

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Basados en

El Reglamento de Graduación de la Universidad Dr. José Matías Delgado

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

Publicado bajo la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>



Se permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra siempre que se especifique el autor y el nombre de la publicación y sin objetivos comerciales, y también se permite crear obras derivadas, siempre que sean distribuidas bajo esta misma licencia

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UdMD
OTMEO
M466m
2007
Ej. 1

1033730
BIBLIOTECA CENTRAL
HUGO LINDO
UNIVERSIDAD Dr. JOSÉ MATÍAS DELGADO

Universidad Dr. José Matías Delgado
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina Dr. Luis Edmundo Vásquez



Meconio intra parto. Factores asociados y anatomía patológica
placentaria.

Tesis para optar al título de doctorado en medicina.

Br. Erika Pamela May Aguirre

Asesor: Dr. Jaime Armando Dehais Rivas

Patólogo: Dr. José Nicolás Astacio Soria

U. J.M.D. BIBLIOTECA



Febrero 2007
Antiguo Cuscatlán, La Libertad, El Salvador

INDICE

	Pág.
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
II. ANTECEDENTES	4
1. MECONIO	
2. MECONIO EN RELACION AL DISTRES FETAL	4
3. MECONIO RELACIONADO A FACTORES ASOCIADOS	6
4. INSUFICIENCIA PLACENTARIA	8
5. ESTUDIO PATOLOGICO DE PLACENTAS	10
III. JUSTIFICACION	12
IV. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS	13
V. MARCO CONCEPTUAL	15
1. IMPLANTACION Y PLACENTACION	15
2. ANATOMIA NORMAL	18
2.1 ANATOMIA PLACENTARIA	18
2.2 ANATOMIA DEL CORDÓN UMBILICAL	20
2.3 CIRCULACION PLACENTA	20
3. TRANSFERENCIA PLACENTARIA	22
4. LÍQUIDO AMNIOTICO: COMPOSICIÓN Y FUNCIONES	23
5. PATOLOGIA PLACENTARIA	24
5.1 INSUFICIENCIA PLACENTARIA	24
5.2 ALTERACIONES PLACENTARIAS POR DESORDENES DE IMPLANTACION	25
5.3 ALTERACIONES DE LA ANATOMIA PLACENTARIA	26
5.4 ALTERACIONES DE LAS ESTRUCTURAS PLACENTARIAS	26
5.5 ALTERACIONES INFLAMATORIAS	29
5.6 ALTERACIONES VASCULARES EN CARA FETAL	32
5.7 ALTERACIONES VASCULARES EN CARA MATERNA	35
5.8 ALTERACIONES DE LAS MEMBRANAS FETALES	37
5.9 ALTERACIONES DEL CORDÓN UMBILICAL POR INSERCIÓN	38
5.10 ALTERACIONES VASCULARES DEL CORDÓN UMBILICAL	39
5.11 ALTERACIONES VASCULARES OCLUSIVAS DEL CORDÓN UMBILICAL	40
6. PARTO VAGINAL	41
6.1 MECANISMO DEL PARTO	42
6.2 BOLSAS DE AGUAS	46
6.3 COMPRESIÓN DE LA CABEZA FETAL	47
6.4 VARIACIONES DE LA FRECUENCIA CARDÍACA FETAL	47
7. MECONIO	48
7.1 SIGNIFICADO DEL MECONIO	49
7.2 RIESGOS DEL MECONIO	50
8. FACTORES ASOCIADOS AL MECONIO	52
8.1 DIABETES MELLITUS Y GESTACIONAL	52
8.2 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO	55
8.3 ASMA MATERNA	57
8.4 PRURITUS GRAVIDARUM	58
8.5 ANEMIA MATERNA	60
8.6 EDAD MATERNA AVANZADA	62

