

Etiopatogenia en medicina perinatal. Reflexiones

Dr. Pedro Faneite

Coordinador de la Sección de Mortalidad materna y perinatal SOGV

La medicina perinatal se encuentra en una etapa en la que solo puede reconocer los síndromes clínicos, más que entidades distintas o enfermedades específicas causadas por mecanismos patológicos. Esto es verdad para cada una de las cinco condiciones que causan la mayoría de los casos de mortalidad y morbilidad perinatal: amenaza/parto prematuro, ruptura prematura de membranas, restricción de crecimiento fetal, las anomalías congénitas y preeclampsia. Estamos ante la presencia de una serie de enfermedades que rebasan la capacidad del conocimiento de una determinada especialidad o área del saber.

Ellas abarcan a la obstetricia, pediatría, neonatología, medicina perinatal, pero también encontramos entidades complejas en otras ciencias clínicas de la medicina (1,2); a medida que hemos ido avanzando en el conocimiento de sus intrincadas fisiopatologías se nos va haciendo difícil su entendimiento, no logramos disponer de una metodología diagnóstica con elevado acierto, nos urge conocer un tratamiento con resultados aceptables, poder expresar un pronóstico que se cumpla dentro de rangos lógicos, con estrategias de prevención verdaderamente útiles.

Esto ha hecho que miremos atrás y seamos sinceros con las investigaciones realizadas en determinadas patologías en las cuales hemos tratado de realizar descripciones o estudios de caracterización, si la vemos integralmente, hemos avanzado poco o nada a la hora de evaluar los resultados tomando en cuenta los parámetros o indicadores de salud oro: morbilidad materna y perinatal (3).

Uno de los mejores ejemplos puede ser la terminación del parto antes de tiempo, entendido como el nacimiento de un neonato que no está capacitado "per se" para la vida extrauterina. También se ha denominado parto pretérmino o parto prematuro. Otro ejemplo incontrovertible, es la preeclampsia, esta legendaria patología caracterizada por el incremento de la tensión arterial materna, acompañada frecuentemente con proteinuria y antiguamente asociada con el edema. Cuanta repercusión perinatal y materna han liderado estas enseñoreadas patologías.

Ambas entidades han variado sus definiciones y clasificaciones en el tiempo, esto se ha hecho con el objeto de etiquetarlas y diagnosticarlas mejor, y así precisar determinados tratamientos o conductas, pero al final el resultado materno-perinatal ha sido el mismo: éxito para ellas (4,5).

A la fecha, las investigaciones clínicas de estas noxas se han orientado fundamentalmente a la evaluación de aspectos epidemiológicos. Se ha pretendido conocer incidencias, características maternas, características personales y familiares, factores de riesgos asociados, resultados obstétricos (tipo de parto, etc.), resultados neonatales (peso, talla, etc.), morbilidad perinatal, todo a corto plazo, porque la ejecución de estudios a largo plazo en nuestro medio hay factores que lo dificultan.

Se ha profundizado y evaluado los diversos tratamientos sintomáticos y los resultados perinatales; etapa en la que nos encontramos, sin mayores avances (4,5), amén de aspectos muy específicos genéricos donde la evidencia científica ha revelado un resultado alentador, en relación al parto pretérmino tenemos el uso de los corticoides en la madurez pulmonar fetal (6,7), empleo de surfactan (8) y técnica de la madre canguro (9).

Es difícil analizar los diversos esquemas de medicina preventiva primaria, secundaria y terciaria. El fondo de todo es que estamos evaluando tratamientos a veces empíricos, frecuentemente sintomáticos y muy rara vez etiológicos. Conocemos esquemas de manejo muy detallados, que implican prolija descripción y muchas páginas, cuyo trasfondo lo que denota es ignorancia de la enfermedad.

Estamos ante una realidad que nos señala que necesitamos reorientar nuestros estudios y estrategias. Estamos frente entidades a las cuales se le está cambiando su denominación a síndrome (10), más que enfermedades específicas causadas por determinados mecanismos patológicos; esta nueva forma de verlas lo justifica porque tienen múltiples etiologías.

