

PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

Vol. 37 • Núm. 1 • Enero – Abril 2023

www.perinatologia.mx • ISSN: 0187-5337

Editorial

- 50 años de epidemias en México: repercusiones sobre la salud reproductiva** 1
Ricardo Figueroa-Damián

Artículos originales

- Evaluación renal y multiorgánica en el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica** 3
Agustín Muñoz-Cutillas, Amaia Merino-Hernández, María Arriaga-Redondo, Gonzalo Solís-García, Ana Gutiérrez-Vélez, Paula Carrascosa-García y Dorotea Blanco-Bravo
- Factores de riesgo asociados a falla en la extubación en pacientes prematuros en la unidad de cuidados intensivos neonatales** 11
Ana F. Rodríguez-Cabrera, Bárbara G. Cárdenas-del Castillo, Rita Enríquez-Briceño y Adriana Nieto-Sanjuanero
- Características poblacionales y placentarias asociadas a óbito en infección asintomática por SARS-CoV-2** 18
Omar A. Tirado-Aguilar, Alan A. Ulloa-Domínguez, Ricardo D. Tirado-Aguilar, Cecilia Ramos-Mendoza, Paloma Mateu-Rogell, Salvador Espino-y Sosa y Raigam J. Martínez-Portilla

Artículos de revisión

- Pesticide exposure and its effects on intrauterine and postnatal development** 23
Ana L. Calderón-Garcidueñas, Ma. del Carmen Martínez-Valenzuela, and Stefan M. Waliszewski-Kubiak
- Papel de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina en la función del miometrio durante el embarazo y el trabajo de parto** 31
Ashley E. Castellanos-Villegas, Jorge D. Hernández-García y Edgar R. Vázquez-Martínez

Caso clínico

- Octreótida en el tratamiento de quilotórax congénito. Reporte de caso** 39
Ana F. Rodríguez-Cabrera, Adriana Nieto-Sanjuanero y Bárbara G. Cárdenas-del Castillo



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

Ética y Humanismo

50 años de epidemias en México: repercusiones sobre la salud reproductiva

50 years of epidemics in Mexico: repercussions on reproductive health

Ricardo Figueroa-Damián*

Editor en jefe, Revista de Perinatología y Reproducción Humana, Ciudad de México, México

En este momento, en que finalmente estamos paulatinamente saliendo de la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), es importante recordar que esta enfermedad no ha sido la única infección con características epidémicas que han ocurrido en los últimos 50 años y se han presentado en nuestro país, algunas de ellas formando parte de pandemias que han afectado significativamente la salud y el bienestar en la población mundial. En este recuento haremos énfasis en aquellas enfermedades infecciosas que han mostrado repercusiones sobre la salud reproductiva.

En primer lugar, señalaremos la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Hacia finales de 1981 se informaron los primeros casos de individuos aparentemente sin enfermedades de fondo, pero que desarrollaron infecciones de tipo oportunista, característicamente problemas asociados a una inmunodeficiencia. En un periodo relativamente breve de tiempo (tres años) se identificó el agente etiológico de estos problemas, el cual correspondió a un microorganismo que previamente no era conocido, un virus de la familia *Retroviridae*, que alteraba profundamente al sistema inmunitario de los individuos infectados y que se denominó VIH. Actualmente sabemos que este virus se puede transmitir de una madre infectada a su hijo, *in utero*, al momento del nacimiento o durante la lactancia, siendo esta transmisión vertical la principal vía de contagio en los niños. En los más de 40 años que hemos convivido con el VIH han ocurrido muchos avances positivos en el tratamiento de esta infección,

pero lo que es más importante resaltar es que aún se sigue viviendo la pandemia de la infección por el VIH y que la diseminación de este virus persiste como un problema de salud pública mundial.

A finales de la década de 1980 en nuestro país se presentó la última epidemia de sarampión que se tiene registrada. De 1989 a 1995 se reportaron 89,000,163 casos; el último caso autóctono en el país se registró en 1995. Esta epidemia se caracterizó por afectar a una proporción alta de individuos adultos. En el caso de mujeres embarazadas, si bien no se determinó un riesgo de transmisión vertical, sí se hizo evidente la ocurrencia de casos de mayor gravedad en este grupo poblacional, con una predisposición mayor a presentar complicaciones, principalmente neumonía, que con frecuencia puso en peligro la vida de estas pacientes y, por lo tanto, también de sus productos. Se observó un incremento en la incidencia de parto pretérmino en la embarazadas complicadas con sarampión. Para evitar el surgimiento de un nuevo brote epidémico de esta enfermedad es necesario mantener tasas altas de inmunización contra este virus entre la población.

En los primeros años de la década de 1990 llegó a México la séptima pandemia de cólera, infección ocasionada por la bacteria *Vibrio cholerae*, que ocasiona un cuadro infeccioso intestinal con diarrea severa que puede llevar a una deshidratación severa y muerte por un choque hipovolémico. La séptima pandemia de cólera inició en 1961 en las márgenes del río Ganges en India y se propagó hacia los países de Asia oriental.

*Correspondencia:

Ricardo Figueroa-Damián

E-mail: rfd6102@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 22-03-2023

Fecha de aceptación: 22-03-2023

DOI: 10.24875/PER.M23000013

Disponible en internet: 17-04-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(1):1-2

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

En 1970 se identificaron casos en África occidental, que se extendieron al norte y llegaron hasta Italia. Entre 1977 y 1978 se presentaron brotes en Japón. Para 1988 se habían reportado casos de cólera en 30 países, cifra que para 1989 se incrementó a 35. Para 1991, *V. cholerae* hizo su reaparición, después de casi 100 años de ausencia en el continente americano, ingresando por Perú y con diseminación a prácticamente a todos los países de las Américas, incluido México. En nuestro país el pico de la pandemia de cólera se presentó de los años 1991 a 1995. Desde la perspectiva de la salud reproductiva, el cólera no representa un problema especial, pero su alta morbilidad y mortalidad puede afectar a las mujeres en edad reproductiva y embarazadas. Un punto muy importante que resaltar es que el cólera llegó a nuestro país para quedarse. Actualmente lo podemos considerar como una infección de tipo endémica, que si bien no presenta una incidencia alta, periódicamente ocurren casos aislados, como en los años 2010, 2011 y 2012 en el estado de Sinaloa y en 2013, en el Distrito Federal, Hidalgo, Veracruz y San Luis Potosí. Actualmente, el cólera en el país se mantiene bajo control epidemiológico.

Entre 2009 y 2010 se vivió la pandemia de influenza A H1N1. Su origen estuvo muy cercano a México, el sur de los EE.UU., por lo que nuestro país muy rápidamente se vio afectado por esta infección viral. En el mes de mayo del 2009 se identificaron los primeros casos en México. El agente etiológico de esta pandemia fue una variante del virus de la influenza A, que contenía material genético de cepas aviar, porcina y humana. La experiencia en la atención de los pacientes con influenza A (H1N1) epidémica mostró que aquellos individuos que evolucionaron con un cuadro más severo y que presentaron una mortalidad mayor fueron pacientes que tenían una condición médica de fondo. De estas condiciones, el embarazo se relacionó con una mayor morbilidad y mortalidad.

Las mujeres embarazadas constituyeron una población vulnerable para la infección por el virus de la influenza A H1N1. La posibilidad de que el feto se viese afectado fue alta. La infección *in utero* se tradujo en

muerte fetal temprana (aborto), muerte fetal tardía, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino. Desde el punto de vista obstétrico, el virus de la influenza H1N1 incrementó la incidencia de abortos, partos pretérminos y muerte fetal.

A mediados del 2015, médicos de Brasil notaron un incremento en el número de recién nacidos con microcefalia, casos que se presentaron en las regiones del país afectadas por la epidemia del virus del Zika (VZIK). Para el mes de febrero de 2016 se habían recopilado en Brasil más de 4,300 casos de microcefalia potencialmente relacionados con la infección por el VZIK. Dicho virus se describió por primera vez en 1947, habiéndose aislado de la sangre de un macaco *Rhesus* localizado en el bosque Zika, en Uganda. La enfermedad por el VZIK en el hombre fue reconocida en Nigeria hacia el 1953. Este virus fue identificado por primera vez en el continente americano al inicio del 2015, a partir de su aislamiento de un brote epidémico de una enfermedad exantemática ocurrida en Brasil; para diciembre de 2015 el Ministerio de Salud de ese país estimó cerca de 1.3 millones de casos sospechosos. En octubre de 2015, Colombia informó el primer caso autóctono fuera de Brasil, para marzo de 2016 cerca de 51,000 casos sospechosos habían sido reportados en ese país. Para la mitad del 2016, el virus se había diseminado cuando menos a 33 países del continente americano, incluido México.

Actualmente existe evidencia substancial que indica que el VZIK se transmite de la madre a su feto. Material genético del virus se ha identificado en el líquido amniótico de madres cuyos hijos han presentado anomalías cerebrales, y el antígeno viral, así como ARN viral, se han encontrado en tejido cerebral de niños nacidos con microcefalia y que murieron en el periodo neonatal. Con estos hallazgos podemos considerar que el VZIK rápidamente se ha constituido en un agente infeccioso asociado al desarrollo de defectos congénitos del sistema nervioso central. Afortunadamente, en nuestro país se han reducido significativamente los casos de infección por el VZIK en la población general, lo que ha repercutido en una reducción muy importante en el número de casos de infección congénita por este virus.

Evaluación renal y multiorgánica en el paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica

Agustín Muñoz-Cutillas¹, Amaia Merino-Hernández^{1*}, María Arriaga-Redondo¹, Gonzalo Solís-García², Ana Gutiérrez-Vélez¹, Paula Carrascosa-García¹ y Dorotea Blanco-Bravo¹

¹Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²División de Neonatología, Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá

Resumen

Introducción: La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada-grave secundaria a asfixia perinatal puede afectar a cualquier órgano, empeorando el pronóstico. **Objetivo:** Evaluar la afectación renal y multiorgánica de estos pacientes. **Material y método:** Se incluyó a recién nacidos > 35 semanas con EHI moderada-grave tratados con hipotermia activa entre 2010 y 2020. Se evaluó la creatinina en tres periodos: 48-72 horas de vida, entre el 3.º y 7.º día de vida y del 7.º al 28.º día de vida. **Resultados:** Se incluyeron 135 pacientes: 112 con EHI moderada y 23 con EHI grave. Al comparar ambos grupos, se obtuvieron diferencias significativas a las 48-72 horas y entre 3.º-7.º día de vida. No hubo diferencias al comparar el método de hipotermia. Los pacientes con EHI grave presentaron mayor afectación hemodinámica, respiratoria y hepática. **Conclusiones:** Neonatos con EHI grave presentan aumento de los niveles de creatinina sérica y mayor afectación multiorgánica respecto a aquellos con EHI moderada.

Palabras clave: Insuficiencia renal. Encefalopatía hipóxico-isquémica. Asfixia perinatal. Afectación multiorgánica.

Renal and multiorgan evaluation in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy

Abstract

Background: Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) secondary to perinatal asphyxia can affect any organ, worsening the prognosis. **Objective:** To describe renal and multiorgan involvement in moderate-severe HIE. **Material and method:** Newborns > 35 weeks diagnosed with moderate-severe HIE who required active hypothermia between 2010-2020 were included. To assess renal involvement, serum creatinine was measured in three different periods: at 48-72 hours, between the 3rd and the 7th day, and from the 7th to the 28th day. **Results:** A total of 135 patients were included, 112 (83%) with moderate and 23 (17%) with severe HIE. Significant differences were obtained when comparing median creatinine levels at 48-72 hours and between 3-7 days in both groups. There were no differences in creatinine according to the hypothermia method. Patients with severe HIE presented greater hemodynamic, respiratory, and hepatic involvement. **Conclusions:** Neonates with severe HIE present increased serum creatinine levels and greater multi-organ involvement than those with moderate HIE.

Keywords: Renal failure. Multiorgan involvement. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Perinatal asphyxia.

*Correspondencia:

Amaia Merino-Hernández

E-mail: amaia.merino1@gmail.com

Fecha de recepción: 13-11-2022

Fecha de aceptación: 11-01-2023

DOI: 10.24875/PER.22000015

Disponible en internet: 17-04-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(1):3-10

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada-grave secundaria a una situación de asfixia perinatal supone la principal causa de daño neurológico en el recién nacido a término¹.

En nuestro medio, a pesar de haber disminuido en los últimos años, la incidencia de la EHI moderada-grave se sitúa en torno a 0.5-1 de cada 1,000 recién nacidos a término¹.

Desde la introducción y generalización en países desarrollados del tratamiento con hipotermia terapéutica (HT) se ha producido un descenso en las tasas de muerte y discapacidad neurológica grave de estos pacientes. Este riesgo ha disminuido del 77 al 64% para la EHI grave y del 52 al 35% para la EHI moderada, en términos de mortalidad y discapacidad grave a la edad de 18 meses²⁻⁴.

La asfixia perinatal, sin embargo, no solo afecta al sistema nervioso central, sino que puede afectar a cualquier órgano, empeorando el pronóstico de estos pacientes. Además de la afectación neurológica, hace años que se describió la afectación extraneural de los pacientes con EHI, demostrando, a pesar de la poca homogeneidad de los estudios, que la existencia de EHI suponía un riesgo de afectación multiorgánica⁵⁻⁷. La inestabilidad hemodinámica puede estar en relación tanto con la afectación hipóxico-isquémica, como con la necesidad de sedación y la disminución de la frecuencia cardíaca de los pacientes en tratamiento con hipotermia⁸. La afectación respiratoria de estos pacientes también ha sido descrita⁹ y ha de ser manejada con sumo cuidado para evitar el empeoramiento del pronóstico neurológico secundario a variaciones en el dióxido de carbono y en la oxigenación. En cuanto a la afectación hepática, se ha objetivado un aumento significativo en las transaminasas en pacientes con EHI¹⁰. El tratamiento adecuado de la coagulopatía y la plaquetopenia antes del inicio de la hipotermia, la corrección del pH para la temperatura y, de la hipertensión pulmonar con óxido nítrico y sedación si se precisa, hacen de la hipotermia un tratamiento en sí mismo no solo seguro sino útil para la afectación sistémica de la hipoxia isquemia¹¹.

La afectación renal es posiblemente la más difícil de evaluar. En los últimos años los criterios de disfunción renal agudo han sido revisados, y hoy en día se utilizan clasificaciones específicas como la *Neonatal Kidney Diseases Improving Global Outcomes* (KDIGO)¹², en la que los criterios son mucho más sensibles. Estudios que han utilizado dicha clasificación cifran la incidencia

de insuficiencia renal aguda en pacientes con EHI sometidos a hipotermia activa en el 35-39%¹³⁻¹⁵. La afectación renal se ha relacionado con mayor gravedad del cuadro asfíctico y también parece asociarse al aumento de mortalidad de estos recién nacidos^{13,16}. Además, la disfunción renal secundaria al estado asfíctico parece aumentar el tiempo de ventilación mecánica, de estancia en cuidados intensivos neonatales y la mortalidad¹³.

Respecto a las cifras de creatinina, los pacientes con EHI tienen valores aumentados de creatinina respecto a controles sanos y este aumento parece ser directamente proporcional a la gravedad de la encefalopatía¹⁷.

Al igual que ocurre con el pronóstico neurológico, un reciente metaanálisis ha demostrado un efecto protector de la hipotermia activa a nivel renal, con una disminución de la incidencia de disfunción renal agudo (*relative risk* [RR]: 0.81; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.67-0.98)¹⁸.

Sin embargo, son escasos los estudios que evalúan la función renal en el recién nacido con EHI sometido a tratamiento con hipotermia activa, por ello el objetivo principal de este trabajo es evaluar la afectación renal de los pacientes con EHI moderada-grave sometidos a hipotermia activa. Los objetivos secundarios son relacionar el grado de afectación renal con el grado de afectación neurológica y evaluar la afectación multiorgánica en pacientes con EHI moderada-grave.

Material y métodos

Pacientes

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico realizado en un hospital de nivel IIIC¹⁹ que incluye a pacientes de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con diagnóstico de EHI moderada o grave sometidos a tratamiento con hipotermia activa desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2020. El estudio fue aprobado por el comité de ética de dicho hospital.

Se definió como recién nacidos con EHI moderada-grave aquellos que cumplían al menos un indicador del criterio 1 y 2, y obligatoriamente el criterio 3²⁰:

- Criterio 1. Datos perinatales de riesgo (evento hipóxico-isquémico centinela, registro cardiotocográfico sugestivo de riesgo de pérdida de bienestar fetal).
- Criterio 2. Indicadores de asfixia perinatal: pH de cordón o en su defecto del recién nacido en la primera hora de vida < 7 con déficit de bases ≥ -16,

Apgar a los 10 minutos ≤ 5 y necesidad de reanimación neonatal durante más de 10 minutos.

- Criterio 3. Síndrome de disfunción neurológica manifestada como disminución del nivel de consciencia (letargia, estupor o coma) con o sin crisis epilépticas dentro de las primeras 6 horas de vida.

Se excluyeron del estudio pacientes con presencia de malformaciones mayores, menos de 72 horas de hipotermia activa, encefalopatía no secundaria a asfisia perinatal, presencia de malformación nefro-urológica y aquellos con *exitus* en los primeros 7 días de vida. Así mismo, se excluyeron a los recién nacidos con antecedentes maternos de enfermedad renal que, potencialmente, pudiese afectar a la determinación de creatinina del recién nacido.

Para definir el grado de encefalopatía se utilizó la escala de García-Alix²¹. Para definir la afectación hemodinámica se tuvo en cuenta la necesidad de al menos un inotrópico o la presencia de hipertensión pulmonar medida con ecocardiografía, para la respiratoria la necesidad de ventilación mecánica invasiva o de fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) mayor al 40%, para la hepática el aumento de los valores de ratio internacional normalizado (INR), bilirrubina y transaminasas, para la hematológica la presencia de plaquetopenia y/o la necesidad de transfusión de hemoderivados^{11,22}.

Para evaluar la afectación renal, ante la falta de validación de otros biomarcadores como la cistatina C en neonatos y su uso poco generalizado, se ha utilizado la creatinina sérica (realizada mediante el método de Jaffé cinético estandarizado a espectrometría de masas por dilución isotópica). Se ha registrado en tres periodos diferentes: a las 48-72 horas de vida, entre el 3.º y 7.º día de vida y del 7.º al 28.º día de vida; se ha valorado su evolución y relacionado con el grado de encefalopatía y método de hipotermia.

Método de hipotermia terapéutica

La HT se realizó inicialmente mediante hipotermia cerebral selectiva Olympic Cool-Cap®, y a los dos años de inicio del programa de HT se añadió hipotermia corporal total servocontrolada con Tecotherm Neo®. Ambos dispositivos fueron utilizados conjuntamente durante tres años. Posteriormente, desde finales del año 2014 y hasta la actualidad, solo se utilizó hipotermia corporal Tecotherm Neo®. Durante los años en que coexistieron ambos dispositivos, la elección de uno u otro se realizó en función de la disponibilidad del equipo y la preferencia del neonatólogo de guardia. Durante el tratamiento

con hipotermia cerebral selectiva se mantuvo una temperatura rectal objetivo de 34.5 ± 0.5 °C, manteniendo un enfriamiento cerebral mayor (alrededor de 28 °C en la superficie craneal) y con el dispositivo de hipotermia corporal total se mantuvo una temperatura rectal objetivo de 33.5 °C; en ambos casos la duración del tratamiento fue de 72 horas con un recalentamiento lento posterior (0.2-0.5 °C/h). Durante el tratamiento con hipotermia todos los recién nacidos recibieron sedoanalgesia con opiáceos (fentanilo o cloruro mórfico) para control de la incomodidad térmica.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se resumen con medianas y rangos intercuartílicos, las categóricas con porcentajes y frecuencias absolutas. El análisis bivalente se realizó con U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y con Chi cuadrada para variables cualitativas. Se estableció significación estadística en $p < 0.05$. Para el análisis multivariante, se realizaron modelos de efectos mixtos evaluando el impacto de la afectación neurológica en la evolución de los valores de creatinina en tres puntos temporales (48-72 horas, 3-7 días y más de 7 días).

Resultados

Durante el tiempo de estudio se recogieron 155 pacientes con diagnóstico inicial de EHI moderada-grave. Excluyéndose posteriormente nueve pacientes que presentaron malformaciones congénitas mayores, siete pacientes que fallecieron durante la primera semana de vida y cuatro que presentaban edad gestacional < 35 semanas. Incluyendo finalmente en el estudio a 135 pacientes.

De los 135 pacientes incluidos en el estudio, 112 (83%) presentaron EHI moderada y 23 EHI grave (17%). Los pacientes con EHI grave presentaron puntuaciones de Apgar al minuto y a los cinco minutos menores que los pacientes con EHI moderada y precisaron reanimación avanzada (intubación, masaje cardíaco o adrenalina) de manera más frecuente. Además, la entrada en hipotermia fue más precoz en los pacientes con EHI grave. En la [tabla 1](#) se resumen las variables generales y perinatales en función del grado de EHI y para el total de la muestra.

En cuanto a la afectación multisistémica, 68 pacientes (50.4%) presentaron afectación hemodinámica y 80 (59.3%) respiratoria. Además, se ha observado mayor afectación hemodinámica y respiratoria en los pacientes con EHI grave, así como valores superiores

de INR y transaminasas, con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo no se han encontrado diferencias en la afectación hematológica (Tabla 2).

En cuanto a la afectación renal, la mediana de creatinina del total de la muestra fue 0.59 mg/dl a las 48-72 horas (0.41-0.89), 0.53 mg/dl (0.38-0.81) entre los 3 y los 7 días de vida y 0.37 mg/dl (0.27-0.5) a partir de la semana de vida. Al comparar ambos grupos se obtuvieron valores superiores de creatinina (mg/dl) en el grupo de EHI grave frente al grupo de EHI moderada a las 48-72 horas y entre el 3.º y 7.º día con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3, Figs. 1 y 2).