8.7	MULTIPARIDAD	64
8.8	CORIOAMNIONITIS	65
8.9	OLIGOHIDRAMNIOS	66
8.10	PARTO PRECIPITADO	68
8.11	EMBARAZO PROLONGADO	69
8.12	MACROSOMIA FETAL	70
8.13	RETARDO DEL CRECIMIENTO INTRA-UTERINO	71
8.14	USO DE ESTEROIDES DURANTE LA GESTACIÓN	74
8.15	USO DE MISOPROSTOL DURANTE LA GESTACIÓN	75
8.16	USO DE OXITOCINA EN EL TRABAJO DE PARTO	76
VI.	SISTEMA DE HIPÓTESIS	78
1.	HIPÓTESIS GENERALES	
2.	HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	
VII.	SISTEMA DE VARIABLES	80
VIII.	METODOLOGIA	81
1.	TIPO DE ESTUDIO	81
2.	POBLACION Y MUESTREO	81
3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	82
4.	PROCEDIMIENTO	83
4.1	RECOLECCION DE PLACENTAS	83
4.2	PROCESAMIENTO DE TEJIDOS	83
4.3	EXAMINACION MICROSCOPICA DE TEJIDOS PLACENTARIOS	85
4.4	REVISION DE EXPEDIENTES	86
5.	PROCESAMIENTO DE DATOS	87
6.	ETICA	87
7.	OBSTÁCULOS	88
IX.	RESULTADOS	89
X.	DISCUSION	101
XI.	BIBLIOGRAFIA	107
XII.	ANEXOS	123
ANEXO 1	FECUNDACION Y DIVISION CELULAR	123
ANEXO 2	INICIO DE LA IMPLANTACION	124
ANEXO 3	PROGRESO DE IMPLANTACION E INICIO DE PLACENTACION	125
ANEXO 4	PROGRESO DE PLACENTACION	126
ANEXO 5	ANATOMIA PLACENTARIA	127
ANEXO 6	CIRCULACION FETOPLACENTARIA	128
ANEXO 7	PERCENTILES, MEDIAS Y DESVIACIONES ESTANDAR PARA PESO PLACENTARIOS POR EDAD GESTACIONAL	129
ANEXO 8	REPRESENTACION DE DATOS EN PERCENTILES DE ANEXO 7	130
ANEXO 9	CATEGORIAS DE LESIONES PLACENTARIAS	131
ANEXO 10	ALTERACIONES BIOQUIMICAS HEPATICAS EN LA COLESTASIS HEPATICA	132
ANEXO 11	TABLA DE VALORES HEMATOLOGICOS NORMALES	133
ANEXO 12	TABLA DE NIVELES SERICOS NORMALES EN EL EMBARAZO	134
ANEXO 13	TABLA DE INDICE DE LÍQUIDO AMNIOTICO SEGÚN EDAD GESTACIONAL	135
ANEXO 14	TABLA DEL DECIMO PERCENTIL DE PESO AL NACER PARA LA EDAD GESTACIONAL POR GENERO	136

ANEXO 15	INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	
15.1	HOJA DE REGISTRO DE RECOLECCION DE DATOS	137
15.2	HOJA DE PROGRAMACION PARA RECOLECCION DE PLACENTAS	138
15.3	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA REVISION DE EXPEDIENTES	139
ANEXO 16	PERMISO DE AUTORIDADES HOSPITALARIAS	140

AGRADECIMIENTOS

Ante todo a mi familia, quienes me impulsaron siempre en la carrera.

Beto por darme su asistencia, colaboración, y siempre su apoyo moral y emocional ante todos los altos y bajos.

Perla por colaborarme en la recolección de mis muestras y por su amistad.

Dr. Jaime Dehais quien ideó junto conmigo el problema, evaluó durante su ejecución, luchó contra mi irreverencia, aplacó las inseguridades y asesoró hasta el final. Le doy gracias por todo su tiempo y su paciencia.