Así tenemos, al parto pretérmino se le ha incriminado

hasta siete vías patogénicas (condiciones médicas de la madre o del feto, infecciones, las influencias genéticas, exposición a riesgos ambientales y hábitos maternos, tratamientos de infertilidad, factores socioeconómicos y prematuridad iatrogénica) (11), a la restricción del crecimiento fetal se menciona la infección viral, trastornos citogenéticos, desnutrición materna, insuficiencia placentaria, etc. (12); mientras que la etiología de la toxemia es aún más ignorada (5,6).

Un planteamiento interesante se refiere a que hasta ahora hemos estado estudiando y analizando las consecuencias de la enfermedad más que a ella misma; estos síndromes obstétricos son la respuesta de adaptación de la unidad fetoplacentaria a agresiones patológicas (10). La preeclampsia ha sido experimentalmente inducida en animales cuando se restringe el flujo y se aumenta la resistencia vascular utero-placentaria, cuestión que sucede fisiopatológicamente en el ser humano, todo lleva a elevación de la tensión arterial, lo cual es una manifestación de un problema y no la enfermedad (13); en el parto prematuro se ha señalado que el feto se encuentra en un claustro hostil que lo obliga a salir, es una defensa o mecanismo de sobrevivencia (14). Este razonamiento nos explica porque los tratamientos sintomáticos con antihipertensivos en toxemia y tocolíticos en prematuridad no han tenido el éxito esperado y muchas veces causan efectos adversos (15).

Un detalle común de estas entidades es que su instauración es producto de un proceso progresivo, lento, bajo un manto sub-clínico, lo que ha orientado a la posibilidad beneficiosa y búsqueda o anticipo de métodos para diagnósticos precoces.

Por todo lo expuesto, urgimos de una nueva medicina, necesitamos individualizar y desarrollar métodos diagnósticos acorde al paciente. Apremia la redefinición de conceptos. El proceso inflamatorio se ha comprobado que forma y tiene papel fundamental en el trabajo de parto pretérmino (16), y se investigan nuevas vías fisiopatológicas para preeclampsia, restricción de crecimiento fetal, muerte fetal, entre otras (17).

En consecuencia, es posible que en el futuro se desarrolle una tecnología basada en toma de muestras biológicas (sangre, saliva, secreción vaginal, orina, etc.), con las cuales se hagan determinaciones seriadas de múltiples biomarcadores, que permitan diagnosticar e identificar subgrupos a ser tratados más específicamente. De igual manera la prevención, para lo cual deberíamos conocer orígenes o etiologías precisas. Sería un gran avance o viraje en nuestras conductas, dejaríamos de tratar síntomas.

En la medicina actual, se está sucediendo una migración a la investigación celular y molecular, están utilizando los recursos tecnológicos derivados de los empleados en el proyecto genoma humano (18), ha emergido la medicina

genómica (19), la cual apunta a una novedosa tecnología de punta; están naciendo bio-marcadores moleculares, nos referimos a probables avances etiopatogénicos en patologías en las cuales estamos estancados en la lucha por vencerla, las han llamado enfermedades moleculares. Ejemplos alentadores tenemos con el cáncer, así tenemos el cáncer colorrectal, donde el empleo de la tecnología genética ha permitido conocer variedades o subtipos, y actualmente es factible un tratamiento más preciso y resultado favorable (20,21), otro caso es en el campo de los trasplantes de órganos, donde los rechazos son de las mayores complicaciones. En la medicina perinatal, estamos en la fase de evaluación de estos novedosos recursos, y actualmente esperamos los resultados de esta esperanza futurística (22,23), que quizás nos aproxime a la etiopatogenia de estas entidades, y con ella podamos hacer diagnósticos y tratamientos más precoces, y posiblemente hasta una medicina preventiva esperanzadora.

No debemos aferrarnos a estos conocimientos, porque es probable que estemos tomando solo un extremo del ovillo; recordemos que existe un armamentario tecnológico que se está aproximando a la medicina, es una tecnología emergente en proceso de desarrollo: nanotecnología, la biotecnología, las tecnologías de la información y la comunicación, la ciencia cognitiva, la robótica, y la inteligencia artificial. Hay un nuevo mundo que está ante nuestros ojos !!!!