Del total de pacientes, se obtuvieron valores de creatinina a partir de la semana de vida en 58 (45 del grupo de encefalopatía moderada y 13 del grupo de encefalopatía grave), sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Seis de los pacientes (4.5%) precisaron técnicas continuas de depuración extrarrenal, hemofiltración en todos los casos, sin diferencias significativas entre los grupos a estudio ($p = 0.280$); 4 (3.5%) en el grupo de EHI moderada vs. 2 (8.7%) en el grupo de EHI grave.

Del total de la muestra, 97 pacientes fueron sometidos a hipotermia corporal total (72%) y 38 pacientes a hipotermia cerebral selectiva (28%). No se objetivaron diferencias significativas en los valores de creatinina (mg/dl) en los tres periodos de estudio entre ambos grupos de tratamiento: 0.69 (0.42-1.02) en corporal total vs. 0.58 cerebral selectiva (0.41-0.88) a las 48-72 horas ($p = 0.436$); 0.58 (0.40-0.97) vs. 0.51 (0.34-0.76) entre el 3.º y 7.º día ($p = 0.372$); 0.36 (0.27-0.55) vs. 0.37 (0.23 vs. 0.60) entre el 7.º y 28.º día de vida ($p = 0.893$).

En el modelo de efectos mixtos (Tabla 4) se encontraron diferencias significativas en el descenso de las cifras de creatinina, de tal forma que los pacientes con encefalopatía grave tuvieron cifras de creatininas superiores y durante más tiempo respecto a los pacientes con encefalopatía moderada, una vez ajustados los resultados por edad gestacional y sexo (OR: 1.2; IC95%: 1.03-1.43; $p = 0.022$).

Discusión

El presente estudio pretende evaluar la afectación multiorgánica de los pacientes con EHI moderada-grave sometidos a hipotermia activa, con especial atención en la afectación renal. Se objetiva aumento de niveles de creatinina en muchos de ellos, siendo más elevado y prolongado en los pacientes con EHI

grave. Además se objetiva mayor afectación hemodinámica, respiratoria y hepática.

A pesar de conocer que la afectación renal en pacientes con EHI moderada-grave supone un peor pronóstico, con aumento de la gravedad del cuadro asfíctico y mayor mortalidad de estos pacientes, se trata de una entidad poco estudiada en la literatura^{13,16}.

Una de las dificultades para la valoración de la función renal es el método de análisis de esta. La creatinina sérica del recién nacido presenta una serie de limitaciones propias. Por un lado, la creatinina al nacimiento se ve influenciada por la creatinina materna. Además, la composición del plasma del neonato (menos albúmina, más bilirrubina) puede afectar al valor de creatinina sérica. Y, por último, en los neonatos no se produce secreción tubular activa, pero sí reabsorción tubular, por lo que el aclaramiento de creatinina no refleja completamente el filtrado glomerular^{23,24}.

Aunque otros biomarcadores como la cistatina C parecen ser mejores evaluadores del daño renal, aun no están suficientemente validados en neonatos y, la realidad es que, hoy en día, la creatinina sérica continúa siendo el método más utilizado en la práctica clínica²³⁻²⁵.

En este sentido, una reciente revisión sistemática²⁵ incluye 13 trabajos que analizan los valores de creatinina sérica durante la primera semana de vida en neonatos con EHI sometidos a HT. En nuestro estudio, debido a la influencia materna en los valores de creatinina en las primeras horas de vida^{26,27}, decidimos no evaluar dichos resultados. No obstante, en la citada revisión²⁵ se pone de manifiesto que ya en las primeras horas de vida existen valores de creatinina significativamente más altos en neonatos con EHI respecto a neonatos sanos. Con el paso de los días, al igual que en nuestro estudio, se objetiva una tendencia decreciente de dichos valores, pero con cifras superiores a neonatos sanos.

Solo dos de estos trabajos, los de Sarkar et al.¹⁴ y Gupta et al.²⁶, relacionan las cifras de creatinina con la gravedad de la encefalopatía, encontrando mayor gravedad asfíctica en pacientes con insuficiencia renal aguda. Esto concuerda con nuestros resultados, en los que los pacientes con EHI grave presentan cifras significativamente superiores a los EHI moderada tanto a las 48-72 horas como entre el tercer y séptimo día de vida. Hay otros estudios como el de Alsina et al.²⁴ donde también se constatan valores de creatinina sérica más elevados a las 72 horas en pacientes con EHI grave respecto a EHI moderada.

En cuanto al método de hipotermia, pocos estudios comparan los valores de creatinina en función del

Tabla 1. Variables generales y perinatales en función del grado de EHI y para el total de la muestra

	EHI moderada (112)	EHI grave (23)	Total (135)	p
Sexo masculino*	60 (53%)	10 (43%)	70 (52%)	0.46
Peso al nacimiento (gramos)**	3,000 (2,700-3,355)	3,000 (2,600-3,400)	3,000 (2,700-3,360)	0.83
Parto instrumental/cesárea*	91 (81.3%)	20 (83%)	111 (82.2%)	0.76
Apgar 1**	4 (2-6)	2 (0-3.5)	3.5 (2-5)	< 0.001
Apgar 5**	6 (5-7)	4 (2-6)	6 (4-7)	< 0.001
pH al nacimiento†	6.98 (6.89-7.21)	6.90 (6.80-7.06)	6.98 (6.86-7.17)	0.35
Reanimación avanzada*	60 (53.6%)	21 (91.3%)	81 (60%)	< 0.001
Horas de vida entrada HT**	6 (4.5-7.11)	4 (2.5-5)	5.5 (4-7)	< 0.001
Temperatura ingreso (°C)**	34.5 (33.7-35.2)	34 (33-35)	34.5 (33.5-35.2)	0.069
Edad gestacional (semanas)**	39.4 (38.0-40.5)	38.8	(36.8-40.2)	0.078
Método de hipotermia: CT*	80 (71%)	17 (74%)	97 (72%)	0.809

*Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas (porcentaje).

**Las variables cuantitativas se expresan como mediana (p25-p75).

CT: corporal total; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; HT: hipotermia terapéutica.

Tabla 2. Afectación multiorgánica

	EHI moderada (112)	EHI grave (23)	Total (135)	p
Afectación hemodinámica Soporte inotrópico/HTP*	48 (42.9%)	20 (87%)	68 (50.4%)	< 0.001
Afectación respiratoria VMC/VAFO/FiO ₂ > 40*	58 (51.8%)	22 (95.7%)	80 (59.3%)	< 0.001
Afectación hepática INR máximo**	1.57 (1.3-2.63)	2.04 (1.47-2.4)	1.6 (1.3-2.1)	0.048
ALT (U/l)**	30 (18-87.5)	78 (37.5-204.5)	34 (19-108)	< 0.001
AST (U/l)**	58 (39-88)	136 (68.5-228.5)	62 (40-98)	< 0.001
BRB directa (mg/dl)**	0.5 (0.4-0.9)	0.6 (0.5-0.85)	0.6 (0.4-0.9)	0.278
Afectación hematológica Plaquetas mínimas (plaquetas x10 ⁹ l)	148 (72-190)	93 (56-175)	145 (65.5-188.5)	0.165
Necesidad de transfusión†	55 (49.1%)	14 (60.9%)	69 (51%)	0.363

*Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas (porcentaje).

**Las variables cuantitativas se expresan como mediana (p25-p75).

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BRB: bilirrubina; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; HTP: hipertensión pulmonar; INR: ratio internacional normalizado; VAFO: ventilación de alta frecuencia; VMC: ventilación mecánica convencional.

método empleado. Sarkar et al.²⁸ y Selewski et al.¹³ comparan los valores de creatinina sérica en pacientes tratados con hipotermia cerebral selectiva y con hipotermia corporal total, sin encontrar diferencias significativas entre ambos, en la misma línea de los resultados obtenidos en la revisión sobre la hipotermia activa en la EHI²⁹ y en nuestro estudio. Sin embargo, a pesar de no encontrar diferencias significativas entre ambos grupos, en nuestra muestra se objetiva una tendencia a menor cifra de creatinina en el grupo de hipotermia

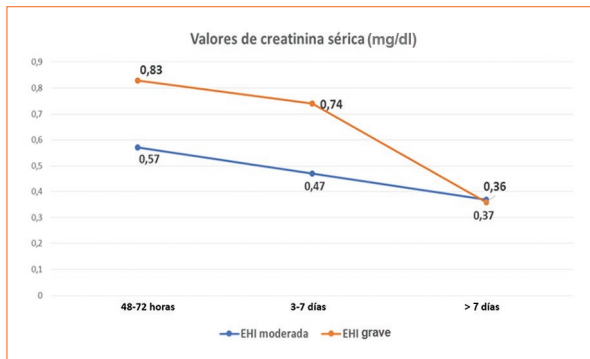
cerebral selectiva en la primera semana de vida, pudiendo relacionarse con una mayor perfusión renal en tratamiento con Cool-Cap® respecto a hipotermia corporal total, igualándose los valores a partir de la semana de vida.

En la actualidad existe controversia en cuanto a los criterios de insuficiencia renal aguda (IRA) en neonatos. Aunque en los últimos años han aparecido clasificaciones como la Neonatal KDIGO¹², hay trabajos que indican que su sensibilidad sigue siendo insuficiente²⁶.

Tabla 3. Valores de creatinina (mg/dl) en los tres periodos de estudio

	Total	EHI moderada	EHI grave	p
48-72 horas (n = 113)	0.59 (0.41-0.89)	0.57 (0.41-0.84)	0.83 (0.52-1.42)	< 0.01
3-7 días (n = 89)	0.53 (0.38-0.81)	0.47 (0.32-0.68)	0.74 (0.54-1.07)	< 0.01
> 7 días (n = 58)	0.37 (0.27-0.55)	0.37 (0.25-0.54)	0.36 (0.27-0.69)	0.8

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.

**Figura 1.** Evoluciones medianas de creatininas según el grado de encefalopatía.

EHI: Encefalopatía hipóxico-isquémica.

Teniendo en cuenta que los nuevos criterios de IRA (KDIGO) se basan, además de en la disminución del ritmo de diuresis, en la elevación proporcional de creatinina respecto a la creatinina basal y que los recién nacidos presentan una disminución fisiológica de dichos valores durante los primeros días de vida, estos criterios pueden suponer un infradiagnóstico. Además, los pacientes con EHI tienen valores más elevados de creatinina al nacimiento respecto a recién nacidos sanos, por lo que necesitarían un incremento absoluto mayor de las cifras de creatinina para cumplir los criterios de IRA, pudiendo aumentar el infradiagnóstico²⁵. Por ello, otros métodos basados en un descenso más lento de lo esperado de dichos valores puede suponer una mejora en el diagnóstico de IRA en estos pacientes²⁶. En nuestro caso, dado que se trata de un estudio retrospectivo, con limitaciones para obtener valores exactos de diuresis, no pudimos utilizar dichas definiciones de insuficiencia renal aguda. En este sentido, y aunque este estudio permite conocer los valores de creatinina y su evolución, son necesarios estudios prospectivos que evalúen dichas y otras posibles definiciones de daño renal agudo.

Más allá de los resultados obtenidos, es importante remarcar que solo el 51% (58) de los pacientes de nuestro estudio tenía registrados valores de creatinina más allá de la primera semana de vida, lo que demuestra que la afectación renal sigue siendo insuficientemente estudiada y seguida en estos pacientes. Teniendo en cuenta nuestros resultados y experiencia, se podría recomendar realizar un plan integral para seguimiento de la función renal de los pacientes con EHI; especialmente aquellos con valores de creatinina elevados al alta, necesidad de técnicas de depuración extrarrenal y pacientes con afectación neurológica grave.

Respecto a la afectación multiorgánica, aunque es conocida y estudiada en pacientes con EHI, escasos estudios relacionan la gravedad de la EHI con dicha afectación. En nuestro estudio encontramos una relación estadísticamente significativa entre la gravedad de la encefalopatía y la afectación hemodinámica, respiratoria y hepática, evidenciándose que los pacientes con mayor gravedad del cuadro asfíctico presentan mayor afectación multiorgánica, al igual que se observa en el estudio de Alsina et al²². Sin embargo en nuestro estudio no se objetivaron diferencias en la afectación hematológica según el grado de encefalopatía. Recientes trabajos^{22,30,31} demuestran asociación entre la afectación multiorgánica y peores resultados tanto desde el punto de vista de mortalidad como de neurodesarrollo. Se proponen escalas que ayuden a predecir y optimizar el manejo de este grupo de pacientes.

El presente estudio muestra varias limitaciones, como su diseño unicéntrico y retrospectivo; es posible que haya pérdida de información, que se ha intentado subsanar con una revisión exhaustiva de las historias de los recién nacidos. Como se ha comentado, al tratarse de un estudio retrospectivo, otra de las limitaciones del estudio es la dificultad de aplicar la definición de IRA más aceptada en la actualidad. Además, para poder evaluar de forma más completa la función renal faltarían datos acerca de la función tubular. Por otro

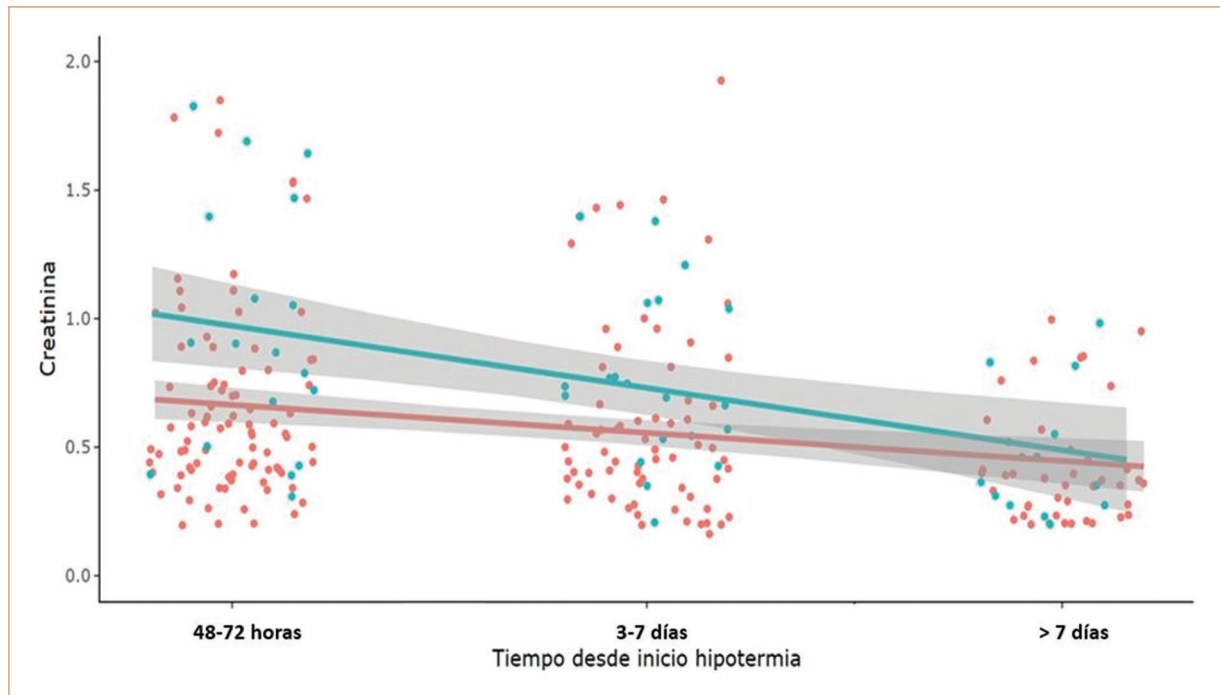


Figura 2. Valores de creatinina (mg/dL) y tendencia a través de una recta de regresión. Línea azul: EHI grave; línea roja: EHI moderada

Tabla 4. Factores independientes relacionados con la evolución de creatinina (mg/dL). Modelo lineal de efectos mixtos

	OR (IC)	p
Tiempo*	0.87 (0.82-0.92)	0.014
Edad gestacional (semanas) [†]	0.97 (0.94-0.99)	< 0.001
Sexo [‡]	1.2 (1.06-1.38)	0.137
Grado de encefalopatía [§]	1.2 (1.03-1.43)	0.022

*Tiempo: OR ajustado de tiempo desde el primer registro de creatinina.

[†]Edad gestacional: OR ajustado de edad gestacional en semanas.

[‡]Sexo: OR ajustado de sexo femenino.

[§]Grado de encefalopatía: OR ajustado de encefalopatía grave, respecto a moderada.

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

lado, un número importante de los recién nacidos incluidos presentaron un seguimiento escaso de la función renal, especialmente a partir de la semana de vida. Por último, según lo descrito en previamente, otra de las limitaciones del estudio es el empleo de creatinina sérica como parámetro para evaluar la función renal, esto es debido a su empleo sistemático en la práctica clínica habitual, suponiendo una limitación menor.

A pesar de dichas limitaciones, este trabajo supone uno de los estudios con mayor tamaño muestral centrados en la evaluación multiorgánica de la EHI. Más aun a nivel de la evaluación renal, a menudo olvidada en este grupo de pacientes. Nuestros resultados reflejan la situación actual de dicha afectación, suponiendo un punto de partida para, en el futuro próximo, llevar a cabo un estudio prospectivo que permita conocer de una manera más completa la afectación renal de estos pacientes y poder protocolizar su seguimiento.

Conclusiones

Según este estudio, un elevado porcentaje de neonatos con EHI moderada-grave presenta aumento de los niveles de creatinina sérica, siendo más elevado y prolongado en el tiempo en los pacientes con EHI grave. Esto puede significar una mayor afectación renal en estos pacientes, como ocurre en el caso de la afectación hemodinámica, respiratoria y hepática.

Se necesita un mayor seguimiento de la afectación renal en pacientes con EHI, así como unos criterios estandarizados para el diagnóstico de IRA en este grupo de edad y estudios que evalúen esta afectación a largo plazo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Arnáez J, García-Alix A, Arca G, Caserio S, Valverde E, Moral MT, et al. Population-based study of the national implementation of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2018;8(1):24-9.
2. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(6):558-66.
3. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(2):140-9.
4. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340(feb09 3):c363-c363.
5. Phelan JP, Ahn MO. Intrapartum fetal asphyxial brain injury with absent multiorgan system dysfunction. *J Matern Fetal Med*. 1998;7:19-22.
6. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(2):F152-5.
7. Hankins GDV, Koen S, Gei AF, Lopez SM, van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5):688-91.
8. Habib S, Saini J, Amendoeira S, McNair C. Hemodynamic instability in hypoxic ischemic encephalopathy: More than just brain injury-understanding physiology, assessment, and management. *Neonatal Netw*. 2020;39(3):129-36.
9. Szakmar E, Jermendy A, El-Dib M. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy [published correction appears in *J Perinatol*. 2019 Apr⁸. *J Perinatol*. 2019;39(6):763-73.
10. Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Lamba M, Pandita A, Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:1-6.
11. Róka A, Vásárhelyi B, Bodrogi E, Machay T, Szabó M. Changes in laboratory parameters indicating cell necrosis and organ dysfunction in asphyxiated neonates on moderate systemic hypothermia. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1118-21.
12. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics*. 2015;136(2):e463-73.
13. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2013;162(4):725-9.e1.
14. Sarkar S, Askenazi DJ, Jordan BK, Bhagat I, Bapuraj JR, Dechert RE, et al. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. *Pediatr Res*. 2014;75(3):431-5.
15. Mok TYD, Tseng MH, Lee JC, Chou YC, Lien R, Lai MY, et al. A retrospective study on the incidence of acute kidney injury and its early prediction using troponin-I in cooled asphyxiated neonates. *Sci Rep*. 2020;10:15682.
16. Patel A, Sharma D, Shastri S, Sharma P. Acute renal failure in critically ill newborns increases the risk of death: a prospective observational study from India. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(17):2878-82.
17. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr*. 2005;42(9):928-34.
18. Van Wincoop M, de Biji-Marcus K, Lilien M, van den Hoogen A, Groenendaal F. Effect of therapeutic hypothermia on renal and myocardial function in asphyxiated (near) term neonates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247403.
19. Rite Gracia S, Fernandez Lorenzo J.R. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(1):51.e1-51.e11.
20. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-ischémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(5):341.e1-341.e3420.
21. García-Alix A, Martínez Biarge M, Arnáez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-ischémica. Protocolos AEPED [Internet]. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/26.pdf>
22. Alsina M, Martín-Ancel A, Alarcon-Allen A, Arca G, Gayá F, García-Alix A. The severity of hypoxic-ischemic encephalopathy correlates with multiple organ dysfunction in the hypothermia era. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(3):234-40.
23. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al.; on behalf of the Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1:184-94.
24. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol*. 2014;41(3):487-502.
25. Borloo N, Smits A, Thewissen L, Annaert P, Allegaert K. Creatinine trends and patterns in neonates undergoing whole body hypothermia: A systematic review. *Children (Basel)*. 2021;8(6):475.
26. Gupta C, Massaro AN, Ray PE. A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:1167-78.
27. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr*. 2011;158(2 Suppl.):e29-33.
28. Sarkar S, Barks JD, Bhagat I, Donn SM. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *J Perinatol*. 2009;29(8):558-63.
29. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD003311.
30. Yan ES, Chock VY, Bonifacio SL, Dahlen A, Guimaraes CV, Altig G, et al. Association between multi-organ dysfunction and adverse outcome in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2022;42(7):907-13.
31. Sweetman DU, Strickland T, Isweisi E, Kelly L, Slevin MT, Donoghue V, et al. Multi-organ dysfunction scoring in neonatal encephalopathy (MODE Score) and neurodevelopmental outcomes. *Acta Paediatr*. 2022;111(1):93-8.