Dr. José Nicolás Astacio por prestar sus servicios y hacer posible la realización del estudio.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Meconio es el contenido intestinal del feto in-útero, el cual puede traducir procesos de insuficiencia placentaria con su potencial daño a la salud del feto in-útero o del recién nacido. Por lo general no se observa expulsión fetal de meconio in-útero en fetos con edad gestacional menor de 34 semanas, su incidencia va aumentando proporcionalmente con la edad gestacional, alcanzando un 50% a las 42 semanas. Su presencia durante el parto se reporta entre 8 y 25%.

La literatura internacional describe múltiples causas de liberación fetal de meconio in-útero, desde la maduración normal del aparato gastrointestinal y expulsión fisiológica de meconio, como de múltiples factores patológicos maternos y fetales. Las patologías maternas sistémicas, malformaciones placentarias y de cordón umbilical, por ejemplo, resultan en grados variables de insuficiencia útero-placentaria, que pueden resultar en hipoxia fetal crónica, aguda o crónica agudizada por el trauma del trabajo de parto. Aunque su presencia no es sinónimo de asfixia perinatal, la detección de meconio in-útero debe ser seguido por una reevaluación del riesgo que corre el feto, tanto por su causalidad, como por su efecto.

La insuficiencia útero-placentaria se puede diagnosticar durante la gestación por flujometría Doppler. El estudio requiere de un ultrasonografista adecuadamente entrenado y un equipo apropiado. En ausencia de este estudio durante la gestación en pacientes con factores de riesgo para presentar insuficiencia útero-placentaria se estará sufriendo un sub-diagnóstico importante, y por ende, dando una atención inadecuada, tanto durante el embarazo como en la atención del parto. ¿La atención del parto sería diferente al tener el diagnóstico de insuficiencia útero-

placentaria en mano? Probablemente sí lo fuese. Seguramente se le prestaría mayor atención a los signos clínicos de sufrimiento fetal agudo y se evitarían las intervenciones que aumentan la hipoxia fetal. Sería, entonces, de gran valor práctico el diagnóstico clínico de insuficiencia útero-placentaria si se pudiese identificar el valor predictivo de la presencia de meconio en esta situación.

En el Hospital Nacional San Rafael se reporta una alta cantidad de partos que presentan meconio en líquido amniótico, muchas veces antes de iniciar la fase activa de trabajo de parto. Es posible estimar que 5 de cada 15 partos atendidos presenta meconio. El problema presentado es multifactorial. Idealmente se deben tamizar las pacientes en el control prenatal para identificar los factores asociados a la insuficiencia placentaria y expulsión in-útero de meconio, adecuando su manejo e incluyendo la flujometría Doppler en el diagnóstico gestacional de la insuficiencia placentaria. Sin embargo, en dichas pacientes los factores asociados más frecuentes probablemente no sean iguales a los reportados en la literatura norteamericana y europea, ni tampoco su comportamiento sea el mismo. Esto trae a la necesidad de conocer los factores más relevantes al medio. Ante la ausencia de ultrasonografía con Doppler para el diagnóstico prenatal en el Hospital Nacional San Rafael, la correlación de los factores asociados con la presencia de meconio y presencia o ausencia de insuficiencia placentaria, se debe realizar por medio de estudio histopatológico de placentas; siendo éste el objetivo de la investigación.

El propósito del estudio es correlacionar los factores que predisponen a las condiciones que producen defecación fetal in-útero con la presencia de meconio intraparto y la presencia demostrable o no de insuficiencia útero-placentaria por métodos anatomopatológicos. Por medio del cual se tratará de responder las preguntas siguientes:

- ¿La presencia de meconio en líquido amniótico podría considerarse evidencia clínica para el diagnóstico presuntivo de insuficiencia útero-placentaria?
- ¿Cuál será el valor de los factores asociados a la defecación in-útero con la insuficiencia placentaria en el momento del ingreso?

