay poca información, porque en muchas publicaciones la microbiología no se aborda de forma específica. En el sistema de vigilancia obstétrica del Reino Unido⁴⁵ (que se encuentra entre los informes más grandes y meticulosos), el laboratorio clínico solo pudo identificar el microorganismo en el 64% de los casos de sepsis materna y el médico solo pudo identificar la fuente en el 74%. Sorprendentemente, en el 16% no se conocía el organismo causante ni el origen de la sepsis. Estas cifras coinciden con la experiencia general de sepsis en una población general de adultos, en la que los hemocultivos son negativos en dos tercios de los pacientes con sepsis, y en un tercio lo son todos los cultivos.⁵⁴ Los organismos aislados con mayor frecuencia en la sepsis materna son *E. coli* y estreptococos de los grupos A y B,^{44,45} aunque se han notificado estafilococos, gramnegativos, anaerobios y muchos otros microorganismos.^{51,55} En el 15% de las muertes por sepsis materna en las cuales se pudo identificar algún microorganismo, la infección fue polimicrobiana.⁵²

Los microorganismos han sido históricamente identificados por los cultivos, pero ahora están surgiendo técnicas moleculares como herramientas para identificar las septicemias. Unas pocas horas después de que los hemocultivos se vuelvan positivos, los sistemas que hay disponibles en el mercado, como la tinción de hibridación *in situ* con fluorescencia de ácidos nucleicos peptídicos (PNA-FISH), la desorción/ionización mediante láser asistida por una con detección de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF) y/o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pueden identificar patógenos.⁵⁶ Además, ahora es posible aplicar técnicas de PCR para un panel de bacterias grampositivas y gramnegativas más hongos patógenos, directamente en muestras de sangre total, lo que podría acortar aún más el tiempo de obtención.⁵⁷ Sin embargo, en este momento, la concordancia entre

la PCR de sangre total y las técnicas basadas en cultivos no se acerca al 100%; los fallos de detección por la PCR probablemente se relacionan con la elección de los organismos incluidos en el panel de cribado. Curiosamente, la PCR es positiva al menos en el 10% de los pacientes con sospecha clínica de bacteriemia, pero con hemocultivos negativos.⁵⁷ Añadir pruebas moleculares a las pruebas basadas en cultivos probablemente reduciría el número de casos en los que no se identifica ningún microorganismo en caso de sospecha de sepsis.

Fisiopatología e inmunología

La sepsis no es una bacteriemia ni una infección, sino la disfunción orgánica causada por una falta de regulación de la respuesta del huésped a la infección. Prácticamente cualquier sistema y aparato puede verse afectado: el sistema nervioso central se manifiesta como alteraciones del estado mental; el sistema cardiovascular, como hipotensión, disfunción miocárdica o colapso circulatorio; los pulmones, como SDRA; el sistema gastrointestinal, como íleo paralítico; el hígado, como fallo hepático o transaminasas anormales; los riñones, como oliguria o insuficiencia renal aguda; la disfunción hematológica, como trombocitopenia o coagulopatía; las alteraciones endocrinológicas, como control anormal de la glucosa o disfunción suprarrenal.

Una respuesta exitosa del huésped a la infección debe equilibrar las ramas proinflamatoria y antiinflamatoria para eliminar los patógenos sin destruir los tejidos y órganos del huésped. La fisiopatología de la sepsis implica una interacción de la función inmunológica (inmunidad tanto innata como adaptativa), el endotelio y el intestino, especialmente su microbioma. Las diferencias genéticas desempeñan un papel más allá de los factores obvios de la edad o las comorbilidades; los polimorfismos específicos en las citocinas y los genes del receptor de tipo *Toll* (TLR) aumentan la susceptibilidad a diversos patógenos, y otros polimorfismos en la IL-8 y la proteína C aumentan el riesgo de insuficiencia orgánica y mortalidad cuando hay infección o sepsis.⁵⁸ Además, la interacción huésped-patógeno modifica o interviene en el desarrollo de la sepsis. Por ejemplo, las moléculas producidas por un huésped estresado se identifican por un sistema de detección de quórum bacteriano que luego activa de forma preferente los genes de replicación y virulencia.⁵⁹

Aún no está claro cómo modifica el embarazo las respuestas del huésped a la infección, y si la fisiología del embarazo hace que la falta de regulación o la disfunción orgánica sean más o menos probables.

Alteraciones fisiológicas del embarazo

En el embarazo humano normal hay un estado de expansión del volumen plasmático, aumento del gasto cardíaco y vasodilatación periférica. Hace algunos años, cuando el catéter de Swan-Ganz se empleaba de forma habitual en la sepsis grave, la imagen hiperdinámica de la sepsis era tan similar a la del embarazo normal que los intensivistas podían ser inducidos a error.