Factores de riesgo asociados a falla en la extubación en pacientes prematuros en la unidad de cuidados intensivos neonatales

Ana F. Rodríguez-Cabrera*, Bárbara G. Cárdenas-del Castillo, Rita Enríquez-Briceño y
Adriana Nieto-Sanjuanero

Departamento de Pediatría, Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, N. L., México

Resumen

Antecedentes: En la unidad de cuidados intensivos neonatales el 47% de prematuros requieren ventilación mecánica (VM), cuyo uso prolongado se asocia con secuelas a largo plazo. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo para falla en la extubación en prematuros. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles; se tomó como casos las extubaciones fallidas (EF) y como controles las extubaciones exitosas (EE). El fracaso de la extubación se definió como la reintubación dentro de las primeras 72 horas. **Resultados:** El 46% de prematuros ingresados requirió VM. Se presentaron 12 EF y 27 EE. La proporción de EF fue del 31%. La VM más de 7 días fue del 17% en los casos y del 11% en los controles (OR: 0.6; IC 95%: 0.09-4.32; $p = 0.634$). La principal causa de reintubación fue por apnea (50%). **Conclusiones:** Los parámetros establecidos para este estudio no se determinaron como factores de riesgo para extubación fallida. Debido a los números de casos en este estudio, no podemos identificar un buen valor de corte para los factores de riesgo y predictores. Se requieren más estudios a gran escala para confirmar nuestros hallazgos y determinar los valores de corte.

Palabras clave: Prematurez. Extubación. Ventilación mecánica.

Risk factors associated with extubation failure in premature patients in the neonatal intensive care unit

Abstract

Background: In the neonatal intensive care unit, 47% of premature infants require mechanical ventilation (MV); its prolonged use is associated with long-term sequelae. **Objective:** To identify the risk factors for extubation failure in premature infants. **Material and methods:** Case-control study, taking failed extubations (FE) as cases and successful extubations (SE) as controls. Extubation failure was defined as reintubation within the first 72 hours. **Results:** 46% of hospitalized premature infants required MV; twelve FE and 27 SE were presented. The proportion of FE was 31%. MV over 7 days was 17% in cases and 11% in controls (OR: 0.6; 95%CI: 0.09-4.32; $p = 0.634$). The main cause of reintubation was apnea (50%). **Conclusions:** The parameters established for this study were not determined as risk factors for failed extubation. Due to the case numbers in this study, we are unable to identify a good cut-off value for risk factors and predictors. More large-scale studies are required to confirm our findings and determine cut-off values.

Keywords: Prematurity. Extubation. Mechanical ventilation.

*Correspondencia:

Ana F. Rodríguez-Cabrera

E-mail: doctorafabiolarodriguez@outlook.com

Fecha de recepción: 15-12-2022

Fecha de aceptación: 11-01-2023

DOI: 10.24875/PER.22000018

Disponible en internet: 17-04-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(1):11-17

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La ventilación mecánica (VM) es una terapia de soporte vital necesaria en el 30 a 64% de los pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Los prematuros comúnmente requieren VM después del nacimiento para mantener una oxigenación y ventilación adecuadas. La coexistencia de inmadurez pulmonar, esfuerzo respiratorio débil, pared torácica excesivamente dócil y deficiencia de surfactante a menudo contribuyen a la dependencia de la VM durante los primeros días o semanas después del nacimiento¹. Se recomienda extubar al paciente tan temprano como sea posible, según su curso clínico y cuando reviertan las causas que condujeron a la necesidad de soporte ventilatorio².

La extubación temprana y exitosa del recién nacido ventilado es una forma importante de reducir la lesión pulmonar inducida por el ventilador, la sepsis y la duración de la estadía³. La extubación de los pacientes no es siempre exitosa y la literatura señala que aproximadamente el 22% falla ese proceso y requieren ser reintubados. Se define extubación fallida (EF) cuando es necesaria la reintubación dentro de las 72 horas posteriores de una extubación programada¹.

La reducción de la necesidad y la duración de la VM invasiva pueden mejorar potencialmente el resultado de los recién nacidos prematuros. Este objetivo puede lograrse mediante el uso de soporte ventilatorio no invasivo, y en los pacientes intubados, reduciendo la duración de la VM mediante una extubación satisfactoria lo antes posible⁴. En la actualidad hay escasez de datos sobre la incidencia de extubación electiva fallida y su asociación con el resultado clínico de los recién nacidos prematuros.

El fracaso de la extubación se ha asociado de forma independiente con aumento de la mortalidad, hospitalización más prolongada y más días con oxígeno y soporte ventilatorio. Por lo tanto, es fundamental realizar la extubación temprana y que sea exitosa.

La identificación de factores asociados con una extubación exitosa (EE) puede ayudar a reducir la duración de la VM, mejorar los resultados y ayudar a diseñar estudios de investigación futuros para mejorar los resultados de los recién nacidos prematuros ventilados. El estado clínico del bebé, los parámetros ventilatorios, gasométricos y de laboratorio pueden ser útiles para predecir el éxito de la extubación.

En este estudio nuestro objetivo fue evaluar la tasa de éxito de extubación durante la hospitalización, encontrar los factores asociados en falla de la extubación

con el propósito de optimizar la decisión del médico de extubar a un paciente.

Material y métodos

El presente es un estudio observacional, descriptivo, de casos y controles, prospectivo, longitudinal que se realizó en la UCIN.

Se incluyeron los recién nacidos prematuros que ingresaron a la UCIN durante el periodo de abril a septiembre del año 2022. La muestra se tomó a conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que ingresaron en el periodo establecido y cumplieron los criterios de inclusión.

En el estudio se definió como casos a las EF y como controles a las extubaciones exitosas (EE).

Los criterios de inclusión fueron: recién nacidos de 28 a 36 semanas de edad gestacional, nacidos en el hospital de estudio, que ameritaron VM por lo menos 24 horas, se consideró solo la primera extubación. Se excluyeron a los pacientes con anomalías congénitas mayores, extubaciones accidentales, trisomías y con encefalopatía hipóxica-isquémica. Se eliminaron los pacientes que fallecieron antes de la primera extubación y los que fueron trasladados a otra unidad hospitalaria antes de la primera extubación.

Se analizaron prospectivamente los expedientes clínicos de los pacientes y se recolectaron las variables. Con esta información se realizó una base de datos para posteriormente analizar los resultados.

Se utilizaron recursos propios del servicio de neonatología del departamento de pediatría.

Se realizó únicamente consentimiento informado verbal, ya que no se tuvo contacto con los pacientes debido a que el campo de trabajo fueron los expedientes clínicos. A pesar de que la población objeto de estudio es vulnerable, no representó ningún riesgo para los pacientes, ya que no se realizó ningún tipo de intervención. Se mantuvo la confidencialidad y privacidad de los pacientes respetando su autonomía, mediante la anonimización. El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la institución. Los datos solo fueron manejados por los investigadores de este estudio y guardados estrictamente, garantizando su seguridad.

Las principales variables son la EF y la EE. El fracaso de la extubación se definió como la reintubación dentro de las primeras 72 horas. Se considera EE cuando el paciente demuestra que es capaz de mantener una ventilación espontánea y sin soporte respiratorio

luego de 72 horas de extubación. Y se definió VM prolongada cuando esta fue mayor a 7 días.

Las variables categóricas fueron: sexo, trofismo, vía de nacimiento, control prenatal, inductores pulmonares, VM prolongada, morbilidades asociadas al alta, variables preextubación (presión media de la vía aérea [PMVA] mayor a 8 cmH₂O, fracción inspirada de oxígeno [FiO₂] mayor al 30%, pH menor a 7.25, bicarbonato de sodio [NaHCO₃] menor a 18 mmol/l, pH menor a 7.25, albúmina menor a 2.5 g/dl, hemoglobina menor a 11 g/dl y hematocrito menor al 33%) y variables postextubación (pH menor a 7.25, NaHCO₃ menor a 18 mmol/l). Los parámetros ventilatorios fueron tomados para el estudio en el momento previo a la extubación.

Las variables numéricas fueron: edad gestacional, peso al nacimiento, Apgar, días de estancia en la UCIN y total de días de estancia hospitalaria.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v29. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilks para conocer la distribución de las variables cuantitativas. En la estadística descriptiva, las variables que resultaron paramétricas se reportaron con medias y desviación estándar y las no paramétricas con mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se reportaron con valores absolutos y porcentajes.

Para la comparación entre los grupos de las variables categóricas se realizaron tablas de 2x2 y se utilizó la prueba exacta de Fisher, considerándose como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Se realizó un modelo de regresión logística binaria para obtener el *odds ratio* (OR) de las variables consideradas como factores de riesgo, verificándose el ajuste mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se trabajó con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y una significancia del 5%.

Resultados

En la UCIN de este hospital en un periodo de seis meses, un total de 211 recién nacidos fueron ingresados, 146 prematuros (69%), 14 pacientes prematuros extremos, 49 muy prematuros y 83 prematuros tardíos.

De los pacientes prematuros, 67 ameritaron VM (46%). Con base en los criterios de este estudio, se excluyeron ocho pacientes: dos prematuros extremos, tres con anomalías congénitas mayores y tres fortuitos

extrahospitalarios. Fueron eliminados 20 pacientes: 14 fallecieron previamente a su primera extubación y seis estuvieron en VM menos de 24 horas. Por lo que se incluyeron en el estudio un total de 39 pacientes, 12 pacientes con EF (31%) y 27 pacientes con EE (69%) (Fig. 1).

Al comparar a los pacientes de EF y EE según sus características clínicas, la mayoría (62%) fueron del sexo masculino ($p = 0.080$). La edad gestacional promedio en las EE fue de 32 ± 3 semanas y en las EF fue de 30 ± 3 semanas ($p = 0.060$). El promedio del peso al nacimiento fue menor en los pacientes con EF $1,350 \pm 392$ gramos ($p = 0.075$). En ambos grupos, la evaluación de la condición al nacimiento al primer minuto con una mediana de 7 puntos y un rango intercuartílico de 4 a 8; al quinto minuto de 8 puntos y un rango intercuartílico de 7 a 9 ($p = 0.080$). El 69% de los pacientes nació por vía cesárea ($p = 0.060$). Del grupo de EF el 50% con adecuado control prenatal ($p = 0.060$). Únicamente un paciente (8%) de las EF recibió inductores de maduración pulmonar ($p = 0.075$) (Tabla 1).

En el análisis multivariante, los factores de riesgo estudiados para EF incluidos fueron: VM prolongada (OR: 0.63; IC 95%: 0.09-4.32; $p = 0.634$); variables preextubación: PMVA > 8 cmH₂O (OR: 1.7; IC 95%: 0.3-10.2; $p = 0.693$), FiO₂ $> 30\%$ (OR: 0.96; IC 95%: 0.89-1.03; $p = 0.999$), pH < 7.25 (OR: 1.09; IC 95%: 0.90-1.29; $p = 0.308$), bicarbonato (HCO₃) < 18 mmol/l (OR: 1.13; IC 95%: 0.09-13.88; $p = 0.999$), albúmina < 2.5 g/dl (OR: 0.35; IC 95%: 0.08-1.44; $p = 0.174$), hemoglobina < 11 g/dl (OR: 1.6; IC 95%: 0.23-11.08; $p = 0.634$), hematocrito $< 33\%$ (OR: 0.88; IC 95%: 0.18-7.33; $p = 0.999$); variables postextubación: pH < 7.25 (OR: 2.36; IC 95%: 0.13-41.27; $p = 0.526$), HCO₃ < 18 mmol/l (OR: 0.72; IC 95%: 0.06-7.80; $p = 0.999$). Sin embargo no se identificó significancia estadística en ninguno de estos factores como riesgo para EF (Tabla 2).

En relación con las morbilidades asociadas, la hemorragia de la matriz germinal se presentó en el 56% de la población de estudio ($p = 0.168$). La displasia broncopulmonar fue más frecuente en los pacientes con EF en el 58% de los casos ($p = 0.075$), según su gravedad: tres pacientes con enfermedad leve (43%), un paciente con enfermedad moderada (14%) y tres pacientes con enfermedad severa (43%). La enterocolitis necrotizante se documentó en 14 pacientes (36%), siete pacientes correspondientes a cada grupo de estudio ($p = 0.075$). La sepsis neonatal se presentó en el 100% de los pacientes con EF ($p = 0.036$), sin embargo

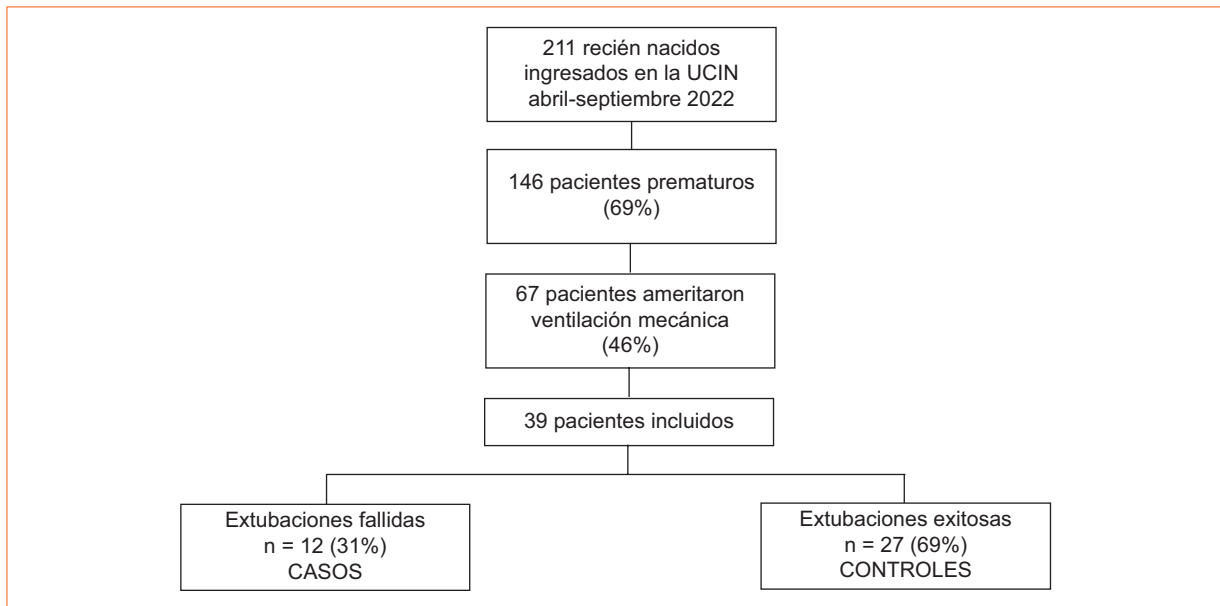


Figura 1. Flujograma de pacientes.
UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

Tabla 1. Características clínicas

	Total	EE	EF	p
Pacientes, n (%)	39	27 (69)	12 (31)	
Sexo masculino, n (%)	24 (62)	17 (63)	7 (58)	0.080
Edad gestacional (SDG), m ($\pm$ DE)	31 ($\pm$ 3)	32 ($\pm$ 3)	30 ($\pm$ 3)	0.060
Peso (g), m ($\pm$ DE)	1,585 ($\pm$ 534)	1,689 ($\pm$ 561)	1,350 ($\pm$ 392)	0.075
PBEG, n (%)	3 (7)	2 (7)	1 (8)	0.115
Apgar 1 min, mediana (IQR)	7 (4-8)	7 (4-8)	6 (5-7)	0.080
Apgar 5 min, mediana (IQR)	8 (7-9)	8 (7-9)	8 (7-9)	0.080
Cesárea, n (%)	27 (69)	20 (74)	7 (58)	0.060
Control prenatal, n (%)	28 (72)	22 (81)	6 (50)	0.060
Inductores pulmonares, n (%)	7 (18)	6 (22)	1 (8)	0.075

DE: desviación estándar; EE: extubación exitosa; EF: extubación fallida; IQR: intervalo intercuartílico; m: media; PBEG: peso bajo para edad gestacional; SDG: semanas de edad gestacional; VM: ventilación mecánica.

en este estudio únicamente hace referencia a que el paciente haya presentado un cuadro de sepsis durante su estancia hospitalaria, no especifica si el paciente se encontraba con sepsis durante la extubación. La persistencia del conducto arterioso con repercusión hemodinámica fue la patología menos frecuente tanto en la EE como en la EF, 19 y 33% respectivamente ($p = 0.416$) (Tabla 3).

La ventana de tiempo para la reintubación en promedio fue de 25 ± 18 horas, con una edad gestacional promedio de 31 ± 3 semanas de vida corregida. La principal causa de reintubación fue por apnea (50%), otras indicaciones fueron aumento del esfuerzo respiratorio (33%) y atelectasia (2%) (Tabla 4).

El tiempo promedio en VM fue de 4 ± 3 días, tanto para los casos como para los controles ($p = 0.075$). La

Tabla 2. Comparación por grupo: parámetros ventilatorios y de laboratorio

	EE (n = 27) n (%)	EF (n = 12) n (%)	p	OR (p)	IC
Más de 7 días en VM	3 (11)	2 (17)	0.634	0.6 (0.63)	0.09-4.32
Preextubación					
PMVA > 8 cmH ₂ O	7 (26)	2 (17)	0.693	1.7 (0.53)	0.30-10.02
FiO ₂ > 30%	1 (4)	0 (0)	0.999	0.96 (1)	0.89-1.03
pH < 7.25	0 (0)	1 (8)	0.308	1.09 (0.30)	0.90-1.29
HCO ₃ < 18 mmol/l	2 (7)	1 (8)	0.999	1.13 (0.92)	0.09-13.88
Albúmina < 2.5 g/dl	18 (67)	5 (42)	0.174	0.35 (0.14)	0.08-1.44
Hemoglobina < 11 g/dl	3 (11)	2 (17)	0.634	1.6 (0.63)	0.23-11.08
Hematocrito < 33%	4 (15)	2 (17)	0.999	1.15 (0.88)	0.18-7.33
Postextubación					
pH < 7.25	1 (4)	1 (8)	0.526	2.36 (0.55)	0.13-41.27
HCO ₃ < 18 mmol/l	3 (11)	1 (8)	0.999	0.72 (0.79)	0.06-7.80

EE: extubación exitosa; EF: extubación fallida; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; HCO₃: bicarbonato; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PMVA: presión media de la vía aérea; VM: ventilación mecánica.

Tabla 3. Morbilidades asociadas

	Total (n = 39)	EE (n = 27)	EF (n = 12)	p
Displasia broncopulmonar, n (%)	14 (36)	7 (26)	7 (58)	0.075
Enterocolitis necrotizante, n (%)	14 (36)	7 (26)	7 (58)	0.075
Sepsis neonatal, n (%)	30 (77)	18 (67)	12 (100)	0.036*
Hemorragia de la matriz germinal, n (%)	22 (56)	13 (48)	9 (75)	0.168
PCA con repercusión hemodinámica, n (%)	9 (23)	5 (19)	4 (33)	0.416

*Valor significativo.

EE: extubación exitosa; EF: extubación fallida; PCA: persistencia del conducto arterioso.

estancia en la UCIN fue mayor en los pacientes con EF, con una media de 28 ± 23 días ($p = 0.020$). La estancia hospitalaria en la población fue en promedio de 45 ± 24 días ($p = 0.080$) (Tabla 5).

Discusión

La proporción de pacientes en VM en la población estudiada fue del 46%. Este resultado es similar al de otros estudios realizados debido a que el estudio se efectuó en un hospital de referencia, con patologías complejas y una alta prevalencia de comorbilidades, similar a diversos estudios que han encontrado una proporción de VM que varía entre el 30-64% de los pacientes de la UCIN. Mientras que la

Tabla 4. Características de la reintubación

	Total (n = 12)
Ventana de tiempo (h), m ($\pm$ DE)	25 ($\pm$ 18)
Edad gestacional (SDVC), m ($\pm$ DE)	31 ($\pm$ 3)
Causas	
Apnea, n (%)	6 (50)
Aumento esfuerzo respiratorio, n (%)	4 (33)
Atelectasia, n (%)	2 (17)

DE: desviación estándar; m: media; SDVC: semanas de vida corregida.

Tabla 5. Resultados al alta de los pacientes

	Total (n = 39)	EE (n = 27)	EF (n = 12)	p
Tiempo en VM (d), m ($\pm$ DE)	4 ($\pm$ 3)	4 ($\pm$ 3)	4 ($\pm$ 2)	0.075
Estancia en la UCIN (d), m ($\pm$ DE)	20 ($\pm$ 18)	17 ($\pm$ 14)	28 ($\pm$ 23)	0.020
Estancia hospitalaria (d), m ($\pm$ DE)	45 ($\pm$ 24)	38 ($\pm$ 24)	59 ($\pm$ 15)	0.080

d: días; DE: desviación estándar; EE: extubación exitosa; EF: extubación fallida; m: media; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; VM: ventilación mecánica.

proporción de EF es del 31% en nuestra población, en otros estudios han reportado que varía entre el 4-19%¹. Durante la VM los pacientes del estudio estuvieron intubados por un total de 139 días, con una mediana de cuatro.

El estudio tenía como objetivo identificar factores de riesgo para falla en la extubación en prematuros: los días en ventilación mayor a siete días, parámetros ventilatorios, gasométricos y bioquímicos. Sin embargo, al final del análisis multivariante no se evidenció asociación entre estas variables como factores de riesgo en la extubación. Estos resultados no coinciden con el estudio realizado por Cruces et al., donde se encontró que la VM prolongada aumentó el riesgo de EF casi siete veces, en comparación con la EE¹.

En el presente estudio se encontró que los pacientes con EF presentaron una estancia en la UCIN más prolongada en comparación con el grupo control, siendo este un factor de riesgo ($p = 0.020$). Similar resultado obtuvo el estudio de Gaies et al., donde se encontró que los pacientes con mayor estancia en UCIN tuvieron mayor riesgo a presentar EF¹.

La EE generalmente se define como que no requiere reintubación durante una ventana de observación preespecificada. Sin embargo, la duración de la observación que define el éxito de la extubación en los recién nacidos prematuros aun no está bien definida⁵.

La tasa de reintubación pareció alcanzar una meseta después de 24 horas de observación y la mayoría de los pacientes (75%) requirió reintubación dentro de las 48 horas posteriores a la extubación. Esto sugiere que puede ser razonable establecer tres días como la ventana de observación para definir el éxito de la extubación en los pacientes prematuros.

Se han desarrollado varias herramientas para predecir la EE, pero la mayoría no han sido ampliamente aceptadas en la práctica clínica. En nuestro estudio, no encontramos que los parámetros de función pulmonar, resultados del análisis de gases en sangre y bioquímicos fueran valiosos para predecir el fracaso de la extubación. No hubo diferencias significativas entre estos dos grupos. Esto indica que la política para realizar la extubación en nuestra UCIN se cumplió en general.