II. ANTECEDENTES

Tras una extensa búsqueda bibliográfica en revistas médicas y especializadas de obstetricia y ginecología, tanto en papel impresas como en la red de Internet, se han logrado identificar pocos estudios que abordan la revisión patológica de las placentas luego de su expulsión. Igualmente se han identificado pocos estudios que investigan la relación del meconio con los factores asociados. La revisión bibliográfica no permitió encontrar estudios que relacionen la presencia de meconio in-útero con insuficiencia placentaria.

MECONIO

Un estudio Cochrane publicado en octubre del 2005 investigó la relación entre la amnioinfusión intraparto en embarazos en presencia de meconio en líquido amniótico con la morbimortalidad neonatal.¹ Igualmente, existen numerosos estudios que intentan determinar la efectividad del procedimiento para disminuir la morbimortalidad neonatal con respecto al síndrome de aspiración de meconio (SAM),^{2, 3, 4} pese a que existe evidencia contradictoria que la etiología del SAM no es puramente la aspiración in-útero de meconio, sino que a la asfixia perinatal crónica y/o infección in-útero.⁵ El enfoque de múltiples estudios es determinar los factores de riesgo para SAM⁶, los procedimientos para disminuir su riesgo^{7,8} y técnicas diagnósticas de SAM en presencia de un parto con líquido amniótico teñido de meconio.⁹

MECONIO EN RELACION AL DISTRES FETAL

Pareciera que la preocupación principal del meconio durante el trabajo de parto es la posiblemente trágica consecuencia de éste, en caso

de aspiración, sin embargo, debe causar igual cantidad de preocupación el meconio como indicio de patología neonatal intrauterino, es decir como consecuencia de hipoxia o sufrimiento fetal. Con la premisa que la escala de Apgar permite valorar la severidad de la depresión respiratoria al momento del nacimiento, al minuto y a los 5 minutos, Batista, Ariosa y Cutié, realizaron un estudio retrospectivo en un hospital en Cuba con embarazos que terminaron con neonatos con Apgar bajo, para identificar los factores relacionados al evento. Determinan que el 71% de los casos estudiados tuvieron un parto distócico y que un 47% de los partos presentaron líquido amniótico teñido de meconio. No hacen relación entre los factores ni hacen aclaración si el meconio precedía o no un sufrimiento fetal. Igualmente reportan que 40% de las pacientes presentaron ruptura de membranas de entre 6 y 12 horas de duración, pero no relaciona el dato con la evidencia de meconio en líquido amniótico ni se evalúa la corioamnionitis dentro del estudio.¹⁰

Halvax et al, en el 2002 publican un estudio cuyo propósito era determinar por medio de oximetría de pulso fetal si la presencia en líquido amniótico de meconio refleja hipoxia fetal. Confiere que la especificidad de la cardiotocografía fetal para la hipoxia y acidosis fetal es baja, pero juntos, la cardiotocografía, oximetría de pulso fetal y la amnioinfusión disminuye la prevalencia de síndrome de aspiración de meconio y realización de cesárea. Sin embargo, parece que el propósito del estudio no fue cumplido, ya que no concluyen sobre ese punto.¹¹

Los investigadores Greenwood et al, se propusieron relacionar la presencia de líquido amniótico claro con buen resultado perinatal, y concluyen que no es predictivo de bienestar neonatal.¹² En otro estudio se intenta identificar las características distintas entre el síndrome de aspiración de meconio con acidosis y sin acidosis, concluyendo que muchos casos de

emisión de meconio in-útero no se acompañan de acidosis fetal, por lo que su etiología no es hipoxia crónica.¹³

MECONIO RELACIONADO A FACTORES ASOCIADOS

En 1998 el *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* publica un estudio que buscaba determinar la prevalencia e incidencia de la emisión in-útero de meconio en embarazos de muy bajo riesgo e investigar si su presencia es predictivo de morbilidad neonatal. Determinan que la presencia de meconio en líquido amniótico es predictivo de resultado perinatal adverso con complicaciones periparto.¹⁴