Ninguna de las definiciones de sepsis se ha inspirado en pacientes embarazadas y no tienen en cuenta las alteraciones en la fisiología normal que son características del embarazo. La aplicación de umbrales fisiológicos derivados de poblaciones no embarazadas puede llevar a sobre- o infradiagnosticar sepsis en pacientes embarazadas y en puerperas. Un análisis de los parámetros fisiológicos maternos normales⁶⁰ en comparación con los criterios de sepsis de 1992³⁵ mostró que los valores límite de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, $Paco_2$ y recuento de leucocitos para el SIRS y la sepsis se solapan con el rango normal en el embarazo, el parto y/o el puerperio temprano, limitando su uso en el diagnóstico de la sepsis en las pacientes obstétricas. La alta tasa de falsos positivos es un problema obvio, pero a la inversa, el obstetra puede reaccionar de forma negativa a los signos de sepsis, ya que está acostumbrado a la taquicardia o leucocitosis leve del embarazo normal.

Se ha intentado idear un sistema de puntuación específico en el embarazo para la sepsis. Se ha publicado una «puntuación de sepsis en obstetricia» que combina la temperatura materna; la presión arterial; la frecuencia cardíaca; la frecuencia respiratoria; la saturación periférica de oxígeno; el recuento de leucocitos (incluyendo el porcentaje de cayados), y el nivel de ácido láctico como factor predictivo del ingreso en la UCI por sepsis, modificando los límites para tener en cuenta los cambios bien conocidos en el embarazo.⁶¹ Aunque el valor predictivo positivo para el ingreso en la UCI (un marcador indirecto de morbilidad) fue más alto que la Rapid Emergency Medicine Score y la Modified Early Warning Score con el que se comparó, todavía era solo del 16,7% y no había información sobre criterios de valoración relevantes, como la morbilidad significativa, la insuficiencia orgánica o la muerte. Esta puntuación se ha evaluado junto con otros sistemas de puntuación usados frecuentemente en la UCI –que no tienen modificaciones para el embarazo– y tiene un mal rendimiento en la predicción de la mortalidad entre las pacientes obstétricas sépticas ingresadas en la UCI.⁶²

Hay que recordar que los criterios Sepsis-3 de 2016³⁹ hacen un cribado de la sepsis con una puntuación qSOFA (con dos de estos tres criterios: alteración de la actividad mental, frecuencia respiratoria ≥ 22 /min o presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg). Una puntuación anormal en el qSOFA debería hacer al médico considerar si hay infección o disfunción orgánica, y, si es así, iniciar el tratamiento. Si el paciente ya está en la UCI, se utiliza la puntuación SOFA completa en lugar de la qSOFA. En esta situación se debe tener en cuenta la sepsis si la puntuación SOFA aumenta en 2 o más (v. tabla 71-1). La puntuación SOFA completa funciona tan bien en las poblaciones obstétricas como en las no obstétricas para predecir la mortalidad por sepsis; el área bajo la curva ROC fue 0,79 para las pacientes obstétricas sépticas.⁶² La puntuación qSOFA aún no se ha evaluado para el embarazo. Sin embargo, podría idearse una modificación específica para el embarazo de la puntuación qSOFA que permita una mayor frecuencia respiratoria y una presión arterial sistólica más baja que en las personas adultas no embarazadas. Se han descrito valores normales longitudinales para las constantes vitales maternas.⁶³ A las 15 semanas, el límite inferior del rango normal (media menos 2 desviaciones estándar) para la presión arterial sistólica se extiende aproximadamente a 92 mmHg; a las 23 semanas, a 91 mmHg; a las 37 semanas, a 87 mmHg, y en el puerperio, a 99 mmHg. Para la frecuencia respiratoria, se demostró que el límite superior normal era de 16 respiraciones/min en el primer trimestre, 20 en el segundo trimestre, 25 en el tercer trimestre y 22 en las primeras 48 h después del parto.⁶⁰ Una frecuencia respiratoria de 22, como se especifica en la puntuación qSOFA, todavía se señalaría como anormal en el embarazo, excepto en el tercer trimestre. Todavía no se ha publicado ningún estudio que use la puntuación qSOFA en pacientes obstétricas o una puntuación qSOFA modificada para el embarazo. Sin embargo, la Society of Obstetric Medicine de Australia y Nueva Zelanda ha desarrollado una puntuación qSOFA obstétricamente modificada (omqSOFA) y recomienda que se considere sepsis en una mujer embarazada cuando se presentan dos o más de los siguientes^{62a}:

PA sistólica < 90 mmHg.