También encontramos que el PMVA en la extubación fue significativamente mayor en el grupo de EE. Esto fue consistente con un hallazgo previo de Chawla et al., en el que la razón más común para la reintubación fueron los frecuentes episodios de apnea^{5,6}. Esto indica que incluso cuando la función pulmonar es lo suficientemente buena como para respirar espontáneamente, la maduración del cerebro también es un factor importante que determina si estos pacientes prematuros pueden seguir respirando de forma independiente. Asociado a esto, se documentó que en el 50%

de los casos el motivo de la reintubación fue por episodios de apneas.

La prevención de la lesión pulmonar y la displasia broncopulmonar inducidas por la ventilación es un objetivo importante en el cuidado de los recién nacidos ventilados⁷. Es por ello que es importante determinar las variables que considerar para asegurar la EE y así disminuir los días en VM; debido a que en nuestro estudio uno de cada tres pacientes prematuros en VM desarrollaron displasia broncopulmonar.

El destete inadecuado de la VM puede causar atelectasias, episodios de hipoxia y, como consecuencia, daño cerebral. Por lo tanto, es de suma importancia identificar el momento en que el paciente tiene mayores posibilidades de ser extubado con éxito⁸.

En el análisis de regresión logística, la anemia y estado nutricional deficiente no se asociaron de forma independiente a EF; sin embargo, en otros estudios, como el reportado por Singh et al., identificaron como factores de riesgo la persistencia del conducto arterioso con repercusión hemodinámica, sepsis con cultivo positivo y anemia como factores de riesgo^{9,10}.

Conclusiones

De acuerdo con lo encontrado en nuestro estudio, 4 de cada 10 pacientes prematuros en VM tienen EF, considerándose una alta tasa comparado con otros estudios.

La VM prolongada no fue un factor de riesgo para el fallo en la extubación en nuestra población. Los parámetros ventilatorios, gasométricos y bioquímicos establecidos para este estudio no se determinaron como factores de riesgo para EF de los pacientes prematuros en nuestra unidad.

Todos los pacientes con EF presentaron al menos un cuadro de sepsis durante su estancia hospitalaria. No podemos determinar con este estudio si se encontraban con un proceso infeccioso activo al momento de la extubación.

Limitaciones

Debido al número relativamente pequeño de casos, en este estudio no podemos identificar un buen valor de corte para los factores de riesgo y predictores. Se requieren más estudios a gran escala para confirmar nuestros hallazgos y determinar los mejores valores de corte.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Chawla S. Markers of successful extubation in extremely pre-term infants, and morbidity after failed extubation. *J Pediatr*. 2017; 189:113-9.e2.
2. Silva-Cruz A, Velarde-Jacay K, Yhuri Carreazo N, Escalante-Kanashiro R. Factores de riesgo para fracaso en la extubación en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):294-300.
3. Prasad R, Mishra K. Improvement in successful extubation in newborns after a protocol-driven approach: A quality improvement initiative. *Indian Pediatr*. 2019;56:749-52.
4. Wang S-H, Jyun-You L, Chien-Yi C, Hung-Chieh C, Wu-Shiun H, Po-Nien T. Risk factors for extubation failure in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2016;8:145-50.
5. de Oliveira Costa AC, de Carvalho Schettino R, Clecencio Ferreira S. Predictors of extubation failure and reintubation in newborn infants subjected to mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;1: 51-6.
6. Dimitriou G, Greenough A, Endo A, Cherian S, Rafferty G. Prediction of extubation failure in preterm infants. *Child Fetal Neonatal*. 2002;86:F32-F35.
7. Habre W. Neonatal ventilation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24:353-64.
8. Hermeto F, Martins B, Ramos J, Bhering C, Sant Anna G. Incidence and main risk factors associated with extubation failure in newborns with birth < 1,250 grams. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5): 397-402.
9. Singh S, Ahamad Ansari S, Singh A, Kumar M. Extubation failure in neonates: Incidence and attributes. *J Neonato*. 2014;28(1):1-5.
10. Tapia-Rombo C, Galindo-Alvarado A, Saucedo-Zavala V, Cuevas-Urios-tegui M. Factores predictores de falla en la extubación en recién nacidos de pretérmino. *Gac Med Mex*. 2007;143(2):101-8.

Características poblacionales y placentarias asociadas a óbito en infección asintomática por SARS-CoV-2

Omar A. Tirado-Aguilar^{1*}, Alan A. Ulloa-Domínguez², Ricardo D. Tirado-Aguilar³, Cecilia Ramos-Mendoza¹, Paloma Mateu-Rogell², Salvador Espino-y Sosa² y Raigam J. Martínez-Portilla²

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México; ²Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México; ³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P. México

Resumen

Objetivo: Comparar características poblacionales y hallazgos placentarios asociados a óbito, en mujeres con infección asintomática por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) al momento de la resolución del embarazo. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico, mujeres con diagnóstico de óbito e infección asintomática por SARS-CoV-2. Se excluyeron pacientes con patología ginecológica y aquellas con más de una prueba RT-PCR. **Resultados:** No hay diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con infección asintomática por SARS-CoV-2 comparadas con pacientes sin infección para las características poblacionales como edad materna, antecedentes obstétricos, edad gestacional, escolaridad, estado civil, hábito tabáquico y enfermedades crónico-degenerativas. Tampoco hubo diferencia en los hallazgos placentarios de corioamnionitis, vasculitis, deciduitis, trombosis, aterosclerosis aguda y necrosis fibrinoide. **Conclusiones:** No hay diferencia estadísticamente significativa en las características poblacionales y placentarias en embarazadas con diagnóstico de óbito, con y sin infección asintomática por SARS-CoV-2. Tenemos datos insuficientes para afirmar alguna característica asociada a óbito en pacientes con infección por SARS-CoV-2 asintomática.

Palabras clave: Embarazo. SARS-CoV-2. Asintomática. Óbito fetal. Característica poblacional. Placenta.

Population characteristics and placental findings associated with stillbirth in asymptomatic SARS-CoV-2 infection

Abstract

Objective: To compare population characteristics and placental findings associated with stillbirth, in women with asymptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at the time of delivery. **Materials and methods:** Analytical cross-sectional study women with a diagnosis of stillbirth and with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Patients with gynecological pathology and those with more than one RT-PCR test were excluded. **Results:** There is no statistically significant difference between patients with asymptomatic SARS-CoV-2 infection compared to patients without infection for population characteristics such as maternal age, obstetric history, gestational age, education, marital status, smoking habit, chronic-degenerative diseases. There was no difference in placental findings of chorioamnionitis, vasculitis, deciduitis, throm-

*Correspondencia:

Omar A. Tirado-Aguilar
E-mail: omar_0693@hotmail.com

Fecha de recepción: 23-01-2023
Fecha de aceptación: 17-02-2023
DOI: 10.24875/PER.23000002

Disponible en internet: 17-04-2023
Perinatol Reprod Hum. 2023;37(1):18-22
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

bosis, acute atherosclerosis, and fibrinoid necrosis. **Conclusions:** There is no statistically significant difference in the population and placental characteristics, in pregnant women diagnosed with stillbirth with and without confirmed asymptomatic SARS-CoV-2 infection. For the moment, we have insufficient data to affirm any population characteristic associated with stillbirth in patients with asymptomatic SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Pregnancy. SARS-CoV-2. Asymptomatic. Stillbirth. Population characteristic. Placenta.

Introducción

Desde la identificación de los primeros casos de COVID-19 causados por la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en Wuhan, China, en diciembre de 2019, el virus se ha propagado rápidamente por todo el mundo. De forma global, más de 614 millones de personas se han infectado, con más de 6 millones de muertes, según el tablero global diario de la Universidad de Johns Hopkins¹.

Información de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE.UU. reporta que las mujeres embarazadas presentan mayor probabilidad de presentar síndrome respiratorio agudo severo, así como de ser admitidas a la unidad de cuidados intensivos, de requerir ventilación invasiva, oxigenación por membrana extracorpórea y de muerte, comparado con mujeres no embarazadas en edad reproductiva².

La información obtenida durante la pandemia coloca al embarazo como un factor de riesgo de enfermedad grave asociada a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), misma que se asocia con una serie de resultados adversos del embarazo, como la presencia de preeclampsia, el parto prematuro y muerte fetal, comparado con mujeres no embarazadas en edad reproductiva³.

El síntoma más común al inicio de la infección, que suele ocurrir entre los días 1 y 7 postinfección, es la fiebre, seguida de tos^{4,5}. Sin embargo, menos del 3% de las pacientes llegan a ser sintomáticas^{6,7}. Es por esto que en centros hospitalarios se instauró el tamizaje universal de mujeres embarazadas con prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) al momento de admisión hospitalaria, para identificar casos asintomáticos, con la intención de prevenir un agravamiento de la infección y para lograr un seguimiento obstétrico más estrecho⁴.

A pesar de ser la COVID-19 un factor de riesgo para estos desenlaces adversos perinatales³, resulta interesante conocer qué otras características de población y hallazgos placentarios presentan las mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2 y diagnóstico de óbito, comparado con mujeres con óbito sin infección por SARS-CoV-2.

El objetivo de este estudio es comparar las características poblacionales y hallazgos placentarios asociados a

óbito en mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2 al momento de la resolución del embarazo.

Material y métodos

Estudio transversal analítico de mujeres embarazadas atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, en la Ciudad de México, dentro de un tamizaje universal para infección por SARS-CoV-2, las cuales tuvieron diagnóstico de óbito.

Se obtuvo información del expediente clínico electrónico, del total de pruebas RT-PCR realizadas como tamizaje universal, tomadas a pacientes al momento del ingreso hospitalario, desde abril de 2020 hasta junio de 2021. Esta base de datos inicial incluía pacientes obstétricas, pacientes con patología ginecológica y recién nacidos, con un total de 4,600 pruebas RT-PCR realizadas.

Se incluyeron pacientes embarazadas a las cuales se les realizó diagnóstico de óbito según los criterios utilizados en EE.UU. por los CDC (en donde definen óbito como la muerte del feto posterior a las 20 semanas de gestación⁸), que hubieran sido sometidas al tamizaje universal con RT-PCR para infección asintomática por SARS-CoV-2 al momento del ingreso hospitalario.

No se incluyeron mujeres con síntomas compatibles con infección por SARS-CoV-2, así como tampoco a pacientes con patología ginecológica, pacientes a las que se les realizó más de una prueba RT-PCR, mujeres con embarazo aun no resuelto, abortos y nacimientos pretérmino por causas conocidas (ruptura prematura de membranas, interrupción del embarazo, etc.) (Fig. 1).

Se estudiaron diferentes características poblacionales, así como los hallazgos histopatológicos placentarios. Los datos personales de las pacientes se mantuvieron en anonimato y se mantuvo en confidencialidad toda la información. Se obtuvo autorización por el comité de ética hospitalario para la revisión del expediente clínico de las pacientes.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva e inferencial para comparar las características poblacionales relacionadas

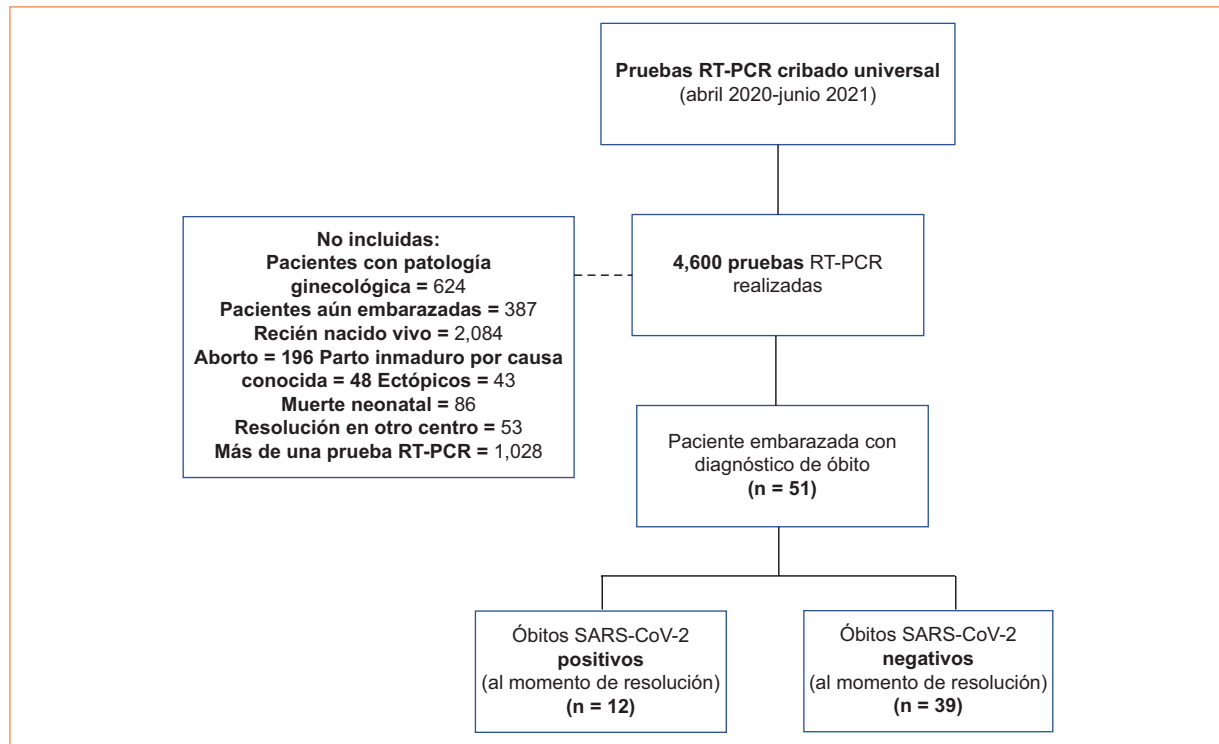


Figura 1. Diagrama de flujo de las pruebas RT-PCR realizando tamizaje universal, así como agrupación y no inclusión de la población.

RT-PCR: prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

a óbito, en mujeres embarazadas con y sin infección por SARS-CoV-2 confirmada.

La normalidad de las variables continuas se evaluó con las pruebas QQ plot y Shapiro-Wilk. Se utilizó media y desviación estándar si la distribución de los datos fue normal y en caso de no ser normales, medianas y rangos intercuartílicos. Se compararon las diferencias mediante la prueba de t de Student o su equivalente no paramétrico, la U de Mann-Whitney, en las variables continuas. Se utilizaron porcentajes y frecuencias en las variables categóricas y se contrastaron las diferencias con la prueba de chi cuadrada. Se considera la significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De las 4,600 pacientes con pruebas RT-PCR, se limitó la muestra a un total de 51 pacientes con diagnóstico de óbito, de las cuales 12 pacientes con prueba RT-PCR positiva para infección por SARS-CoV-2 y 39 pacientes con prueba RT-PCR negativa. Se recogen los datos de la estadística descriptiva e inferencial en la [tabla 1](#).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa para las características poblacionales de edad materna, antecedentes obstétricos, edad gestacional, escolaridad, estado civil, hábito tabáquico, enfermedades crónico-degenerativas (diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensión arterial sistémica crónica).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa para los hallazgos histopatológicos de corioamnionitis, vasculitis, deciduitis, trombosis, aterosclerosis aguda y necrosis fibrinoide ([Tabla 2](#)).

Discusión

En este estudio mostramos características poblacionales específicas de ambos grupos estudiados, siendo mujeres embarazadas asintomáticas, que presentaron óbito con y sin infección por SARS-CoV-2 al momento de resolución del embarazo. A diferencia de lo reportado en la literatura internacional⁹, en nuestro estudio se observa una muestra poblacional homogénea, debido a que no hubo diferencia para la edad materna, de igual forma, no hubo diferencia en enfermedades crónico-degenerativas como diabetes *mellitus* e

Tabla 1. Características de la población

Características	Infección por SARS-CoV-2 Positivo (n = 12)	Infección por SARS-CoV-2 Negativo (n = 39)	Valor de p
Edad materna	26 (6)	28 (7)	0.399
Antecedente de preeclampsia	0	0	
Preeclampsia en embarazo actual	3 (25)	7 (18)	0.591
Antecedente de óbito/aborto	4 (33)	13 (33)	1
Edad gestacional al nacimiento	29 (6)	30 (5)	0.510
Escolaridad	0	2 (5)	0.303
Primaria	3 (25)	17 (44)	
Secundaria	7 (58)	10 (26)	
Bachillerato	2 (17)	9 (23)	
Licenciatura			
Estado civil	5 (42)	11 (28)	0.601
Soltera	5 (42)	17 (44)	
Unión libre	2 (17)	11 (28)	
Casada			
Infecciones	1 (8)	8 (21)	0.333
Índice de masa corporal (IMC)	26 (5)	28 (5)	0.283
Gestaciones	2 (0.2)	2 (0.4)	0.887
Partos	1 (0.8)	0.7 (0.7)	0.311
Cesáreas	0.6 (0.9)	0.9 (1)	0.405
Abortos	0.6 (1)	0.4 (0.5)	0.405
Tabaquismo	3 (25)	7 (18)	0.591
Drogas	0	2 (5)	0.443
Hipertensión arterial crónica	0	1 (3)	0.575
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	0	3 (8)	0.322
Genética	0	0	

SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

hipertensión, lo cual puede indirectamente incrementar la presentación de óbito; misma que se presentó mayormente en pacientes sin infección por SARS-CoV-2.

En cuanto a paridad, esta fue similar a lo reportado en literatura internacional, sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre grupos⁹.

Comparar las características poblacionales de grupos de mujeres embarazadas asintomáticas con diagnóstico de óbito nos permite observar que en una población homogénea no se encuentra un aumento de frecuencia de óbito en mujeres con infección asintomática por SARS-CoV-2 confirmada al momento de la resolución del embarazo, es por esto que se aconseja a la mujer embarazada asintomática la vacunación contra infección por SARS-CoV-2, para lograr disminuir una infección severa, así como la morbilidad asociada, además de una disminución en los ingresos

hospitalarios, mortalidad perinatal¹⁰, e incluso, una reducción del 15% en la tasa de óbitos¹¹.

En cuanto a los hallazgos placentarios por patología, se ha observado que en el perfil de lesiones placentarias en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se encuentra más comúnmente la mal perfusión vascular materna, la deciduitis, la trombosis y la aterosclerosis¹². En este estudio se observó mayor frecuencia de deciduitis en presencia de infección por SARS-CoV-2, sin embargo, mayor frecuencia de corioamnionitis, vasculitis, trombosis, aterosclerosis aguda y necrosis fibrinoide en pacientes sin infección por SARS-CoV-2; probablemente, esto pueda estar determinado por el pequeño número de pacientes con infección por SARS-CoV-2 en comparación con aquellas sin infección.

En cuanto a otros estudios¹³, se ha observado que los desenlaces maternos son peores en estados

Tabla 2. Características histopatológicas placentarias

Características	Infección por SARS-CoV-2 positivo	Infección por SARS-CoV-2 negativo	Valor P
Corioamnionitis	0	3 (9)	P = 0.363
Vasculitis	0	2 (6)	P = 0.463
Deciduitis	2 (22)	5 (14)	P = 0.56
Trombosis	1 (11)	9 (26)	P = 0.351
Aterosis aguda	0	2 (6)	P = 0.463
Necrosis fibrinoide	1 (11)	10 (29)	P = 0.281

SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

inflamatorios moderados a severos asociados a infección por SARS-CoV-2, sin importar comorbilidades agregadas.

No contamos con reporte de patología de los óbitos, para descartar alguna otra posible causa de muerte. La muestra poblacional limitada a 51 pacientes con diagnóstico de óbito puede no ser lo suficientemente grande para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Conclusiones

No hay diferencia estadísticamente significativa entre las características poblacionales y los hallazgos placentarios en mujeres mexicanas embarazadas con y sin infección por SARS-CoV-2 confirmada.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins University & Medicine (23 de septiembre del 2022). Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:177-86.
3. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320.
4. Liu H, Wang L-L, Zhao S-J, Kwak-Kim J, Mor G, Liao A-H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol* 2020;139:103122.
5. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9:51-60.
6. Hernández-Cruz RG, Sánchez-Cobo D, Acevedo-Gallegos S, Helguera-Repetto AC, Rodríguez-Bosch MR, Ramírez-Santes VH, et al. Clinical characteristics and risk factors for SARS-CoV-2 infection in pregnant women attending a third level reference center in Mexico City. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35:5927-31.
7. Cardona-Pérez JA, Villegas-Mota I, Helguera-Repetto AC, Acevedo-Gallegos S, Rodríguez-Bosch M, Aguinaga-Ríos M, et al. Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: Results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico. *PLoS One* 2021;16:e0249584.
8. Centers for Disease Control and Prevention. What is stillbirth? [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention [actualización: 29 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/stillbirth/facts.html>
9. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225:522.e1-522.e11.
10. Digby AM, Dahan MH. Obstetrical and gynecologic implications of COVID-19: what have we learned over the first two years of the pandemic. *Arch Gynecol Obstet* 2023 Jan 12;1-7. doi: 10.1007/s00404-022-06847-z. Online ahead of print.
11. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun* 2022;13:2414.
12. Menter T, Tzankov A, Bruder E. Impact of SARS-CoV-2/COVID-19 on the placenta. *Pathologie* 2021;42:591-7.
13. Hernandez-Pacheco JA, Torres-Torres J, Martinez-Portilla RJ, Solis-Paredes JM, Estrada-Gutierrez G, Mateu-Rogell P, et al. sFlt-1 is an independent predictor of adverse maternal outcomes in women with SARS-CoV-2 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:894633.