Siriam, et al, publican en el *Journal of Obstetrics and Gynecology* volumen 102, número 6 del 2003 los resultados de un estudio que investiga las diferencias raciales de presentar emisión de meconio in-útero, en el que identifican un riesgo 80 por ciento mayor de presentarlo en la población afro-americana no hispana de los Estados Unidos, en comparación a la población blanca no hispana del mismo país.¹⁵ Identifican características epidemiológicas y edad gestacional, pero no determinan los factores de riesgo como lo hacen Paz y Zimmer en un artículo publicado en el *European Journal of Obstetrics and Gynecology* en el 2001, donde señalan las variables asociadas a la aspiración de meconio en embarazos con líquido amniótico con meconio espeso. En el estudio a 15 madres de 137 se les identificaron factores de riesgo materno.¹⁶ Bajo la misma idea, Ziaddeh y Sunna, en el año 2000 publican un estudio casos y controles que pretendía comparar el resultado neonatal entre embarazos con y sin meconio en líquido amniótico; concluyen que la morbilidad perinatal aumenta con la presencia de meconio en líquido amniótico. No se hace referencia a los factores asociados al meconio.¹⁷

Zhu et al, realizan un estudio epidemiológico y de características obstétricas en Beijing, República Popular de China, con el propósito de identificar los riesgos de edad materna, complicación obstétrica, paridad y edad gestacional entre un grupo con líquido amniótico meconial y un grupo control de líquido amniótico claro. Encuentran, al igual que otros estudios de multiparidad, que existe un riesgo relativo con un aumento de la paridad¹⁸, gestaciones de más o igual a 42 semanas, y macrosomía fetal.¹⁹

Goldberg, Greenberg y Darney publicaron en el New England Journal of Medicine en Enero del 2001 una revisión del riesgo obstétrico del uso de misoprostol para la maduración cervical. Evidenciaron un aumento del número de partos con líquido meconial en relación con el grupo control, aunque en la misma cantidad que con el uso de oxitocina durante el parto. No se disponen a determinar si el aumento de la emisión de meconio in útero se debe a sufrimiento fetal o a un efecto del misoprostol sobre el tracto gastrointestinal del feto.²⁰ Hofmeyer y colaboradores realizaron una revisión de estudios clínicos del uso de misoprostol con fines de maduración cervical e inducción de trabajo de parto, a partir de la base de datos del Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, con la misma conclusión.²¹

En Enero de 1998, se publicó en el New England Journal of Medicine un comentario editorial que hace referencia a un estudio en el cual los investigadores Cnattingius y colaboradores se disponen a estudiar el riesgo de presentar morbilidad fetal en madres gestantes obesas. Determinan que la gestante presenta un mayor riesgo de presentar líquido teñido de meconio durante el parto y alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, sugestivas de sufrimiento fetal e hipoxia sostenida, incluidas dentro de otras causas de morbi-mortalidad neonatal. De nuevo, en éste estudio no

determinan la causalidad del fenómeno ni ofrecen presunciones del mismo.²²

INSUFICIENCIA PLACENTARIA

El estudio de las placentas en el ámbito institucional parece estar descartado en muchos centros, y en los que se realiza de rutina, existen criterios específicos de elegibilidad, por lo que los estudios retrospectivos se encuentran limitados a las patologías especificadas. Por el otro lado, los estudios prospectivos reducen aún más la muestra poblacional, requieren de más tiempo para su realización y tienden a requerir de más recursos económicos. Esto en cuanto a los estudio histopatológicos de la placenta.