Frecuencia respiratoria > 25 respiraciones/min.

Alteración del estado mental.

Este cribado omqSOFA reconoce que en el embarazo normal puede haber una frecuencia respiratoria mayor y una menor presión arterial. Aún no se han notificado datos sobre el rendimiento real de esta puntuación en la detección o identificación de sepsis en el embarazo.

Diagnóstico, valoración y tratamiento

La disfunción orgánica nueva en una mujer previamente sana debe levantar la sospecha de sepsis. No es necesario que haya fiebre, pero puede estar presente. Si la puntuación qSOFA o la qSOFA modificada

por el embarazo es 2 o 3, se debe sospechar la sepsis como posible causa y realizarse una valoración adicional. Si la anamnesis o el examen físico admiten la posibilidad de infección o sepsis, se deben sacar cultivos (incluidos hemocultivos) e iniciar tratamiento antibiótico lo antes posible, preferiblemente en el plazo de 1 h tras el diagnóstico. No se puede permitir que la obtención de cultivos retrase el inicio de los antibióticos. Si se sospecha faringitis, es fundamental realizar pruebas rápidas para detectar una infección estreptocócica del grupo A con un frotis faríngeo y una prueba de detección rápida del antígeno; el cultivo también se debe realizar como contramuestra. La elección de antibióticos empíricos la dirigirá la fuente supuesta, los posibles microorganismos y los patrones locales de resistencia a los antibióticos, pero inicialmente deben ser de amplio espectro; muchas veces se preferirá un tratamiento múltiple. Los hospitales pueden tener establecidas recomendaciones específicas o se puede buscar orientación de un especialista en enfermedades infecciosas o de las guías de las sociedades especializadas (p. ej., Infectious Disease Society of America, Surgical Infection Society). **Se espera que las recomendaciones cambien a medida que evolucione la resistencia a los antibióticos.** En la tabla 71-2 se muestran algunas opciones: esta lista no es exhaustiva ni universal. Está ordenada por el foco sospechoso de infección, pero, como se mencionó anteriormente, no siempre se puede identificar el foco o la fuente de la sepsis. La cobertura de antibióticos debe reducirse y enfocarse cuando los resultados de los cultivos estén disponibles, suponiendo que el estado clínico de la paciente vaya a mejorar.

La Surviving Sepsis Campaign (SSC), una colaboración internacional en medicina intensiva, ha publicado directrices desde 2002 en un esfuerzo por reducir la mortalidad por sepsis. Las directrices se revisaron por última vez en 2016 y se pueden encontrar en www.survivingsepsis.org. No se centran en pacientes embarazadas y puérperas, pero representan el estándar general de atención.

Los puntos más importantes son tener un alto índice de sospecha y un umbral bajo para iniciar el tratamiento con antibióticos rápidamente en la primera hora de sospecha de sepsis. Debido a que estos pacientes se reconocen por su inestabilidad, se debe incrementar la frecuencia de monitorización y la revaloración: no se les puede prestar la atención habitual de la planta, comprobando las constantes vitales una vez por turno. Cuando se sospecha sepsis o esta es segura, una vez que se inician los antibióticos y se obtienen los cultivos debe iniciarse la búsqueda del foco de infección para controlar la fuente. Muchas veces se necesitan pruebas de imagen. Si se identifica un foco específico, se deben tomar medidas, como legar los productos de la concepción retenidos o drenar un absceso. Se debe emplear la intervención con la menor posibilidad de trastorno fisiológico (p. ej., pensar en el drenaje percutáneo de un absceso en lugar de hacer una laparotomía). La excepción a esta regla son las infecciones necrosantes de los tejidos blandos, donde se requiere un desbridamiento rápido y amplio. Se ha demostrado que el control de la fuente reduce la mortalidad en la sepsis⁶⁴ y, aunque no se ha estudiado de forma específica en la sepsis obstétrica, se espera que sea beneficioso. Muchos de los casos de sepsis en obstetricia se localizan en el útero y son de fácil control de la fuente. Las directrices del SSC tienen como objetivo el control de la fuente en las primeras 6-12 h, o «tan pronto como sea posible después de una reanimación inicial exitosa», porque parece haber una disminución en la supervivencia cuando el control se retrasa más allá de este plazo.⁶⁵

Si hay hipotensión o hipoperfusión, la rehidratación debe seguir inmediatamente al inicio de los antibióticos. La fiebre, la vasodilatación venosa y la filtración capilar dejan al paciente séptico con una precarga inadecuada. El SSC recomienda un bolo inicial de 30 ml/kg de una solución salina isotónica equilibrada en las primeras 3 h,⁶⁵ pero esta recomendación puede resultar muy agresiva en el embarazo, donde la presión oncótica coloidal es menor y el riesgo de