Pesticide exposure and its effects on intrauterine and postnatal development

Ana L. Calderón-Garcidueñas^{1*}, Ma. del Carmen Martínez-Valenzuela², and Stefan M. Waliszewski-Kubiak³

¹Neuropathology Department, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico City; ²Environment and Health Research Unit, Universidad Autónoma de Occidente, Los Mochis, Sin.; ³Institute of Forensic Medicine, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz. México

Abstract

Background: The period between conception and the first two postnatal years is critical and marks the individual, largely determining their health and disease patterns. **Objective:** To review the effect of pesticide exposure in utero and in the 1st years of life. **Materials and methods:** The scientific literature in relation to the subject was reviewed, both in animal models and in humans. **Results:** The presence of various types of pesticides in umbilical cord blood and in meconium is well documented in newborns worldwide, including Mexico. Pesticides have been associated with low birth weight, and various birth defects at the heart, gastrointestinal tract, genitourinary system, musculoskeletal system, and neurodevelopmental disorders. These substances may play a role in the increase in cases of autistic disorder. **Conclusions:** Despite the evidence, there are no public policies in many countries, including Mexico, to control the sale and use of pesticides. It is required to prevent exposure to these substances in the population and to do follow-up studies in mother-child pairs where exposure is suspected.

Keywords: Pesticides. Exposure. In utero. Postnatal. Toxicity.

Exposición a plaguicidas y sus efectos en el desarrollo intrauterino y posnatal

Resumen

Introducción: El periodo comprendido entre la concepción y los primeros dos años posnatales es crítico y marca al individuo, determinando en buena parte sus patrones de salud y enfermedad. **Objetivo:** Hacer una revisión sobre el efecto de la exposición a plaguicidas en útero y en los primeros años de vida. **Material y métodos:** Se revisó la literatura científica en relación con el tema, tanto en modelos animales como en humanos. **Resultados:** La presencia de diversos tipos de plaguicidas en la sangre de cordón umbilical y en meconio está bien documentada en recién nacidos en todo el mundo, incluyendo México. Los plaguicidas se han asociado con bajo peso al nacer y diversos defectos congénitos a nivel cardíaco, del tracto gastrointestinal, sistema genitourinario y sistema musculoesquelético, así como a trastornos en el desarrollo neurológico. Estas sustancias pueden tener participación en el incremento de casos de trastorno autista. **Conclusiones:** A pesar de las evidencias, no existen en muchos países, incluyendo México, políticas públicas para controlar la venta y uso de plaguicidas. Se requiere prevenir la exposición a estas sustancias en la población y hacer estudios de seguimiento en binomios madre-hijo donde se sospeche exposición.

Palabras clave: Plaguicidas. Exposición. In utero. Posnatal.

*Correspondence:

Ana L. Calderón-Garcidueñas
E-mail: acald911@hotmail.com

Date of reception: 04-10-2022

Date of acceptance: 11-01-2023

DOI: 10.24875/PER.22000014

Available online: 17-04-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;33:23-30

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

The critical period between conception and the first 2 postnatal years marks the individual and determines their lifelong health and disease patterns¹. Exposure to adverse conditions at these stages of development is associated with a pro-inflammatory profile, increased risk of autoimmune diseases (multiple sclerosis and rheumatoid arthritis) and allergic diseases, type 2 diabetes mellitus, obesity, and psychiatric disorders². Among the main factors associated with adverse events in early life, nutritional, psychosocial, infectious and environmental toxic factors stand out. We review the role of early exposure to pesticides.

Methodology

The PubMed database was searched with the keywords: pesticides, *in utero* exposure, postnatal exposure. Scientific articles based on experimental work in animals and epidemiological studies in humans were included in the study.

Review

Time of exposure

Exposure to pesticides during the different stages of pregnancy, or even during the formation of the ovules in the mother, can have different consequences. Exposure in the first trimester of pregnancy can condition the loss of the product, while if the exposure is during organogenesis, defects in formation of organs and systems are expected³.

Exposure can be direct (use of pesticides in agriculture) or indirect (ingestion of contaminated food and water). Infants are mainly contaminated by hand-mouth contact (75%). Pesticides have an affinity for lipid-rich tissues, especially the brain. Neurogenesis, neuronal migration and differentiation, synaptogenesis, and plasticity are strictly controlled; the disruption of these processes can cause permanent non-repairable damage, especially because the protective biological barriers (placental and blood-brain) are immature⁴.

Study matrices

In newborns (NBs), prenatal exposure to pesticides can be monitored using different matrices (umbilical cord blood, hair, and meconium). Meconium is collected non-invasively, from birth to the third postnatal day;

it forms from the 12th week of gestation and provides a wide window of fetal exposure. Toxicants can be detected in fetuses from week 17⁵.

The study of 396 meconiums from newborn infants in Canada, with mass spectrometry, showed 72 different compounds; 30 were quantified, including caffeine, acetaminophen, methylpareben, and pesticides (<2%)⁶.

In the Philippines, meconium samples from 638 NBs were analyzed. The exposure rate detected in meconium was 23.8% for propoxur, 1.9% for pretilachlor, 1.9% for cypermethrin, 0.8% for cyfluthrin, 0.6% for DDT and 0.3% for malathion and bioallethrin; while in umbilical cord blood positivity to propoxur was only observed in 1.9% samples, and hair samples were only positive to chlorpyrifos in 0.2% of cases⁷.

In Egypt, the meconium analysis in newborn children of agricultural workers showed the presence of pretilachlor 54.7%, DDT 57.4%, lindane 50%, chlorpyrifos 35.8%, diazinon 53.7%, malathion 49.5%, bioallethrin 34.7%, α cypermethrin 41.1%, and β -cyfluthrin 21.5%. Exposure *in utero* was associated with low birth weight⁸.

Prenatal exposure

It has been associated with congenital heart defects⁹, structural defects of the gastrointestinal tract, genitourinary system¹⁰, musculoskeletal system, and neurodevelopmental disorders¹¹. In North Carolina, exposure to residential pesticides was associated with hypospadias in the case of mepiquat chloride, paraquat, and pendimethalin; while cardiac atrial septal defects were associated with glyphosate, cyhalothrin, s-metolachlor, mepiquat, and pendimethalin¹².

Organochlorine pesticides

They are lipophilic and apolar and accumulate in adipose tissue. Of particular note are DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane), hexachlorocyclohexane, its gamma (lindane) isomer, aldrin, dieldrin, heptachlor, mirex, chlordecone, endosulfan, and chlordane. They are divided into three groups, DDT and its derivatives, the benzene group and the cyclodiene group. DDT activates voltage-gated sodium and potassium channels, changes the permeability of the neuronal membrane to potassium and sodium ions, with secondary dysfunction consisting of repetitive shocks that result in muscle contractions, seizures, and death¹³. In the benzene group, lindane is an antagonist of the gate-gamma-aminobutyric acid (GABA) of chloride channels, thereby blocking the transmission of the nerve impulse at the neuromuscular level,

Cyclodiene is neurotoxic because inhibits GABA-receptor-regulated chloride transport¹³.

In Veracruz, Mexico, the levels of organochlorine pesticides in the umbilical cord blood of children born in 2009 were evaluated, and the presence of β -hexachlorocyclohexanes (β -HCH), p, p'DDE and p, p'DDT was demonstrated¹⁴.

Waliszewski et al. measured the concentration of organochlorine pesticides in serum and adipose tissue of exposed Mexican women, and in the serum of the umbilical cord of their children, which showed that these substances cross the placental barrier and tend to reach a balance in the concentrations between mother and fetus¹⁵. Additional studies carried out in Mexico have shown an association between levels of the metabolites pp'DDT and β -HCH, both in mothers and in NBs diagnosed with cryptorchidism, as part of an endocrine disruption process produced by these pesticides¹⁶.

In China, the analysis of maternal blood and umbilical cord blood in 81 mother-child pairs showed that prenatal exposure to DDT, β -HCH, hexachlorobenzene and mirex was associated with low birth weight¹⁷.

In pregnant mice, experimental exposure to pp'-DDE and β -BHC had a disruptive effect on reproductive function, including decreased uterine nesting, increased ano-genital distance, and increased numbers of females with beta-endorphin drop in the placenta. In addition, a reduction in the weight gain of pregnant females, a decrease in the liver weight in the products and an increase in the adverse events of pregnancy were observed¹⁸.

Organophosphate pesticides (OP)

These phosphoric acid esters are the most widely used pesticides worldwide¹⁹. They block and inactivate cholinesterases and consequently cholinergic hyperstimulation occurs. Among the best known are methamidophos, parathion, Chlorpyrifos, dimethoate, fenthion, monocrotophos, and malathion. Chlorpyrifos is used at home to control cockroaches, fleas and termites and in flea collars for pets. In the field, it is used for tick and pest control. Volatilization, spills, and waste disposal allow this pesticide to enter the environment after application. Applied to the ground, it adheres to the particles, with little probability that it will be detached from them and pass to the groundwater. Chlorpyrifos enters natural waters in small quantities and remains near the surface, with subsequent evaporation due to its low affinity with water. Volatilization is the main

dissemination mechanism. Once in the environment (soil, air, or water), chlorpyrifos breaks down due to sunlight, bacteria, or other chemical processes. However, in urban areas it can persist for a long time, inside or outside home. Less than 3% is absorbed through the skin. However, in infants crawling in recently fumigated areas, skin exposure and inhalation of its vapors are a serious hazard²⁰. In New York City, it was used in greater amounts than in all agricultural communities in the state, to such an extent that it was detected in 70% of blood samples collected at the time of delivery, both from mothers and their newborn children²¹. In mice, chlorpyrifos increases intestinal permeability by altering the zonule occludens-1 with entry of lipopolysaccharides and a subclinical inflammatory state²². These mice gain more weight at the expense of fat and have lower insulin sensitivity, suggesting that pesticides may contribute to diseases associated with inflammation, especially obesity²³. The Environmental Protection Agency of the United States of America (EPA) banned its sale for domestic use in 2000²⁴, but was until August 2021, that finally EPA issued a final rule banning all food uses of chlorpyrifos²⁵.

OP pesticides disrupt the basic cellular machinery that controls neuronal maturation and alters the formation of axons and synapses in early stages of brain development in mice and humans, which can produce subsequent behavioral and cognitive alterations²⁶. Exposure even at low levels, *in utero* or during childhood, adversely affects fetal growth, and neurodevelopment^{27,28}. NBs exposed *in utero* have low birth weight, decreased stature, and a smaller head circumference compared to unexposed children. High prenatal urinary concentration in the mother has been associated with increased abnormal reflexes in the newborn²⁹.

Illegal domestic application of methyl parathion has been associated with poor short-term memory performance, impaired attention in children, and behavior problems³⁰. In mice, pre and postnatal experimental exposure to Malathion conditions alterations in the activity of catalase, glutathione superoxide dismutase, glutathione-S transferase, and glutathione peroxidase; causes increased peroxidation of lipid membranes and an anxiogenic state and poor social interaction in exposed pups³¹. Exposed animals can develop hyperinsulinemia, hyperlipidemia, and obesity³².

In a study of 536 women and 254 of their children, with follow-up for 3 years, the proportion of children with delay in the high-exposure group, compared to the low-exposure group, was 5 times higher for the psychomotor development index and 2.4 times higher for the

mental development index²⁸. Prenatal exposure to OP has been associated with ADHD and other neurological disorders in children, especially men³³.

Carbamate type insecticides

Carbamates are used as insecticides, herbicides and fungicides³⁴ and also act as acetylcholinesterase (ACE) inhibitors. The N-methyl carbamate that is derived from carbamic acid causes carbamylation of ACE at the neuronal synapse and at the neuromuscular junctions³⁵. Unlike OP, carbamate-inhibited ACE recovers spontaneously after several minutes.

Among the insecticides in this group, aldicarb, carbofuran, thiocarbamide, carbaryl, methiocarb, diethofencarb, fenobucarb, oxamyl, methomyl, pirimicarb, propoxur, and trimetacarb stand out. In the production of carbamate pesticides such as carbaryl, aldicarb, methomyl and carbofuran, intermediate chemicals such as methyl isocyanate or MIC ($\text{CH}_3\text{N}=\text{C}=\text{O}$) are formed. Isocyanates are aliphatic or aromatic compounds with a double bond. MIC is capable of interacting with DNA and inducing malignancies in murine models³⁶. The Bhopal population suffered severe exposure to MIC in 1984. These individuals showed Robertsonian translocations, on acrocentric chromosomes 13 and 21, and on chromosomes 5, 9, 11, 14, and 16³⁷.

Exposure to MIC in mice reduced progesterone levels in pregnant females with subsequent loss of the product³⁸. In MIC exposed ovarian epithelial cell lines, early loss of TRF2 protein was observed in relation to telomeric dysfunction with premature senescence and microsatellite instability³⁹. There are reports from the 70's, which describe changes in the electroencephalogram of perinatal rats exposed *in utero* to propoxur⁴⁰. Recently, a study in rats exposed to carbofuran, *in utero*, showed that it hinders the development of oligodendrocyte progenitor cells and their differentiation in the hippocampus, both *in vitro* and *in vivo*. This is associated with abnormal expression of genes and proteins that participate in the regulation of oligodendrocyte development and the induction of apoptosis. Therefore carbofuran has a deleterious effect on myelin compaction at the hippocampus level leading to cognitive defects in exposed rats⁴¹.

In a study carried out in children (8-15 years old) with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and controls, children with ADHD showed by magnetic resonance images, alterations in the compaction of myelin mainly in the corpus callosum and the main pathways of the left hemisphere and these alterations were

directly related to the severity of ADHD⁴². It would be interesting to analyze whether there is a relationship between exposure in utero to these pesticides and ADHD.

Pyrethroid insecticides

From pyrethrum (partially refined extract of chrysanthemum flower), pyrethrins with insecticidal action are obtained; pyrethroids are synthetic compounds derived from the pyrethrin molecule. They interfere with ionic transport in the axonal membrane, acting on the sodium and potassium channels. These events produce altered neuronal function, which causes repetitive nerve discharges that result in paralysis and death⁴³.

Pyrethroid insecticides widely used in the domestic environment have a high specific toxicity for insects; however, at higher doses they also cause neurotoxicity in mammals, especially at critical stages in neurological development, including the intrauterine stage and the first postnatal years⁴⁴.

In a Mexican cohort of 187 newborn children, a metabolite of pyrethroids (3-phenoxybenzoic acid) was detected in 46% of maternal urine samples. The children of the participants with the medium and high ranges of 3-phenoxybenzoic acid concentration had a lower score on the mental development index compared to the low range⁴⁵.

Phenylpyrazoles

Fipronil is the main representative of this group and as an ectoparasiticide is the best-selling flea killer in the world. It blocks the channels of γ -aminobutyric acid (GABA) and glutamate (GluC). Intoxicated insects develop a state of hyperexcitation, both nervous and muscular; it has a high affinity for the GABA receptor of insects and shows effects on GluCs, which do not exist in mammals; blocks GABA-regulated chloride channels.

A Korean research group reported the results of exposure to fipronil and its metabolite, fipronil sulfone in utero, in 59 mother-child pairs and in 51 biological parents. Fipronil sulfone was detected in the serum of mothers, fathers and in umbilical cord blood, but not fipronil itself. Fipronil sulfone levels were related directly to the mother's body mass index, prior to pregnancy, and inversely with the levels of T3 in umbilical cord blood and the Apgar score at 5 min. The fact of finding it in both parents suggested residential exposure⁴⁶.

On the other hand, butylene fipronil, which acts at the GABA receptor, induces cytotoxicity in murine

PC12 nerve cells, which lack the GABA receptor. This cytotoxic action is mediated by induction of cell arrest in the G0/G1 phase and apoptosis. It also induces generation of reactive oxygen species, activation of SP16-CDK4/6-cyclin D1 and of the mitochondrial apoptotic pathway⁴⁷. In 2017, millions of chicken eggs contaminated with fipronil were recalled from the European market.

Neonicotinoids

They act selectively and irreversibly on nicotinic acetylcholine receptors in insect nerve cells, paralyzing them and causing their death. The main neonicotinoids for use in pets and livestock are dinotefuran, imidacloprid, nitenpyram, and thiamethoxam. Imidacloprid and fipronil have been linked to progressive bee mortality and reduced pollination, with consequent damage to agriculture. Some agricultural products with these active substances have been withdrawn from the market in the USA and France.

A study in which mice received orally, acetamiprid and imidacloprid in the early postnatal period, showed a reduction in neurogenesis with an increase in type M1 microglia in the hippocampal dentate gyrus⁴⁸.

In utero and early postnatal exposures to imidacloprid resulted in reduced fecundity and body weight in adult male mice, but not in females. A decrease in the triglyceride level, an increase in motor activity and a decrease in aggressive behavior were found in comparison with controls. This suggests that lasting changes in behavior and brain function can be induced⁴⁹.

These findings are worrying and justify the study of the effects of neonicotinoids on other mammalian species, including humans.

Glyphosate

Glyphosate (N-phosphono-methyl-glycine) is the most widely used herbicide worldwide. Aminomethylphosphonic acid is one of its main metabolites. Glyphosate inhibits the enzyme 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) that only plants and some microorganisms synthesize, so it was initially considered not toxic to mammals⁵⁰. However, even low doses of glyphosate (1/5000 dilutions) affected the development of *Xenopus laevis* embryos, with alterations in the development of the cephalic and neural crest and shortening of the anteroposterior axis^{51,52}.

In a murine model, perinatal exposure caused a long-term epigenetic disruption of the uterine ER α gene,

which could be associated with implantation failure induced by this substance⁵⁰.

In rats, neonatal exposure altered the neonatal and prepubertal uterine development, with an increase in the frequency of epithelial hyperplasia and the thickness of the myometrium, which could favor fertility disorders and the development of neoplasms⁵³.

Also in rats, low-dose perinatal exposure affected female reproductive performance, induced fetal growth retardation and structural congenital abnormalities in F2 offspring (conjoined fetuses and abnormally developed limbs)⁵⁴.

Chronic exposure during pregnancy and lactation in rats produced neurobehavioral alterations in the offspring with early onset of the cliff aversion reflex, early opening of the auditory canal, decreased locomotor activity, and anxiety levels⁵⁵. Even chronic exposure to ultra-low doses can cause histologically and transcriptomic confirmed liver and kidney damage⁵⁶.

In female lambs exposed from day 1 to 14 postnatally, functional alterations of the ovarian follicles with increased proliferation of theca and granulosa cells and decreased expression of follicle-stimulating hormone receptor mRNA were observed on day 45, as well as decreased uterine cell proliferation, but without alterations in histomorphology or gene expression⁵⁷.

On the other hand, glyphosate inhibits EPSPS of the beneficial intestinal microbiota, since *Clostridium* spp. and *Salmonella* strains are resistant to Glyphosate. Therefore, it can cause dysbiosis. The abnormal growth of clostridia produces harmful metabolites in the brain, which can affect neurological development⁵⁸. Although some authors argue that adjuvants and accompanying substances in formulations are responsible for toxicity, the truth is that glyphosate is not sold or used in its pure form. Targeted studies are required in exposed human populations.

Organic tin compounds (organotin)

They are used in the manufacture of pesticides and being endocrine disruptors, they are capable of decreasing the size of the testis and epididymis, as well as the sperm count. On the other hand, in females, they decrease the weight of the uterus and ovaries, prevent fetal implantation and reduce pregnancy rates. Uterine exposure produces accumulation of lipid droplets in the cytoplasm of Sertoli cells and in the gonocytes of male products, and induces precocious puberty in females⁵⁹.

Nanoparticles (NP) as insecticides

NP are able to alter cellular metabolism, causing cytotoxicity and interfering with specific cellular functions⁶⁰. Recently the use of NP in aqueous suspensions, as insecticides (green-capped NP) have opened the door for a new area of research, the impact of these NP on mammals, and especially on humans. Exposure to silver NP has been shown to be toxic and led to morphological abnormalities and DNA damages on invertebrate and vertebrate organisms⁶¹. When *D. Melanogaster* was exposed orally, to sub-lethal doses of silver NP, accumulation of reactive oxygen species in the fly tissues led to ROS-mediated apoptosis, DNA damage, and autophagy⁶².

Polystyrene NP can interact with drug-metabolizing cytochrome P450 isoenzymes, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, and CYP2A1⁶³.

NP can reach the organs through systemic circulation, and depending on their size, shape, and chemical reactivity, they can cross the placenta and reach the embryo or fetus; also, they are able to cross the blood-brain barrier, or they can reach the brain through axonal transport along the olfactory nerve⁶⁴. Therefore, the use of nanomaterials should be investigated from the point of view of toxicity in mammals, before exposing humans and other species to insecticides that contain them.

Combination of pesticides and various disorders

The analysis of the umbilical cord blood of 336 newborn children whose mothers lived in an agricultural area in China, showed that the children had 15 different pesticides on average, with a maximum of 48. It was observed that those born in summer had a greater number of pesticides than those born in winter⁶⁵.

A case-control study in an agricultural area of California, in the United States, showed that prenatal exposure to pesticides within 2000 m or less of agricultural fields was associated with an increase in cases of autism spectrum disorders: glyphosate (RM 1.16), chlorpyrifos (RM 1.13), diazinon (RM 1.11), malathion (RM 1.11), avermectin (RM 1.12), and permethrin (RM 1.10); however, for autism with obvious intellectual disability, the odds ratio was 30% higher. Exposure during the 1st year of postnatal life also played an important role in the development of autism⁶⁶.

Martinez and collaborators demonstrated in Mexico the presence of persistent, brominated and chlorinated

organic compounds in breast milk, including polychlorinated biphenyl-type dioxins in women from urban areas, showing exposure to multiple POPs through lactation⁶⁷.

Carbamates are systemically absorbed and trans-placentally transferred to the fetus. Bendiocarb in individuals exposed during pregnancy produces changes in fetal immune cells, including dose-dependent decrease in regulatory-CD4T cells, increased cytokine production and inhibition of antigen-driven proliferation and may affect the response to vaccination in infancy⁶⁸.

The exposome is the totality of environmental exposures from conception to death⁶⁹. The same subject is exposed to many potentially toxic substances, which are added or enhanced to translate into specific pathologies. In each region, the weight of a pollutant may be greater than in another and having an inclusive vision helps to establish priorities for remediation and prevention.

Conclusions

The available evidence shows that in utero exposure to pesticides may produce short and long-term systemic alterations, and damage to brain and endocrine development, partially explaining the increase in neurodevelopmental disorders, such as autism. At Mexico, studies of both, mother-child pesticide detection and follow-up, are scarce. Immediate preventive actions are essential.