Investigadores en la Universidad de Maryland en los Estados Unidos Americanos realizaron un estudio de casos y controles, de tipo retrospectivo, que buscaba identificar el número y tipo de lesiones placentarias asociadas a morbilidad neurológica en neonatos diagnosticados con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU). Identifican las lesiones que se relacionan con mayor incidencia de daño neurológico por anomalía en la ultrasonografía cerebral y concluyen que el mayor daño proviene de placentas con múltiples lesiones coincidentes.²³

Un estudio prospectivo realizado en Universidad de Medicina de Carolina del Sur, Estados Unidos Americanos, estudió las placentas de 247 embarazos gemelares, buscando 26 diferentes variables de lesión placentaria y una variable de bajo peso al nacer. Los resultados mostraron que gemelos de bajo peso al nacer tienen mayor incidencia de anomalías de inserción del cordón e infartos.²⁴ Igualmente Mooney et al,

realizan un estudio prospectivo de 15 placentas de gestantes cocainómanas para determinar las lesiones placentarias asociados al uso de la droga durante el embarazo. Sus resultados fueron bastante ambiguos, reportando que el uso de cocaína durante la gestación podría estar asociado a hemorragia de las vellosidades coriónicas y edema de vellosidades, pero sin poder determinar sus consecuencias perinatales.²⁵

Investigadores en el estado de Connecticut, Estados Unidos Americanos realizaron un estudio retrospectivo de 353 placentas de madres que presentaron parto prematuro entre las 22 y 32 semanas de gestación sin enfermedades crónicas ni complicaciones médicas-obstétricas aparentes. Se les documentaron la presión arterial media y se les realiza estudio anatomopatológico de placenta. Determinan que en pacientes sin preeclampsia, la presión arterial materna al ingreso es directamente relacionado a la severidad de las lesiones placentarias vasculares y vaso-oclusivas.²⁶

El diagnóstico de insuficiencia placentaria es de mayor utilidad clínica prospectiva cuando es determinada durante la gestación, y no una vez completado el parto. Es por ello que la velocimetría Doppler ha ganado mayor auge. Sin embargo, los estudios relevantes a la insuficiencia placentaria, por lo mismo, se van limitando a los centros que utilizan la velocimetría Doppler, e igual que los histopatológicos, traen con ellos las desventajas de los estudios prospectivos.

Investigadores en el Hospital de la Universidad de King's College en Londres, Inglaterra realizaron un estudio prospectivo, ciego con pacientes embarazadas entre 16 y 24 semanas de edad gestacional, comparando el estudio de velocimetría Doppler con otras pruebas de funcionamiento placentario con base a hormonas y proteínas. Determinan que la

flujometría tiene mayor valor predictivo para RCIU, complicaciones de enfermedad hipertensiva del embarazo y muerte fetal in-útero que otras pruebas, pero que en combinación tienen aún mayor valor.²⁷

Ginecólogos Obstetras en Israel realizaron un estudio para calcular la especificidad y sensibilidad de anomalías en el flujo sanguíneo placentario detectado por ultrasonografía entre las 28 y 34 semanas de gestación como predictivo para el diagnóstico de RCIU. El estudio prospectivo evaluó 100 pacientes de diverso riesgo obstétrico, de las cuales encontraron valores normales y anormales de flujo. Determinaron que el hallazgo es altamente relacionado al RCIU y que es moderadamente predictivo de anomalías vasculares uteroplacentarias.²⁸

ESTUDIO PATOLOGICO DE PLACENTAS

Se han realizado investigaciones para mejorar la práctica del estudio patológico de placentas luego de complicaciones en el parto. Con la introducción de hojas de patología con identificación de datos ginecoobstétricos de mayor importancia y revisión de los criterios para estudio histopatológico de la placenta en el Hospital de Canberra, Australia, los hallazgos de importancia clínica aumentaron y disminuyeron los estudios innecesarios.²⁹

El tema de insuficiencia placentaria se ha estudiado relativamente poco según la revisión bibliográfica realizada, posiblemente por las desventajas antes mencionadas. El meconio, por su lado, se ha estudiado en relación con algunos factores de riesgo aislados, sus complicaciones, métodos para disminuir las complicaciones y con relación a ciertas características demográficas. Sin embargo, el autor no encontró investigaciones que hicieran una revisión de la relación de múltiples

factores de riesgo con la presencia o ausencia de meconio. Más puntualmente no se pudo encontrar un estudio cuyo propósito fuera calcular el valor predictivo del meconio para la presencia de insuficiencia placentaria.