REFERENCIAS

1. Julià A, Marsal S. Enfermedades complejas: artritis reumatoide como modelo de estudio. *Medicina clínica*. 2003;616-618.
2. Dean M. Approaches to identify genes for complex human diseases: Lessons from Mendelian disorders. *Hum Mutat*. 2003;22:261-274.
3. Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J, Urdaneta E, Rodríguez F. Prematuridad. Resultados perinatales. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2006;66:213-218.
4. Sibai BM. Hipertensión. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editores. *Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies*. 5ª edición. Filadelfia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2007:chap 33.
5. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al. Hypertensive disorders in pregnancy. En: Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al, editores. *Williams Obstetrics*. 22ª edición. Nueva York, NY: McGraw-Hill; 2005:chap 34.
6. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
7. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for

- preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD000065. DOI: 10.1002/14651858.CD000065.pub2.
8. Soll RF. Surfactante sintético para el síndrome de dificultad respiratoria en neonatos prematuros. *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas* 2007, Número 4, artículo n.º: CD001149. DOI: 10.1002/14651858.CD001149
 9. Conde-Agudelo A, Diaz-Rossello JL, Belizan JM. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002771. DOI: 10.1002/14651858.CD002771.
 10. Di Rienzo C. The Great Obstetrical Syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:633-635.
 11. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ.* 2004;329:675-678.
 12. Faneite P. Retardo de crecimiento intrauterino. Clínica obstétrica. Zigelboim I, Domenico D, editores. 2ª edición. Caracas: Editorial MMV Disinlimed CA; 2004.p.473-477.
 13. Romero R, Lockwood C, Oyarzun E. Toxemia: New concepts in an old disease. *Semin Perinatol.* 1988;12:302-323.
 14. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Hobbins JC, et al. Infection and labour. III. Interleukin-1: A single for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:1117-1123.
 15. Torres-Cepeda D, Guerra-Velasquez M, Reyna-Villasmil E, Colmenares M, Delgado O, Mejía J, et al. Tocolisis con clorhidrato de isoxuprina o nifedipina en la amenaza de parto prematuro. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010;70:11-17.
 16. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007;25:21-39.
 17. Erez O, Romero R, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kusanovic J, Chaiworapongsa T, et al. Maternal anti-protein Z antibodies in pregnancies complicated by pre-eclampsia, SGA and fetal death. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22:622-671.
 18. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton G, et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001;291:1304-1351.
 19. Beckmann MW, Strick R, Strissel PL, Fasching PA, Oppelt P, Pöhls UD, et al. Aspects of molecular diagnostics and therapy in obstetrics and gynecology. *Expert Rev Mol Diagn.* 2003;3:279-287.
 20. Jankilevich G. La genómica llega a la clínica en el cáncer de colon. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2009;39:81-84.
 21. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonler DJ, et al. N. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *Engl J Med.* 2008;359:1757-1765.
 22. Kralj M, Kraljević S, Sedić M, Kurjak A, Pavelić K. Global approach to perinatal medicine: Functional genomics and proteomics. *J Perinat Med.* 2005;33:5-16.
 23. Romero R, Espinoza J, Gotsch F, Kusanovic J, Friel L, Erez O, et al. The use of high-dimensional biology (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) to understand the preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113(Suppl 3):118-135.

Dirección electrónica: faneitep@cantv.net



Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

Invita al

XXVII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología

28 de febrero al 3 de marzo de 2011

Eurobuilding Hotel & Suites

Caracas, DC

Información e inscripciones:

- Sede de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Maternidad Concepción Palacios, Av. San Martín, Caracas. e-mail: sogvzla@cantv.net • www.sogvzla.org
Teléfono: (+58-212) 461.6442- Fax: (+58-212) 451.0895
- CONGREX C.A. Av Blandín, Centro Comercial Mata de Coco, Piso 3, Oficina Oeste, La Castellana, Caracas. e-mail: ginecologia@www.congrex.com.ve • www.congrex.com.ve
Teléfono: (+58-212) 263.9733 - Fax: (+58-212) 263.3672