In residential areas is required to use mechanical containment measures for mosquitoes (mosquito nets) and adequate garbage disposal to avoid pests. The use of insecticides is not recommended if there are children or pregnant women; housing less than 2000 m from agricultural fields is not advisable. The intake of pesticide residues should be reduced by washing and peeling fruits and vegetables. Efficient public policies are required to regulate the distribution, sale and use of pesticides in our country and to educate the population about the adequate use of these substances.

Funding

This research has not received any specific grants or support from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

- Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;327:1077-81.
- Turner JD. Holistic, personalized, immunology? The effects of socioeconomic status on the transcriptional milieu of immune cells. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:696-7.
- Li R, Zhang T, Qin M, Yue P, Cai M, He X, et al. An embryo-fetal development toxicity study with dimethylaminoethyl ginkgolide B in rats and rabbits. *Toxicol Res (Camb)*. 2018;7:1225-35.
- Perltroth NH, Branco CW. Current knowledge of environmental exposure in children during the sensitive developmental periods. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:17-27.
- Bielawski DM, Ostrea EM, Posecion N, Seagraves J. Detection of several classes of pesticides and metabolites in meconium by gas chromatography-mass spectrometry. *Chromatographia*. 2005;62:623-9.
- Cassoulet R, Haroune L, Abdelouahab N, Gillet V, Baccarelli AA, Cabana H, et al. Monitoring of prenatal exposure to organic and inorganic contaminants using meconium from an Eastern Canada cohort. *Environ Res*. 2018;171:44-51.
- Ostrea EM, Bielawski DM, Posecion NC, Corrión M, Villanueva E, Jin Y, et al. A comparison of infant hair, cord blood and meconium analysis to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res*. 2008;106:277-83.
- El-Baz MA, El-Deek SE, Nsar AY, El-Maali EA, Hafez FF, Amin AF. Prenatal pesticide exposure: meconium as a biomarker and impact on fetal weight. *J Environ Anal Toxicol*. 2015;5:268.
- Kopf PG, Walker MK. Overview of developmental heart defects by dioxins, PCBs, and pesticides. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 1999;27:276-85.
- Rojas M, Agreda O, Infante S. A preliminary statistical study of whether pesticide use could be related to birth defects in a rural area of Venezuela. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2008;10:85-93.
- Mactutus CE, Tilson HA. Psychogenic and neurogenic abnormalities after perinatal insecticide exposure: a critical review. In: Riley EP, Voorhees CV, editors. *Handbook of Behavioral Teratology*. New York: Plenum Press; 1986. p. 335-83.
- Rappazzo KM, Warren JL, Davalos AD, Meyer RE, Sanders AP, Brownstein NC, et al. Maternal residential exposure to specific agricultural pesticide active ingredients and birth defects in a 2003-2005 North Carolina birth cohort. *Birth Defects Res*. 2019;111:312-23.
- Soderlund DM, Bloomquist JR, Wong F, Payne LL, Knipple DC. Molecular neurobiology: implications for insecticide action and resistance. *Pestic Sci*. 1989;26:359-74.
- Herrero-Mercado M, Waliszewski SM, Valencia-Quintana R, Caba M, Chalate F, García-Aguilar E, et al. Organochlorine pesticide levels in adipose tissue of pregnant women in Veracruz, Mexico. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2010;84:652-6.
- Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzón RM, Siliceo J. Carry-over of persistent organochlorine pesticides through placenta to fetus. *Salud Publica Mex*. 2000;42:384-90.
- Bustamante-Montes LP, Waliszewski S, Hernández-Valero M, Sain-Aguirre L, Infanzón-Ruiz RM, Jañas AG. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and cryptorchidism. *Cien Saude Colet*. 2010;15:1169-74.
- Guo H, Jin Y, Cheng Y, Leaderer B, Lin S, Holford TR, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and infant birth weight in China. *Chemosphere*. 2014;110:1-7.
- Liu GH, Chen L, Yang KD, Mo SX. Study on reproductive and developmental toxicity of the pregnant mice and their foetus co-administered by p, p'-DDE and beta-BHC. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2006;35:139-42.
- Suratman S, Edwards JW, Babina K. Organophosphate pesticides exposure among farmworkers: pathways and risk of adverse health effects. *Rev Environ Health*. 2015;30:65-79.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Chlorpyrifos; 1988. CAS#: 2921-88-2. Available from: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs84.html
- Whyatt RM, Camann D, Perera FP, Rauh VA, Tang D, Kinney PL, et al. Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;206:246-54.
- Condette CJ, Khorsi-Cauet H, Morliere P, Zabjak L, Reygnier J, Bach V, et al. Increased gut permeability and bacterial translocation after chronic chlorpyrifos exposure in rats. *PLoS One*. 2014;9:e102217.
- Liang Y, Zhan J, Liu D, Luo M, Han J, Liu X, et al. Organophosphorus pesticide chlorpyrifos intake promotes obesity and insulin resistance through impacting gut and gut microbiota. *Microbiome*. 2019;7:19.
- Environmental Protection Agency of the United States of America Registration Eligibility Decision for Chlorpyrifos. Consulted on Line; 2022. Available from: https://www.3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-059101_1-Jul-06.pdf
- Fitzgerald E. EPA to Ban Chlorpyrifos. *Earth Justice*; 2021 Available from: <https://www.earthjustice.org/news/press/2021/epa-to-ban-chlorpyrifos-finally>
- Slotkin TA. Guidelines for developmental neurotoxicity and their impact on organophosphate pesticides: a personal view from an academic perspective. *Neurotoxicol*. 2004;25:631-40.
- Eskenazi B, Bradman A, Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect*. 1999;107 Suppl 3(Suppl 3):409-19.
- Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. 2006;118:e1845-59.
- Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, Bradman A, Pedersen L, Johnson C, et al. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology*. 2005;26:199-209.
- Ruckart PZ, Kakolewski K, Bove FJ, Kaye WE. Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environ Health Perspect*. 2004;112:46-51.
- Ouardi FZ, Anarghou H, Malqui H, Ouasmi N, Chigr M, Najimi M, et al. Gestational and lactational exposure to malathion affects antioxidant status and neurobehavior in mice pups and off springs. *J Mol Neurosci*. 2019;69:17-27.
- Peris-Sampedro F, Cabre M, Basaure P, Reverte I, Domingo JL, Colomina MT. Adulthood dietary exposure to a common pesticide leads to an obese-like phenotype and a diabetic profile in apoE3 mice. *Environ Res*. 2015;142:169-76.
- Comfort N, Re DB. Sex-specific neurotoxic effects of organophosphate pesticides across the life course. *Curr Environ Health Rep*. 2017;4:392-404.
- Valencia-Quintana R, Nava-Galicia CI, Vázquez-Cuecuecha O, Sánchez-Alarcón J, Waliszewski SM. Genotoxic Hazard of the carbamate pesticides. In: Raynal JA, editor. *Environmental Engineering and Health Sciences. Proceedings of the International Symposium on Environmental Engineering and Health Sciences: A Joint Effort for the XXI Century*, Cholula, Puebla, Mexico, October 26-30, 1998. México: Organized by Universidad de Las Americas-Puebla, Water Resources Publication; 2000.
- Silberman J, Taylor A. *Carbamate Toxicity*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing LLC; 2022.
- OEHA. Methyl Isocyanate. Chronic Toxicity Summary, Determination of Non-Cancer Chronic Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment; 2001. Available from: <https://www.oehha.ca.gov>
- Goswami HK, Chandorkar M, Bhattacharya K, Vaidyanath G, Parmar D, Sengupta S, et al. Search for chromosomal variations among gas-exposed persons in Bhopal. *Hum Genet*. 1990;84:172-6.
- Varma DR, Guest I, Smith S, Mulay S. Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J Toxicol Environ Health*. 1990;30:1-14.
- Raghuram GV, Pathak N, Jain D, Panwar H, Pandey H. Molecular mechanisms of isocyanate induced oncogenic transformation in ovarian epithelial cells. *Reprod Toxicol*. 2010;30:377-86.
- Rosenstein L, Chernoff N. Spontaneous and evoked EEG changes in perinatal rats following in utero exposure to baygon: a preliminary investigation. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1978;20:624-32.
- Seth B, Yadav A, Tandon A, Shankar J, Chaturvedi RK. Carbofuran hampers oligodendrocytes development leading to impaired myelination in the hippocampus of rat brain. *Neurotoxicology*. 2019;70:161-79.
- Wu ZM, Bralten J, Cao QJ, Hoogman M, Zwiers MP, An L, et al. White matter microstructural alterations in children with ADHD: categorical and dimensional perspectives. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:572-80.

43. Ponce G, Cantú PC, Flores A, Zapata R, López B, Fernández I. Modo de Acción de Los Insecticidas. RESPIN; 2006: Available from: <https://www.respin.uanl.mx/index.php/respin/article/download/178/1600>
44. Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev*. 2005;24:93-106.
45. Watkins DJ, Fortenberry GZ, Sánchez BN, Barr DB, Panuwet P, Schnaas L, et al. Urinary 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) levels among pregnant women in Mexico City: distribution and relationships with child neurodevelopment. *Environ Res*. 2016;147:307-13.
46. Kim YA, Yoon YS, Kim HS, Jeon SJ, Cole E, Lee J, et al. Distribution of fipronil in humans, and adverse health outcomes of in utero fipronil sulfone exposure in newborns. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222:524-32.
47. Zhong S, Zhu J, Li Y, Wang X, Yu J, Ji D, et al. Butylene fipronil induces apoptosis in PC12 murine nervous cells via activation of p16-CDK4/6-cyclin D1 and mitochondrial apoptotic pathway. *J Biochem Mol Toxicol*. 2019;33:e22264.
48. Nakayama A, Yoshida M, Kagawa N, Nagao T. The neonicotinoids acetamiprid and imidacloprid impair neurogenesis and alter the microglial profile in the hippocampal dentate gyrus of mouse neonates. *J Appl Toxicol*. 2019;39:877-87.
49. Burke AP, Niibori Y, Terayama H, Ito M, Pidgeon C, Arsenault J, et al. Mammalian susceptibility to a neonicotinoid insecticide after fetal and early postnatal exposure. *Sci Rep*. 2018;8:16639.
50. Lorenz V, Milesi MM, Schimpf MG, Luque EH, Varayoud J. Epigenetic disruption of estrogen receptor alpha is induced by a glyphosate-based herbicide in the preimplantation uterus of rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;480:133-41.
51. Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, López SL, Carrasco AE. Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. *Chem Res Toxicol*. 2010;23:1586-95.
52. Bonfanti P, Saibene M, Bacchetta R, Mantecchia P, Colombo A. A glyphosate micro-emulsion formulation displays teratogenicity in *Xenopus laevis*. *Aquat Toxicol*. 2018;195:103-13.
53. Schimpf MG, Milesi MM, Ingaramo PI, Luque EH, Varayoud J. Neonatal exposure to a glyphosate-based herbicide alters the development of the rat uterus. *Toxicology*. 2017;376:2-14.
54. Milesi MM, Lorenz V, Pacini G, Repetti MR, Demonte LD, Varayoud J, et al. Perinatal exposure to a glyphosate-based herbicide impairs female reproductive outcomes and induces second-generation adverse effects in Wistar rats. *Arch Toxicol*. 2018;92:2629-43.
55. Gallegos CE, Bartos M, Bras C, Gumilar F, Antonelli MC, Minetti A. Exposure to a glyphosate-based herbicide during pregnancy and lactation induces neurobehavioral alterations in rat offspring. *Neurotoxicology*. 2016;53:20-8.
56. Mesnage R, Arno M, Costanzo M, Malatesta M, Séralini GE, Antoniou MN. Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose roundup exposure. *Environ Health*. 2017;23:16-28.
57. Alarcón R, Ingaramo PI, Rivera OE, Dioguardi GH, Repetti MR, Demonte LD, et al. Neonatal exposure to a glyphosate-based herbicide alters the histofunctional differentiation of the ovaries and uterus in lambs. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;482:45-56.
58. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Roman P, Cardona D. Gut microbiota and neurological effects of glyphosate. *Neurotoxicology*. 2019;75:1-8.
59. De Araújo JF, Podratz PL, Merlo E, Sarmento IV, da Costa CS, Niño OM, et al. Organotin exposure and vertebrate reproduction: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:64.
60. Benelli G. Mode of action of nanoparticles against insects. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25:12329-41.
61. Banumathi B, Vaseeharan B, Suganya P, Citarasu T, Covindarajan M, Alharbi NS, et al. Toxicity of *Camellia sinensis*-fabricated silver nanoparticles on invertebrate and vertebrate organisms: morphological abnormalities and DNA damages. *J Clust Sci*. 2017;28:2027-40.
62. Mao BH, Chen ZY, Wang YJ, Yan SJ. Silver nanoparticles have lethal and sublethal adverse effects on development and longevity by inducing ROS-mediated stress responses. *Sci Rep*. 2018;8:2445.
63. Fröhlich E, Kueznik T, Samberger C, Roblegg E, Wrighton C, Pieber TR. Size dependent effects of nanoparticles on the activity of cytochrome P450 isoenzymes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;242:326-32.
64. Teleanu DM, Chircov C, Grumezescu AM, Volceanov A, Teleanu RI. Impact of nanoparticles on brain health: an up-to-date overview. *J Clin Med*. 2018;7:490.
65. Silver MK, Shao J, Chen M, Xia Y, Lozoff B, Meeker JD. Distribution and predictors of pesticides in the umbilical cord blood of Chinese newborns. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;13:94.
66. Von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population-based case-control study. *BMJ*. 2019;364:l962.
67. Martínez C, Martínez-Arroyo A, Barrientos-Alemán D, Gavilán-García A, Caba M, Calderón-Garcidueñas AL, et al. Persistent organic compounds in human milk and evaluation of the effectiveness of the Stockholm convention in Mexico. *Environ Adv*. 2022;8:100190.
68. Pahl M, Odorizzi P, Gingrich D, Muhindo M, McIntyre T, Budker R, et al. Exposure to pesticides in utero impacts the fetal immune system and response to vaccination in infancy. *Nat Commun*. 2021;12:132.
69. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41:24-32.

Papel de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina en la función del miometrio durante el embarazo y el trabajo de parto

Ashley E. Castellanos-Villegas^{1,2}, Jorge D. Hernández-García^{1,2} y Edgar R. Vázquez-Martínez^{1,2*}

¹Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología; ²Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

Resumen

El trabajo de parto es la transición de un estado de inactividad y relajación muscular a un estado de excitación, en el cual la capa muscular del útero (miometrio) realiza crecientes contracciones coordinadas para llevar a cabo la expulsión del feto y la placenta. Durante el inicio del trabajo de parto, el miometrio experimenta una serie de cambios fisiológicos, bioquímicos y moleculares, pasando de un estado de quiescencia a un fenotipo contráctil que inducirá el parto. En parte, esto es provocado por la acción de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina. En general, la progesterona mantiene la quiescencia del miometrio durante el embarazo al inhibir la expresión de moléculas proinflamatorias y proteínas asociadas a la contracción, mientras que al término del embarazo, el estradiol induce la expresión de dichas moléculas. Por su parte, la oxitocina induce un aumento en la concentración de calcio intracelular para llevar a cabo las contracciones de los miocitos uterinos. El objetivo del presente trabajo es presentar un resumen acerca de los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la actividad de las células miometriales por medio de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina, así como discutir las perspectivas de esta interesante área de investigación.

Palabras clave: Embarazo. Trabajo de parto. Miometrio. Estradiol. Progesterona. Oxitocina.

Role of progesterone, estradiol and oxytocin hormones in myometrial function during pregnancy and labor

Abstract

Labor is the transition from a state of inactivity and muscle relaxation to a state of muscle excitation, in which the muscular layer of the uterus (myometrium) performs increasingly coordinated contractions to deliver the fetus and expel the placenta. During the onset of labor, the myometrium undergoes a series of physiological, biochemical, and molecular changes, allowing the tissue to transition from a quiescent state to a contractile phenotype that will support labor. This is partly caused by the action of the hormones progesterone, estradiol, and oxytocin. In general, progesterone maintains the quiescence of the myometrium during pregnancy by decreasing the expression of proinflammatory molecules and contraction-associated proteins. In contrast, at the end of pregnancy, estradiol induces the expression of these molecules. For its part, oxytocin induces an increase in intracellular calcium concentration to carry out the contractions of uterine myocytes. The objective of this review is to present a summary of the molecular mechanisms involved in regulating myometrial cell activity through the hormones progesterone, estradiol and oxytocin, as well as to discuss the perspectives of this exciting area of research.

Keywords: Pregnancy. Labor. Myometrium. Estradiol. Progesterone. Oxytocin.

*Correspondencia:

Edgar R. Vázquez-Martínez

E-mail: vamer@comunidad.unam.mx

Fecha de recepción: 30-09-2022

Fecha de aceptación: 11-01-2023

DOI: 10.24875/PER.22000013

Disponible en internet: 17-04-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(1):31-38

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Una vez que ocurre la fecundación del óvulo por el espermatozoide, se desencadena una secuencia de eventos que continúan con la implantación, el desarrollo de la placenta y el embrión y que finalizan, idealmente, con el nacimiento alrededor de las 38-40 semanas de gestación; esta serie de acontecimientos se denominan embarazo¹. Al término del embarazo ocurre el trabajo de parto, el cual está caracterizado, entre otros acontecimientos, por la aparición de contracciones uterinas regulares que aumentan su frecuencia (aumento de su ocurrencia en un intervalo de tiempo) e intensidad². Cuando el nacimiento ocurre antes del periodo normal establecido, se considera un parto pretérmino, el cual se define clínicamente como aquel que comienza antes de las 37 semanas de gestación³. Los nacimientos prematuros siguen siendo la principal causa de muerte y discapacidad neonatal en el mundo^{4,5}. Por otro lado, la disminución en la capacidad contráctil del miometrio (atonía uterina) está fuertemente asociada a la hemorragia posparto, una de las principales causas de mortalidad materna⁶. Por lo tanto, resulta muy importante conocer los mecanismos fisiológicos, celulares y moleculares involucrados en el establecimiento del trabajo de parto para determinar cuáles son los factores que podrían provocar las patologías asociadas al parto.

Uno de los tejidos más importantes para que se lleve a cabo el trabajo de parto es el miometrio, el cual es la capa muscular del útero. En comparación con otras células musculares, las células del miometrio (las cuales se conocen como miocitos uterinos) tienen un tamaño relativamente grande y pueden almacenar grandes cantidades de calcio (Ca^{2+}), lo que les permite llevar a cabo contracciones de gran intensidad⁷. Al término del embarazo, los miocitos experimentan una serie de cambios fisiológicos, bioquímicos y moleculares, lo que permite que el tejido pase de un estado o fenotipo de quiescencia a un fenotipo contráctil que favorecerá el inicio del trabajo de parto⁸. En parte, esto es provocado por la acción de las hormonas sexuales progesterona (P4), estradiol (E2) y la hormona peptídica⁹⁻¹¹. Estas hormonas ejercen su acción mediante sus receptores intracelulares y membranales específicos¹²⁻¹⁴.

Hasta el momento, no se conocen por completo los mecanismos moleculares implicados en la activación del miometrio durante el trabajo de parto. En particular, se tiene poca información acerca de cuál es el efecto de las hormonas sexuales en la actividad miometrial. En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica de

trabajos en los que se han estudiado los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la actividad de las células miometriales por las hormonas P4, E2 y OXT, y sus receptores correspondientes.

Eventos y moléculas que desencadenan las fases del trabajo de parto

El trabajo de parto es un proceso fisiológico único que ocurre durante el término de la gestación, el cual requiere la rotación del feto hacia la posición de nacimiento, lo que va acompañado de una cascada de cambios endocrinos que termina con un parto exitoso¹⁵. El miometrio se encuentra relativamente quiescente durante el 95% del embarazo, lo cual corresponde a la fase 0 del parto. La activación del miometrio corresponde a la fase 1 y se efectúa predominantemente por el estiramiento mecánico del útero, y por medio de la acción de los estrógenos (principalmente el E2). La estimulación corresponde a la fase 2, cuando las uterotoninas endógenas, incluidas las prostaglandinas (PG) y la OXT, actúan sobre el miometrio activado. Esta serie de eventos concluye con la involución posparto, que corresponde a la fase 3¹⁶.

A continuación se describen las fases del trabajo de parto que abarcan desde el embarazo hasta el término de este, junto con las moléculas involucradas en cada etapa.

Embarazo. Fase 0 del parto

Durante el desarrollo del embarazo, el útero se mantiene en un estado de reposo o quiescencia principalmente por la acción de la P4 y otros factores como la prostaciclina, la relaxina, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico¹⁷. Todos estos agentes actúan en los miocitos uterinos como mediadores de un aumento de las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) o monofosfato de guanosina cíclico, los cuales inhiben la liberación de Ca^{2+} intracelular para evitar así la contracción del miometrio^{11,17}.

Activación del miometrio. Fase 1 del parto

La activación del miometrio está asociada a un aumento de E2 y de la hormona liberadora de corticotropina, junto con el estiramiento mecánico de este tejido que es provocado por el crecimiento fetal¹⁸. Dichos eventos conducen a una regulación positiva de la expresión de un grupo de genes necesarios para las contracciones, los cuales

codifican a las proteínas asociadas a la contracción (PAC). Dentro de las PAC, se incluye a GJA1, también conocida como conexina 43, la cual forma uniones comunicantes o tipo *gap* entre los miocitos uterinos, permitiendo la comunicación entre cada una de las células que forman este tejido para llevar a cabo contracciones coordinadas¹⁹. Otras PAC corresponden al receptor de oxitocina (OXTR) y a la ciclooxygenasa 2 (PTGS2), que estimulan el inicio del trabajo de parto^{2,17}.

Estimulación del miometrio.

Fase 2 del parto

La fase de activación prepara al miometrio para responder a los estimulantes producidos que provocan la contractilidad miometrial. La contracción es estimulada por uterotoninas como la OXT y citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1 β , la IL-6, la IL-8, el factor de necrosis tumoral alfa y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) las cuales promueven el trabajo de parto^{11,20}.