III. JUSTIFICACIÓN

La presencia de meconio en líquido amniótico es una condición que se identifica en todas las poblaciones mundiales con incidencias variables. Se conocen las complicaciones del mismo y sus causas probables. Sin embargo, es válido preguntarse en qué proporción la insuficiencia útero-placentaria no diagnosticada es causa de la emisión del meconio in-útero, y en qué grado se asocian los factores predisponentes al momento del ingreso.

Conociendo los factores asociados al momento del ingreso, el médico tratante podrá dirigir su manejo a la paciente con el bienestar fetal en mente, para intervenir en el parto de la manera más inocua. Igualmente, al conocer la relación de la presencia de meconio en líquido amniótico con la evidencia de insuficiencia útero-placentaria se podrá determinar el valor del primero en los casos en el que la segunda no se podrá diagnosticar, siendo este valor de carácter predictivo y enfocado a la atención adecuada del parto. Su conocimiento, además, busca enfatizar la necesidad del tamizaje para la insuficiencia útero-placentaria con la flujometría Doppler, en un medio donde no se ha implementado, de manera que sea posible modificar las patologías anteparto tratables y asegurar que al momento de iniciarse éste se haya contemplado el problema y se haya mediado. Si al finalizar el estudio, la relación entre factores asociados y lesión placentaria es considerable, uno de los beneficios a la población gestante y no nata sería haber mostrado la necesidad de estudiar la función placentaria por medio de ultrasonido y flujometría Doppler, acciones diagnósticas que al momento no se desarrollan en el centro asistencial donde se realizó el estudio.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Establecer el comportamiento de la calidad del líquido amniótico según los factores asociados y cambios histopatológicos de insuficiencia placentaria.
2. Relacionar los factores asociados a la emisión de meconio in-útero con la calidad del líquido amniótico y cambios histopatológicos de insuficiencia placentaria.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el número de casos de meconio intraparto con factores asociados sin evidencia histopatológica de insuficiencia placentaria y con evidencia de insuficiencia placentaria.
2. Establecer la cantidad de casos de líquido amniótico claro con factores asociados sin evidencia histopatológica de insuficiencia placentaria y con evidencia de insuficiencia placentaria.
3. Cuantificar los casos de meconio con evidencia de insuficiencia placentaria con factores asociados al meconio y sin factores asociados.
4. Enumerar los casos de líquido amniótico claro con insuficiencia placentaria con factores asociados y sin factores asociados al meconio.
5. Calcular el número de casos con meconio sin evidencia histopatológica de insuficiencia placentaria sin factores asociados para meconio y con factores asociados.

6. Identificar el número de casos con líquido amniótico claro sin insuficiencia placentaria sin y con factores asociados al meconio.
7. Estipular el valor predictivo de la calidad del líquido amniótico en relación a los factores asociados al meconio.
8. Computar el valor predictivo de la calidad del líquido amniótico en relación con evidencia histopatológica de insuficiencia placentaria.
9. Medir el valor predictivo de la identificación de los factores asociados al meconio en relación con la evidencia de insuficiencia placentaria.

V. MARCO CONCEPTUAL

Pese a que el título del estudio es "Meconio intraparto. Factores asociados y anatomía patológica placentaria" parece importante iniciar con los conceptos anatómicos, estructurales y funcionales de la placenta, como también de su desarrollo embrionario, para llevar orden cronológico, según la fisiopatología, que lleva a la emisión in-útero de meconio.