TABLA 71-2 Posibles opciones de antibióticos cuando se sospecha una sepsis

	Opción 1	Opción 2	Opción 3	
SI SE SOSPECHA UNA SEPSIS ESTREPTOCÓCICA DEL GRUPO A (faríngea, uterina, síndrome de shock tóxico o fascitis necrotizante) (Anderson, 2014 ¹²⁰)	Penicilina más clindamicina			
Neumonía (extrahospitalaria) (Mandell et al., 2007 ¹²¹)	Elija 1: cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina o ertapenem; más azitromicina, claritromicina o eritromicina			
Neumonía (hospitalaria) (Kalin et al., 2015 ¹²²)	Piperacilina-tazobactam	Cefepima o ceftazidima	Levofloxacino	Si hay posibilidad de SARM: añada vancomicina o linezolid
Corioamnionitis (Higgins et al., 2016 ¹²³)	Ampicilina más gentamicina			
Endometritis (posparto) (Chebbo et al., 2016 ¹²⁴)	Ampicilina más gentamicina; más clindamicina o metronidazol	Cefalosporina de segunda o tercera generación (p. ej., cefotetán, ceftaxidima o cefuroxima; cefotaxima, ceftazidima o ceftriaxona); más metronidazol		
Vías urinarias (Gupta et al., 2011 ¹²⁵)	Aminoglucósido más ampicilina	Penicilina antipseudomona de amplio espectro (carbenicilina, ticarcilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina)	Carbapenem (imipenem, meropenem, ertapenem)	
Abdominal, pero no uterino (Solomkin et al., 2010 ¹²⁶)	Elija una cefalosporina: cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, cefepima o ceftazidima; más metronidazol			
Piel o tejidos blandos (Stevens et al., 2014 ¹²⁷)	Si se sospecha infección necrotizante: vancomicina o piperacilina-tazobactam	Si no se sospecha una infección necrotizante de tejidos blandos: penicilina, ceftriaxona, cefazolina o clindamicina	Si se sospecha un absceso, elija uno de los siguientes: vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancina o ceftarolina; después, realice incisión y drenaje	

edema pulmonar es mayor. En cualquier caso, solo alrededor del 50% de los pacientes sépticos con hipotensión responden a los líquidos, y en los que no lo hacen, la sobrecarga hídrica agresiva puede producir disfunción diastólica, edema pulmonar y mayor mortalidad.⁶⁶ La ecografía a pie de cama puede identificar el grado de respuesta a los líquidos, bien midiendo el diámetro de la vena cava inferior (un diámetro de la VCI < 1,5 cm predice un buen grado de respuesta, y si es > 2,5 cm sugiere que el paciente está normovolémico), bien midiendo el agua pulmonar extravascular.⁶⁷ Estos parámetros no se han evaluado en el embarazo, aunque los obstetras son muy conscientes de la posibilidad de compresión de la VCI por el útero grávido cuando una paciente embarazada está en posición supina, y de forma refleja llevarán a cabo el desplazamiento del útero hacia la izquierda cuando esté hipotensa en esta posición. Se puede realizar una prueba de baja tecnología, rápida y reversible del grado de respuesta a los líquidos, mediante la elevación pasiva de las piernas a 45°: en pocos minutos tras esta maniobra los pacientes que responden bien a los líquidos mejorarán la hemodinámica y se les podrá hacer una carga

de líquido y los que no mejoran probablemente sea mejor tratarlos con vasopresores.⁶⁸

Después de la rehidratación, el manejo adicional de los líquidos lo debe marcar la valoración clínica continua. Esta se basará en la presión arterial y la frecuencia cardíaca y, muchas veces, en el lactato sérico, y no requiere medir la presión venosa central, que, en cualquier caso, tiene escasa validez por ser una medida estática (en lugar de dinámica).

No todos los pacientes sépticos pueden reanimarse solo con líquidos. El propósito de los vasopresores es constreñir la circulación sistémica dilatada de forma patológica en la sepsis y, por lo tanto, mantener una perfusión adecuada. El SSC recomienda la norepinefrina como fármaco de primera línea y no especifica un objetivo rígido de PAM.⁶⁵ Los intensivistas a menudo intentan una PAM superior o igual a 65 mmHg, pero este valor puede ser demasiado alto para un paciente joven previamente sano, y probablemente sea demasiado alto en el embarazo. Los valores obtenidos de mujeres embarazadas sanas⁶³ muestran que una PAM de 65-67 mmHg está 2 desviaciones estándar por debajo de la media, y 60 mmHg está 3 desviaciones estándar por