Involución del útero. Fase 3 del parto

La tercera etapa del trabajo de parto se define como el tiempo que transcurre desde el nacimiento del bebé, la expulsión de la placenta y la reparación del tejido que forma al útero¹⁶. Esta etapa incluye la involución uterina y se ha atribuido principalmente a los efectos de la OXT²¹. Los cambios moderados en las concentraciones de OXT en el plasma materno al final de la gestación se compensan con un aumento sustancial en la expresión del OXTR en el miometrio, lo que causa un aumento dramático en la sensibilidad uterina a la estimulación con esta hormona^{2,11,17}.

Características del miometrio

El miometrio es la pared más gruesa del útero, la cual está conformada por dos tipos de capas musculares: circular y longitudinal²². Durante el embarazo, el miometrio sufre hipertrofia (incremento de tamaño) e hiperplasia (aumento del número de células). Durante el trabajo de parto, el miometrio experimenta contracciones rítmicas que ayudan al feto a atravesar el cuello uterino que se ablanda y dilata al término del embarazo⁸.

En un estudio reciente, se demostró mediante la técnica de secuenciación masiva de transcriptoma de célula única (*single-cell RNA-seq*), que el miometrio humano está compuesto principalmente por tres tipos de células de músculo liso, monocitos/macrófagos,

células estromales, células endoteliales, entre otros tipos celulares, los cuales se comunican y participan en procesos asociados al parto. En particular, se identificaron tres tipos de células de músculo liso que se denominaron SMC-1, SMC-2, SMC-3 (por su nombre en inglés *smooth muscle cells*). Durante el trabajo de parto, el perfil transcripcional de estas células se asoció a los siguientes procesos biológicos: SMC-1 a las contracciones musculares, SMC-2 a la expresión de IL-1 β e IL-6 (moléculas proinflamatorias indispensables durante el trabajo de parto) y SMC-3 a la respuesta al estímulo inflamatorio del interferón gamma. Con este estudio se confirmó la naturaleza contráctil de las SMC uterinas y se amplió el conocimiento acerca de la participación de estas células en el proceso inflamatorio que tiene lugar en el parto²³.

Las células del músculo liso del miometrio están caracterizadas por tener forma de huso (forma alargada y elipsoide), núcleo central, un elevado número de mitocondrias, retículo sarcoplásmico (RS) y mioproteínas, como la actina y miosina²⁴. Lo que distingue a los miocitos uterinos de otras células musculares es su tamaño relativamente grande, de hasta 0.5 mm de largo, que permite la entrada de grandes cantidades de Ca²⁺ y llevar a cabo poderosas contracciones⁷. La membrana plasmática delimita el miocito miometrial y alberga los canales iónicos, bombas e intercambiadores necesarios para la función uterina⁷.

Una característica universal de la contracción en las células musculares es el aumento en la concentración de Ca²⁺ intracelular. En el músculo liso, el Ca²⁺ tiene una función dual que consiste en activar los potenciales de acción y formar el complejo Ca²⁺-calmodulina. Este complejo activa a la cinasa de cadena ligera de miosina, que a su vez fosforila a la cadena ligera de la miosina (MLC) para que la miosina interactúe con la actina y finalmente se lleve a cabo la contracción⁷.

Los miocitos uterinos se encuentran conectados por uniones comunicantes o tipo *gap*. Estas conexiones están formadas por la conexina 43, la cual es una proteína transmembranal que oligomeriza formando un canal de seis subunidades que se conectan con el canal correspondiente a la célula adyacente, permitiendo de esta manera el acoplamiento eléctrico entre las células^{25,26}. Se ha demostrado que las uniones entre los miocitos uterinos y su correspondiente sincronización eléctrica juegan un papel fundamental en el desarrollo gradual de la contractilidad uterina durante el trabajo de parto²⁷⁻²⁹. Durante el parto, el miometrio uterino pasa de ser un tejido con una conectividad relativamente baja entre los miocitos individuales a un tejido con amplias

conexiones físicas mediadas por los canales de conexina 43³⁰. Las conexiones entre los miocitos durante el parto también se forman por la liberación paracrina de prostaglandina F2 α y la liberación local de Ca²⁺. Esta amplia conectividad física y bioquímica permite que la despolarización en los miocitos individuales se transmita a las células vecinas y así se forman extensas ondas de despolarización y contracción en grandes áreas del útero. Esto provoca un aumento de la presión intrauterina y una distensión progresiva del cuello uterino, lo que conduce a la expulsión del feto⁸.

Participación de los estrógenos, progesterona y oxitocina en el trabajo de parto

La función de las células miometriales durante el embarazo está controlada por una interacción compleja de señales endocrinas, paracrinas y autocrinas de los sistemas materno y fetal que inducen dos estados principales: 1) inactividad para el mantenimiento del embarazo, y 2) trabajo de parto, que termina el embarazo¹⁰.

En los mamíferos, esta transición es provocada por la alteración de los niveles y/o respuesta a las hormonas esteroideas sexuales E2 y P4 en torno al término de la gestación. En la mayoría de los mamíferos, los niveles de P4 disminuyen y los niveles E2 aumentan o se mantienen constantes, dependiendo la especie³¹. En el humano, los niveles de E2 y P4 se mantienen elevados al término del embarazo, por lo que su participación en esta etapa del embarazo depende de la respuesta de las células miometriales a dichas hormonas³¹ (Fig. 1). Durante el término del embarazo, también se presenta un aumento en los niveles de OXT durante el parto (Fig. 1), que si bien no es una hormona esteroide, es importante para que este proceso y la involución del útero se lleven a cabo de una manera adecuada³². Para una mejor comprensión de los mecanismos de acción de las hormonas E2, P4 y OXT durante el trabajo de parto, nos centraremos en los efectos que desencadenan estas hormonas al unirse a sus receptores específicos de manera general y específica para cada hormona.

Receptores de hormonas implicadas en el trabajo de parto

La acción de las hormonas en el miometrio ocurre por medio de sus receptores hormonales, de los cuales hay dos tipos: los receptores intracelulares y los receptores membranales (Fig. 2).

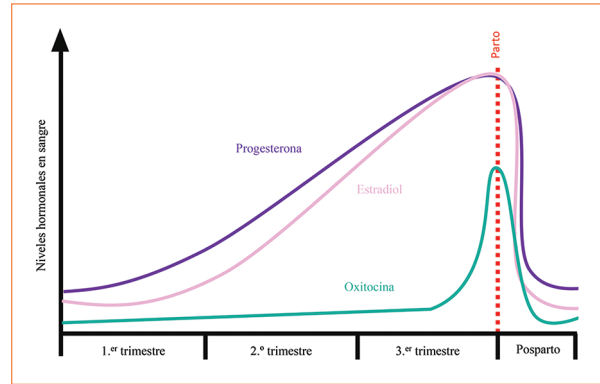


Figura 1. Niveles relativos de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina en sangre a lo largo del desarrollo del embarazo. Las escalas de los niveles hormonales en sangre son aproximadas.

Los receptores intracelulares generalmente actúan como factores de transcripción, que son proteínas que interaccionan con sus genes blanco para inducir o inhibir su expresión. Estos receptores cuentan con un dominio de unión específico para una hormona (generalmente de tipo esteroide), un dominio de unión a ADN y varios dominios de unión a otras proteínas que regulan su actividad transcripcional³³. En la mayoría de los casos, los receptores intracelulares se localizan en el citoplasma, unidos a chaperonas (generalmente proteínas de choque térmico) que inhiben su activación. Una vez que las hormonas entran a la célula por medio de difusión simple a través de la membrana plasmática, se forma el complejo hormona-receptor, las chaperonas se separan del receptor y este se asocia en forma de dímeros que son objeto de una serie de modificaciones postraduccionales para finalizar su activación. El complejo hormona-receptor se transloca al núcleo y se une a dominios de unión al ADN conocidos como elementos de respuesta a hormonas, que son secuencias específicas localizadas en la región promotora de sus genes blanco a la cual se reclutan cofactores para regular su expresión³⁴.

Los receptores membranales de hormonas generalmente se encuentran acoplados a proteínas G, que al activarse conducen a la formación de moléculas que actúan como segundos mensajeros, que a su vez inducen la activación de una cascada de señalización en la célula³⁵.

Oxitocina y su papel en la regulación del inicio del trabajo de parto

Durante el parto, los niveles de OXT incrementan de manera local en los tejidos placentarios y uterinos³⁶.

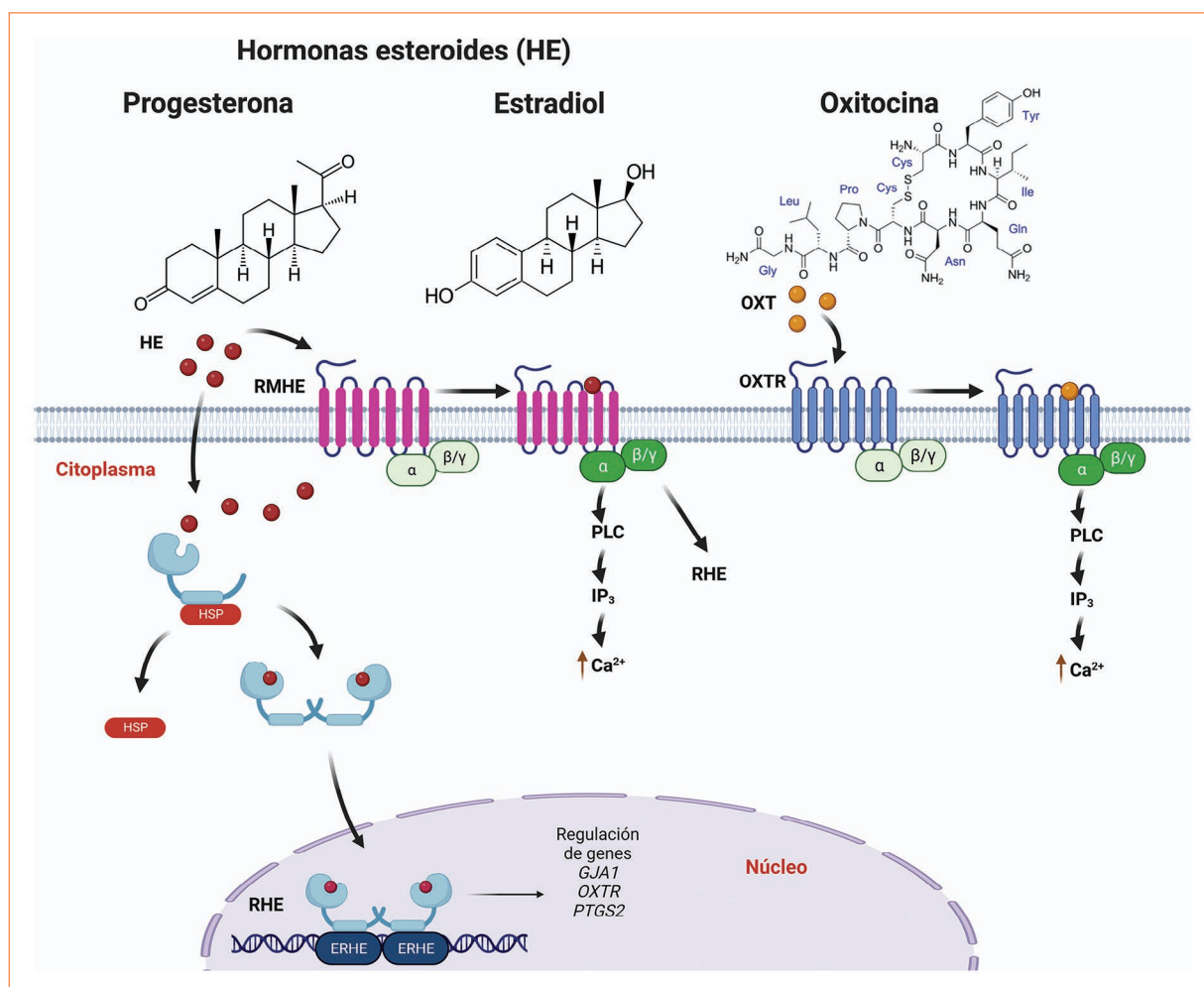


Figura 2. Mecanismo de acción de las hormonas esteroides (E2 y P4) y la OXT en el miometrio humano.

E2: estradiol; ERHE: elementos de respuesta a hormonas esteroides; HSP: complejo de chaperonas multiproteicas; IP₃: inositol trifosfato; OXT: oxitocina; OXTR: receptor membranar de OXT; P4: progesterona; PLC: fosfolipasa C; RMHE: receptor membranar de hormonas esteroides.

Se ha reportado que los niveles plasmáticos de OXT se mantienen relativamente constantes durante el inicio del trabajo de parto, sin embargo, los niveles de esta hormona incrementan durante el parto y disminuyen de manera gradual durante el posparto^{37,38}. La OXT únicamente actúa mediante su receptor membranar (OXTR), cuya expresión en el útero aumenta hasta 200 veces al término del embarazo³⁹. El aumento de la sensibilidad a la OXT favorece la aparición de las contracciones uterinas¹⁰.

El OXTR pertenece a la clase A de la superfamilia de receptores membranales acoplados a la proteína G. Cuando la OXT se une a su receptor, este sufre cambios conformacionales que inducen la disociación de las subunidades β y γ de la proteína G, y por lo tanto,

la activación de la subunidad α. Esto induce la fosforilación y activación de la fosfolipasa C, la cual cataliza la hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato a inositol-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol^{40,41}. El IP₃ funciona como un segundo mensajero que propaga la señal de la OXT, activando la liberación de los iones Ca²⁺ del interior del RS hacia el citoplasma. El RS es un orgánulo vesicular presente en las células de músculo liso formado por una bicapa lipídica, que permite el paso unidireccional de los iones, permitiendo su almacenamiento hasta el estímulo de liberación provocado por el IP₃⁴².

Como se describió anteriormente, el Ca²⁺ liberado estimula las contracciones mediante su acción por medio de la calmodulina¹⁴. Además, hay una redistribución del

Ca²⁺ mediante la formación de canales de comunicación intercelular por medio de la proteína GJA1, lo que favorece la propagación de las contracciones en todo el tejido miometrial.

Progesterona y su efecto durante el embarazo y el trabajo de parto

La P4 actúa principalmente mediante su receptor intracelular, codificado por el gen *PGR*. Este gen cuenta con dos sitios de inicio de la transcripción y da como producto a las isoformas PGR-A y PGR-B, las cuales son idénticas excepto en la región amino-terminal de la isoforma B, que es más larga por 164 aminoácidos⁴³. Ambas isoformas funcionan como factores de transcripción al regular la expresión de sus genes blanco³⁴.

En el caso del ser humano, no hay una disminución en los niveles plasmáticos de P4 durante el término del embarazo, sino que la inducción del parto es desencadenada por un cambio en la proporción de la expresión de las dos isoformas del PGR⁴⁴. A lo largo del embarazo predomina la isoforma PGR-B, que inhibe la expresión de genes proinflamatorios y del receptor de estrógenos alfa (*ESR1*). Esto mantiene al útero en un estado de quiescencia durante el embarazo⁴³. Al inicio del trabajo de parto, cambian las proporciones de PGR-A respecto a PGR-B, aumentando la expresión de la isoforma A, que induce la expresión de genes proinflamatorios como *IL-6*, *IL-1B* y *PTGS2*⁴⁵. Además, PGR-A promueve la expresión del gen *GJA1* que codifica para la conexina 43, proteína esencial para la propagación de las contracciones durante el parto⁴⁶.

Hasta el momento, aun no se conoce por completo cuál es el mecanismo asociado al cambio en la proporción de las isoformas del PGR durante el inicio del trabajo de parto, aunque se ha propuesto que mecanismos epigenéticos pudieran estar involucrados⁴⁷. Adicionalmente, se ha propuesto que durante el inicio del trabajo de parto los niveles intracelulares de P4 en los miocitos uterinos disminuyen debido al aumento de la expresión de la 20- α hidroxisteroide deshidrogenasa, la cual es una enzima que metaboliza a la P4, sugiriendo que la actividad de la isoforma PGR-A es independiente de ligando⁴⁸.

Existe una amplia variedad de receptores membranales de P4 que se dividen en dos tipos principales. El primer tipo de estos receptores se compone de los isotipos de la familia de los receptores membranales de P4 y adiponectina Q (PAQR) acoplados a proteína G y los principales son PAQR5, PAQR7 y PAQR8⁴⁹. A lo largo del embarazo, la activación de los receptores

PAQR5 y PAQR7 potencia la actividad de PGR-B para el mantenimiento de la quiescencia uterina durante el embarazo. Por otro lado, ambos receptores pueden inducir la fosforilación de la MLC para activar la contracción del miometrio durante el trabajo de parto⁵⁰.

Adicionalmente, se encuentra la familia de los componentes de membrana del receptor de P4 (PGRMC), de los cuales se encuentran el PGRMC-1 y PGRMC-2⁵¹. Se ha propuesto que estos receptores membranales participen en la falta de la respuesta a la P4 que se presenta en el miometrio durante el trabajo de parto⁵², sin embargo se requieren de más estudios para confirmarlo.

Estradiol y su participación en la inducción del trabajo de parto

El E2 es el estrógeno más potente en el cuerpo humano⁵³. El E2 puede actuar mediante receptores intracelulares y membranales. Existen dos receptores intracelulares del receptor de estrógenos, codificados en dos genes distintos, *ESR1* y *ESR2*. Ambos genes se expresan a lo largo del embarazo en las células del miometrio, pero *ESR1* es el único que, durante el parto, cambia su expresión de forma significativa⁵⁴.

Durante el trabajo de parto, se inhibe la represión de la expresión del gen *ESR1* mediada por PGR-B, lo que aumenta la sensibilidad del miometrio a los estrógenos. A su vez, el *ESR1* unido al E2 incrementa la transcripción del *OXTR*, que al activarse, libera iones de Ca²⁺, necesarios para las contracciones uterinas⁵⁵.

El *ESR1* cuenta con varias isoformas, entre ellas las de mayor interés en el miometrio durante el trabajo de parto son: ER66 que contiene todos los exones⁸ codificados en el gen y ER Δ 7, que omite el séptimo exón. A lo largo del embarazo, ER Δ 7 es la isoforma predominante y se encarga de inhibir la expresión de ER66. La expresión de la isoforma ER Δ 7 es favorecida por el factor de *splicing* RBMX o proteína con motivo de unión a ARN asociada al cromosoma X. Cuando aumentan los niveles de E2 al término del embarazo, se inhibe la expresión de RBMX, evitando la síntesis de la isoforma ER Δ 7 y por lo tanto, permitiendo la síntesis completa de ER66, que induce la expresión de *GJA1* al término del embarazo⁵⁶.

El receptor membranal de estrógenos (GPER1) regula la expresión de diversos genes de manera indirecta. El GPER1 actúa estimulando la producción de segundos mensajeros, como AMPc, que a su vez estimulan la activación de proteínas como la proteína cinasa C y la proteína cinasa A activada por AMPc⁵⁷. En particular, se ha demostrado que la activación selectiva de GPER1

aumenta la respuesta contráctil a OXT en las células de miometrio⁵⁸, por lo que contribuye a la propagación e inicio de las contracciones durante el parto.

Conclusiones y perspectivas

El trabajo de parto es un evento fisiológico que ha sido objeto de estudio desde hace más de un siglo, sin embargo aun no se conocen por completo los mecanismos celulares y moleculares implicados en su inicio. El miometrio es la capa muscular del útero que se encarga de llevar a cabo las contracciones durante el trabajo de parto. Se ha demostrado que existen múltiples factores que inducen la actividad contráctil del miometrio, tales como la inflamación, estímulos mecánicos, el estrés oxidante, el cortisol y las hormonas sexuales, entre otros. En este trabajo, nos centramos en el papel de las hormonas, E2, P4 y OXT en la actividad de las células y/o el tejido miometrial. En general, la P4 mantiene la quiescencia del miometrio durante el embarazo al regular la expresión de moléculas proinflamatorias y proteínas asociadas a la contracción, mientras que, al término del embarazo, el E2 induce la expresión de dichas moléculas. Por su parte, la OXT induce un aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular para llevar a cabo las contracciones de los miocitos uterinos.

Hasta el momento, no se han dilucidado por completo los mecanismos moleculares por medio de los cuales actúan estas hormonas en el miometrio humano, así como la relación que guardan entre sí al inicio del trabajo de parto. Las técnicas actuales de edición genómica serán de gran utilidad para establecer cuál es la participación de los receptores y moléculas señalizadoras que responden a estas hormonas⁵⁹. Asimismo, el estudio detallado de otros procesos celulares y moleculares, como el estrés del retículo endoplásmico⁶⁰ y mecanismos epigenéticos⁶¹ y su contribución a la activación del miometrio permitirá en un futuro identificar la compleja red de procesos que inducen el trabajo de parto, tanto fisiológico como patológico. En este sentido, el entendimiento de estos procesos será fundamental para la búsqueda de blancos terapéuticos y estrategias para la prevención de patologías muy frecuentes que ponen en riesgo la vida y calidad de vida de los neonatos y sus madres, tales como el parto pretérmino y la hemorragia posparto⁶.

Finalmente, tomando en cuenta que gracias a los estudios de célula única se conoce el atlas de las células que componen al miometrio²³, los cultivos tridimensionales⁶² serán de gran utilidad para comprender los

procesos que ocurren en este tejido y la participación de las hormonas sexuales de una manera más integral y cercana al tejido *in vivo*.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer), número de registro 2017-2-93 y la Universidad Nacional Autónoma de México-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (UNAM-PA-PIIT, número de registro IA203822).

Conflicto de intereses

AECV y JDHG son becarios del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), con número de becarios 1147105 y 1102454, respectivamente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Bhatia P, Chhabra S. Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2018;62(9):651-7.
2. Challis JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(10):650-60.
3. Kim YS. Analysis of spontaneous preterm labor and birth and its major causes using artificial neural network. *J Korean Med Sci.* 2019;34(16):e131.
4. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37-e46.
5. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35.
6. Gill P, Patel A, van Hook JW. Uterine atony [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630290>
7. Wray S, Prendergast C. The myometrium: From excitation to contractions and labour. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1124:233-63.
8. Smith R. Parturition. *N Engl J Med.* 2007;356(3):271-83.
9. Lévy F. Neuroendocrine control of maternal behavior in non-human and human mammals. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):114-25.
10. Wilson R, Mesiano S. Progesterone signaling in myometrial cells: role in human pregnancy and parturition. *Curr Opin Physiol.* 2020;13:117-22.
11. Challis JR. Mead Johnson Symp Perinat Dev Med. 1980;(15):8-15.
12. Gardner D, Shoback D. Greenspan Endocrinología básica y clínica (9.ª edición). McGraw-Hill/Interamericana Editores; 2012.
13. Illic M, Zakar T, Paul JW. The regulation of uterine function during parturition: an update and recent advances. *Reprod Sci.* 2020;27(1):3-28.
14. Arthur P, Taggart MJ, Mitchell BF. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? *Front Biosci.* 2007;12:619-33.

15. Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Kota SK, Krishna SV, Meher LK, et al. Endocrinology of parturition. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):50-9.
16. Liao JB, Buhimschi CS, Norwitz ER. Normal labor: mechanism and duration. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(2):145-64, vii.
17. Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):105-13.
18. Kamel RM. The onset of human parturition. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(6):975-82.
19. Petrocelli T, Lye SJ. Regulation of transcripts encoding the myometrial gap junction protein, connexin-43, by estrogen and progesterone. *Endocrinology.* 1993;133(1):284-90.
20. Sivarajasingam SP, Imami N, Johnson MR. Myometrial cytokines and their role in the onset of labour. *J Endocrinol.* 2016;231(3):R101-R119.
21. Terzidou V. Preterm labour. Biochemical and endocrinological preparation for parturition. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(5):729-56.
22. Kagami K, Ono M, Iizuka T, Matsumoto T, Hosono T, Sekizuka-Kagami N, et al. A novel third mesh-like myometrial layer connects the longitudinal and circular muscle fibers-A potential stratum to coordinate uterine contractions. *Sci Rep.* 2020;10(1):8274.
23. Pique-Regi R, Romero R, Garcia-Flores V, Peyvandipour A, Tarca AL, Pusod E, et al. A single-cell atlas of the myometrium in human parturition. *JCI Insight.* 2022;7(5):e153921.
24. Taggart MJ, Morgan KG. Regulation of the uterine contractile apparatus and cytoskeleton. *Semin Cell Dev Biol.* 2007;18(3):296-304.
25. Laird DW. Life cycle of connexins in health and disease. *Biochem J.* 2006;394(Pt 3):527-43.
26. Unwin PN, Zampighi G. Structure of the junction between communicating cells. *Nature.* 1980;283(5747):545-9.
27. Miyoshi H, Boyle MB, MacKay LB, Garfield RE. Voltage-clamp studies of gap junctions between uterine muscle cells during term and preterm labor. *Biophys J.* 1996;71(3):1324-34.
28. Ramondt J, Verhoeff A, Garfield RE, Wallenburg HC. Effects of estrogen treatment and inhibition of prostanoic synthesis on myometrial activity and gap junction formation in the oophorectomized ewe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;54(1):63-9.
29. Sheldon RE, Mashayamombe C, Shi SQ, Garfield RE, Shmygol A, Blanks AM, et al. Alterations in gap junction connexin43/connexin45 ratio mediate a transition from quiescence to excitation in a mathematical model of the myometrium. *J R Soc Interface.* 2014;11(101):20140726.
30. Lefebvre DL, Piersanti M, Bai XH, Chen ZQ, Lye SJ. Myometrial transcriptional regulation of the gap junction gene, connexin-43. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7(3):603-11.
31. Norris DO, Carr JA. *Vertebrate Endocrinology.* Elsevier. 5a Edición, California, EE.UU. 2013.
32. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(6):734-41.
33. Cornell W, Nam K. Steroid hormone binding receptors: application of homology modeling, induced fit docking, and molecular dynamics to study structure-function relationships. *Curr Top Med Chem.* 2009;9(9):844-53.
34. Camacho-Arroyo I, Vázquez-Martínez ER, Cerbón M. Mechanism of progesterone action in the brain. En: Pfaff DW, Joëls M, editores. *Hormones, brain, and behavior.* Elsevier; 2017. pp. 181-214.
35. Hammes SR, Levin ER. Extranuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocr Rev.* 2007;28(7):726-41.
36. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG.* 2003;110(Suppl 20):46-51.
37. Leake RD, Weitzman RE, Glatz TH, Fisher DA. Plasma oxytocin concentrations in men, nonpregnant women, and pregnant women before and during spontaneous labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:730-3.
38. Uvnäs-Moberg K, Ekström-Bergström A, Berg M, Buckley S, Pajalic Z, Hadjigeorgiou E, et al. Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth - a systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):285.
39. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2001;81:629-83.
40. Busnelli M, Sauliere A, Manning M, Bouvier M, Gales C, Chini B. Functional selective oxytocin-derived agonists discriminate between individual G protein family subtypes. *J Biol Chem.* 2012;287(6):3617-29.
41. Strakova Z, Soloff MS. Coupling of oxytocin receptor to G proteins in rat myometrium during labor: Gi receptor interaction. *Am J Phys.* 1997;272(5 Pt 1):E870-6.
42. Reyes-Juárez JL, Zarain-Herzberg A. Función del retículo sarcoplásmico y su papel en las enfermedades cardíacas. *Arch Cardiol Mex.* 2006;76(Supl. 4).
43. Conneely OM, Lydon JP. Progesterone receptors in reproduction: functional impact of the A and B isoforms. *Steroids.* 2000;65(10-11):571-7.
44. Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, et al. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1927-33.
45. Tan H, Yi L, Rote NS, Hurd WW, Mesiano S. Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):E719-30.
46. Nadeem L, Shynlova O, Mesiano S, Lye S. Progesterone via its type-A receptor promotes myometrial gap junction coupling. *Sci Rep.* 2017;7(1):13357.
47. Ke W, Chen C, Luo H, Tang J, Zhang Y, Gao W et al. Histone deacetylase 1 regulates the expression of progesterone receptor during human parturition by occupying the progesterone receptor A promoter. *Reprod Sci.* 2016;23(7):955-64.
48. Nadeem L, Shynlova O, Matysiak-Zablocki E, Mesiano S, Dong X, Lye S. Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nat Commun.* 2016;7:11565.
49. Zhu Y, Bond J, Thomas P. Identification, classification, and partial characterization of genes in humans and other vertebrates homologous to a fish membrane progesterin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(5):2237-42.
50. Karteris E, Zervou S, Pang Y, Dong J, Hillhouse EW, Rande HS, et al. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol Endocrinol.* 2006;20(7):1519-34.
51. Mifsud W, Bateman A. Membrane-bound progesterone receptors contain a cytochrome b5-like ligand-binding domain. *Genome Biol.* 2002;3(12):RESEARCH0068.
52. Wang R, Sheehan PM, Brennecke SP. Changes in myometrial expression of progesterone receptor membrane components 1 and 2 are associated with human parturition at term. *Reprod Fertil Dev.* 2016;28(5):618-27.
53. Thomas MP, Potter BV. The structural biology of oestrogen metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;137:27-49.
54. Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2924-30.
55. Welsh T, Johnson M, Yi L, Tan H, Rahman R, Merlino A, et al. Estrogen receptor (ER) expression and function in the pregnant human myometrium: estradiol via ERα activates ERK1/2 signaling in term myometrium. *J Endocrinol.* 2012;212(2):227-38.
56. Ananthmakula P, Kyathanahalli C, Ingles J, Hassan SS, Condon JC, Jeyasuria P. Estrogen receptor alpha isoform ERdelta7 in myometrium modulates uterine quiescence during pregnancy. *EBioMedicine.* 2019;39:520-30.
57. Lösel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(1):46-56.
58. Maiti K, Paul JW, Read M, Chan EC, Riley SC, Nahar P, et al. G-1-activated membrane estrogen receptors mediate increased contractility of the human myometrium. *Endocrinology.* 2011;152(6):2448-55.
59. Khan FA, Pandupuspitasari NS, ChunJie H, Ahmad HI, Wang K, Ahmad MJ, et al. Applications of CRISPR/Cas9 in reproductive biology. *Curr Issues Mol Biol.* 2018;26:93-102.
60. Kyathanahalli C, Organ K, Moreci RS, Ananthmakula P, Hassan SS, Caritis SN, et al. Uterine endoplasmic reticulum stress-unfolded protein response regulation of gestational length is caspase-3 and -7-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(45):14090-5.
61. Mitsuya K, Singh N, Sooranna SR, Johnson MR, Myatt L. Epigenetics of human myometrium: DNA methylation of genes encoding contraction-associated proteins in term and preterm labor. *Biol Reprod.* 2014;90(5):98.
62. Heidari Kani M, Chan EC, Young RC, Butler T, Smith R, Paul JW. 3D Cell culturing and possibilities for myometrial tissue engineering. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(7):1746-57.

Octreótida en el tratamiento de quilotórax congénito. Reporte de caso

Ana F. Rodríguez-Cabrera*, Adriana Nieto-Sanjuanero y Bárbara G. Cárdenas-del Castillo

Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, N.L., México

Resumen

El quilotórax congénito es la causa más común de derrame pleural en neonatos. Se caracteriza por el acúmulo de quilo en el espacio pleural. Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico clínico de síndrome de Down y quilotórax congénito. Se detalla el uso de octreótida, lo cual reduce el volumen y la duración del drenaje de manera más rápida que únicamente con el manejo convencional. Todavía hay poca experiencia con el uso de la terapia con octreótida para esta afección y se desconoce la duración óptima del tratamiento para la evaluación de la respuesta.

Palabras clave: Quilotórax. Octreótida. Síndrome de Down.

Octreotide in the treatment of congenital chylothorax. A case report

Abstract

Congenital chylothorax is the most common cause of pleural effusion in neonates. It is characterized by the accumulation of chyle in the pleural space. The case of a patient with a clinical diagnosis of Down syndrome and congenital chylothorax is presented. The use of octreotide is detailed, which reduces the volume and duration of drainage more quickly than with conventional management alone. There is little experience with the use of octreotide therapy for this condition and the optimal duration of treatment for assessment of response is unknown.

Keywords: Chylothorax. Octreotide. Down syndrome.

*Correspondencia:

Ana F. Rodríguez-Cabrera

E-mail: doctorafabiolarodriguez@outlook.com

Fecha de recepción: 15-12-2022

Fecha de aceptación: 17-02-2023

DOI: 10.24875/PER.22000017

Disponible en internet: 17-04-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(1):39-42

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El quilotórax congénito es la causa principal de derrame pleural en recién nacidos y el diagnóstico puede ser realizado en la etapa prenatal mediante ultrasonografía¹. Se define como una acumulación de quilo en la cavidad pleural. Es una enfermedad rara con una alta morbimortalidad asociada. Su incidencia es de 1:10.000 nacidos vivos^{2,3}.

En este reporte se informa del manejo de un paciente con diagnóstico clínico de síndrome de Down y quilotórax congénito. Aunque no se ha determinado el tratamiento óptimo del quilotórax congénito, se emplea el tratamiento conservador y la intervención quirúrgica. Sin embargo, todavía hay poca experiencia con el uso de la terapia con octreótida para esta afección y se desconoce la duración óptima del tratamiento para la evaluación de la respuesta.

Presentación del caso clínico

Recién nacido de sexo masculino producto de la sexta gestación, madre de 29 años y padre de 33 años de edad. El curso del embarazo en la madre fue normal hasta que documentan derrame pleural derecho a las 34 semanas de embarazo. Se le practica cesárea bajo bloqueo epidural por posición pélvica.

Nace a las 38 semanas por capurro, peso de 2,500 gramos, peso adecuado para edad gestacional. Apgar 8 y 9 (primer y quinto minuto respectivamente), ameritó solo pasos iniciales; ingresa a la unidad de cuidados intensivos neonatales para observación.

En el examen físico con siete criterios de Hall para síndrome de Down, se realiza cariotipo ambulatoriamente. En la radiografía de tórax inicial no se observa derrame pleural, paciente sin signos de dificultad respiratoria, se ingresa sin soporte ventilatorio. Perfil tiroideo normal. Continúa hospitalizado por hipocalcemia y dificultad para la alimentación por succión.

A los siete días de vida inicia con aumento del esfuerzo respiratorio, se inicia aporte de oxígeno con puntas nasales, en radiografía de tórax (Fig. 1) se observa opacidad difusa en hemitórax derecho con borramiento del ángulo costofrénico, sugestivo de derrame pleural. Se realiza ecografía pulmonar, reportando presencia de abundante líquido libre en el hemitórax derecho a nivel del espacio pleural (Fig. 2). Se coloca sonda pleural en hemitórax derecho drenando 40 ml de líquido amarillo turbio y se conecta sello de agua; se reporta citoquímico con 4,925 leucocitos/mm³ (polimorfonucleares 21%, linfocitos 79%), Gram negativo, triglicéridos 1,912 mg/dl, colesterol 17 mg/dl, lactato

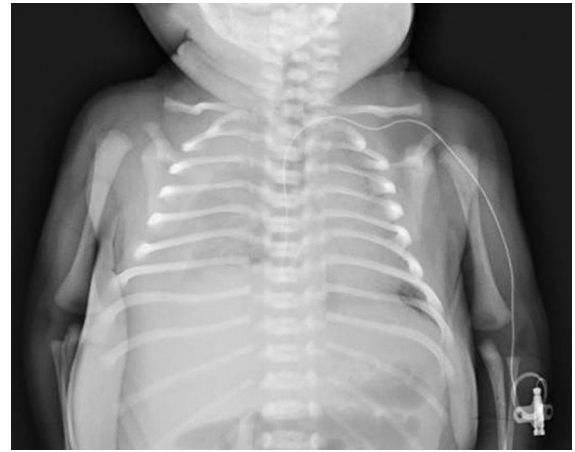


Figura 1. Radiografía de tórax.

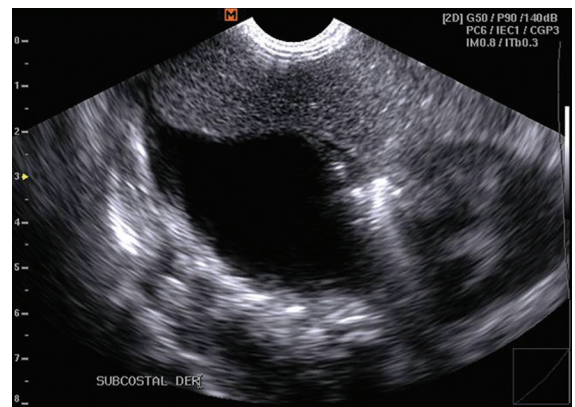


Figura 2. Ecografía pulmonar. En hemitórax derecho se identifica el campo pulmonar con presencia de líneas B confluentes que condicionan aspecto de «pulmón blanco» sugestivo de edema pulmonar.

deshidrogenasa 115 IU/l, proteínas 2,880 mg/dl, haciéndose el diagnóstico de quilotórax. Se realizó ecografía abdominal descartándose presencia de ascitis. Ecocardiograma reportado normal. Inicialmente en ayuno con nutrición parenteral.

Al décimo día de vida con deterioro agudo, colocándose en ventilación mecánica convencional. Presentando drenaje importante por la sonda pleural, el cual se mantuvo por siete días.

Por fracaso del manejo convencional, se decidió emplear análogos de somatostatina. Se inició infusión de octreótida a 2 µg/kg/h, la cual se tituló hasta 4 µg/kg/h, observándose una rápida y marcada reducción del

drenaje pleural, con cese completo de este en seis días de iniciado el manejo con octreótida. No se observaron efectos adversos de la droga. Paralelamente se realizó manejo nutricional con fórmula enriquecida con triglicéridos de cadena media (TCM).

Posteriormente se retiró el tubo de drenaje, el paciente fue extubado después de cinco días de ventilación, requirió presión positiva continua de las vías respiratorias nasal por ocho días y oxígeno por una semana más. No se observó recurrencia de la efusión pleural.

Discusión

El quilotórax congénito es una condición poco común, pero representa la principal causa de derrame pleural congénito durante el periodo neonatal⁴. Las estimaciones de la prevalencia oscilan entre 1:10,000 y 1:24,000. A pesar de los cuidados intensivos neonatales modernos, las tasas de mortalidad informadas oscilan entre el 30 y el 70%².

Resulta de múltiples anomalías de los vasos linfáticos o defectos de la cavidad torácica y puede acompañar a otras anomalías congénitas⁵. En los fetos con diagnóstico de quilotórax se deben investigar trastornos asociados que puedan incidir en su pronóstico, como síndrome de Down, síndrome de Noonan y síndrome de Turner⁶. Cuando se presenta en la etapa fetal puede aumentar el riesgo de muerte y complicaciones por la acumulación de líquido linfático en el espacio pleural, lo que compromete el desarrollo pulmonar, la función pulmonar y cardiovascular y por complicaciones derivadas de la pérdida del contenido linfático drenado⁵. En nuestro paciente se documentó a las 34 semanas de embarazo, sin embargo no se decidió realizar drenaje por el diagnóstico tardío.

El sistema linfático es responsable del transporte de lípidos y las vitaminas lipofílicas A, D, E y K, y los enterocitos transforman los lípidos en quilomicrones con drenaje a través del sistema capilar hacia la circulación sanguínea. Otras funciones incluyen la captación de líquidos y proteínas extravasculares del espacio intersticial. El alto consumo de grasas aumenta dramáticamente el flujo linfático, y los triglicéridos de cadena larga serán transportados como quilomicrones por el sistema linfático, en contraste con los triglicéridos de cadena media y corta, que se metabolizan a través de la vena porta en el hígado².

Los recién nacidos con quilotórax congénito suelen presentar dificultad respiratoria grave, que exige soporte ventilatorio inmediato y drenaje urgente de líquido pleural⁶. En este paciente a su ingreso no se observó derrame pleural en la radiografía de tórax, posteriormente inicia con dificultad respiratoria documentándose

Tabla 1. Características del quilotórax

Característica	Descripción
Aspecto	Amarillo claro (lechoso si los alimentos contienen grasas)
Recuento celular	> 1,000 células/mm ³
Proporción de linfocitos	> 80%
pH	7.4-7.8
Triglicéridos	> 110 mg/dl
Colesterol	65-220 mg/dl
Albumina	1.2-4.1 g/dl
Proteínas totales	2.2-5.9 g/dl

acumulación unilateral de líquido, considerándose asociado al inicio de la vía enteral.

Las características de un aspirado quiloso, con un alto recuento celular con predominio linfocítico, una alta concentración de triglicéridos y alto contenido de proteínas (Tabla 1)⁶. La estrategia de tratamiento neonatal generalmente es de apoyo con intervenciones que incluyen drenaje por toracostomía e intentos de disminuir el flujo de quilo utilizando un enfoque gradual que comienza con los medios menos invasivos⁵.

El primer paso en el tratamiento es el soporte respiratorio en la medida que sea necesario, drenajes de líquido pleural, nutrición parenteral y ayuno. Si se resuelve, se puede iniciar la vía enteral limitando las tomas y se aportan solo TCM o una dieta sin grasas. Si fracasan estas medidas, se inicia un periodo de reposo entérico total, con administración de nutrición parenteral, hasta la resolución del derrame quiloso^{2,6}.

Si el tratamiento conservador no reduce el drenaje a menos de 10 ml/kg por día, un abordaje médico complementario es la administración de somatostatina o su análogo, octreótida, para reducir el drenaje pleural. Se considera que el mecanismo del efecto consiste en la disminución de las secreciones intestinales y la absorción, y, por consiguiente, del flujo intestinal y el retorno linfático abdominal. Una vez que se ha resuelto el drenaje torácico, se reintroduce la alimentación con una leche artificial que solo contenga TCM durante 3-6 semanas antes de la transición a una dieta normal⁶.

El uso de octreótida comienza con 4 µg/kg/h y luego se aumenta la dosis si es necesario (si no hubo efecto del tratamiento dentro de las 24 h) hasta 10 µg/kg/h, o se comienza con la dosis más alta y se reduce una vez que el drenaje ha disminuido^{2,6}. La infusión se suele continuar durante varios días después de que el drenaje ha sido controlado; a continuación se realiza un

destete gradual a lo largo de varios días⁶. Si el quilotórax no se resuelve, podría ser necesaria una intervención quirúrgica mediante ligadura del conducto torácico y/o pleurodesis quirúrgica y/o química².

Los posibles riesgos del tratamiento son efectos hormonales de inestabilidad de la glucosa e hipotiroidismo, y efectos digestivos, como coleditiasis, lesión hepatocelular, náuseas, diarrea, distensión abdominal e hipoperfusión intestinal⁶.

Conclusiones

La presentación clínica heterogénea del quilotórax congénito, junto con su rareza, sus numerosas etiologías y la ausencia de un tratamiento altamente efectivo hace que el abordaje diagnóstico y terapéutico sea difícil de estandarizar. Todavía hay poca experiencia con el uso de la terapia con octreótida para esta afección y se desconoce la duración óptima del tratamiento para la evaluación de la respuesta. Los resultados con octreótida en quilotórax congénito han sido prometedores; varias comunicaciones de casos y un análisis sistemático de los casos publicados demostraron resolución del quilotórax sin efectos adversos.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

1. Cázares Ortiz M, Bernal Lara EG. Quilotórax congénito: Reporte de un caso. *Rev Mex Pediatr*. 2008;75(4):168-70.
2. Resch B, Sever Yildiz G, Reiterer F. Congenital chylothorax of the newborn: A systematic analysis of published cases between 1990 and 2018. *Respiration*. 2022;101(1):84-96.
3. Höck M, Höller A, Hammerl M, Wechselberger K, Krösshuber J, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Dietary treatment of congenital chylothorax with skimmed breast milk. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47:175.
4. De Angelis LC, Bellini T, Witte MH, Kylat RI, Bernas M, Boccardo F, et al. Congenital chylothorax: Current evidence-based prenatal and post-natal diagnosis and management. *Lymphology*. 2019; 52(3):108-25.
5. Attar MA, Donn SM. Congenital chylothorax. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):234-9.
6. Gleason CA, Juul SE, Avery. *Enfermedades del recién nacido*. Barcelona, España: Elsevier; 2019.



Confort



PURAMINO[®]