1. IMPLANTACIÓN Y PLACENTACIÓN

Con la fecundación del ovocito, el producto de la concepción se denomina cigoto y a partir de la fase bicelular (Ver Anexo 1), inicia el proceso de división celular llamada segmentación. Durante la segmentación, las células se denominan blastómeros, los cuales luego de la tercera segmentación se compactan para separar las células internas de las células externas. Al tercer día de fecundación se realiza una división que termina en 16 células, momento en el cual el producto fecundado se denomina mórula, compuesta por la masa celular externa y la masa celular interna. Esta división resulta imprescindible, ya que la masa celular externa formará el trofoblasto, origen embrionario de la placenta, mientras que la masa celular interna, formará el feto. Cuando la mórula entra a la cavidad uterina desde las trompas de Falopio, los espacios intercelulares de la masa celular interna se van inundando de líquido, los espacios intercelulares confluyen y resulta en la creación de una sola cavidad llamada blastocele. A partir de la formación del blastocele la mórula se conoce como blastocisto con el embrioblasto en un polo y el trofoblasto a su polo opuesto.³⁰

Alrededor del sexto día de fecundación el blastocisto se fija al endometrio uterino y el trofoblasto inicia su proliferación, formándose una

capa interna, denominada citotrofoblasto y una capa externa, el sincitiotrofoblasto.³¹ (Ver Anexo 2) El sincitiotrofoblasto se encarga de penetrar el blastocisto en el endometrio por medio de la interacción de metaloproteinasas matriciales, también conocidas como matrixinas, e inhibidores tisulares de las metaloproteinasas matriciales. Las matrixinas son una familia de pro enzimas y enzimas capaces de degradar todo tipo de matriz extracelular, método por el cual el blastocisto penetra por los tejidos maternos.³² Al final de la primera semana se ha producido la implantación, pese a que sea la fase epitelial de la implantación. El sitio de intrusión es rápidamente re-epitelizado. Al tercer día de la implantación se ha completado la diferenciación del endometrio, las glándulas uterinas y las arterias se hacen tortuosas y se ingurgitan de sangre, denominada decidualización.³³

A partir de la implantación del blastocisto inicia la placentación. (Ver Anexo 3) En éste momento el blastocisto se llama embrioblasto. Se encuentra rodeado de sincitiotrofoblasto del cual salen columnas de citotrofoblasto que penetran el estroma uterino para rodear las arterias espirales y modular las señales endocrinológicas que promueven el flujo sanguíneo al sitio de implantación. Éstos erosionan las arterias espirales y las glándulas uterinas y van formando las lagunas, cavidades llenas de sangre materna, dentro del sincitiotrofoblasto que nutren al embrión.³⁴ La erosión de las arterias espirales por el citotrofoblasto se llama invasión endovascular.³⁵ Éste proceso es el inicio de la circulación uteroplacentaria. Cuando las lacunas confluyen y se forma la red lacunar, alrededor del día 12 de implantación, éste es el primordio del espacio intervelloso de la placenta madura.

Mientras tanto el embrioblasto se va aplanando y se forma una placa bilaminar (Ver Anexo 3) compuesto del epiblasto y el hipoblasto, con la

formación de una cavidad en su interior, que posteriormente será la cavidad amniótica. Del epiblasto se separan células denominadas amnioblastos que forman el amnios. Del epiblasto se forma la cavidad amniótica y del hipoblasto el saco vitelino primario, con el disco embrionario por medio. El mesodermo extraembrionario va creciendo a medida se dan éstos cambios. Dentro del mesodermo se forma una cavidad llamada el celoma extraembrionario, el cual divide al mesodermo extraembrionario en mesodermo somático extraembrionario y mesodermo esplácnico extraembrionario. El mesodermo somático extraembrionario reviste el trofoblasto y el amnios, y junto con el trofoblasto forma el corion, pared del saco coriónico. El celoma extraembrionario se convierte en cavidad coriónica, en contacto estrecho con el saco amniótico.

Alrededor del día 13 de implantación se producen extensiones en forma de lengua a partir del citotrofoblasto que se extienden hacia el sincitiotrofoblasto, éstas son vellosidades coriónicas primarias. (Ver Anexo 4). Poco tiempo después las vellosidades primarias empiezan a ramificarse y aparece tejido conectivo laxo mesenquimatoso dentro de ellas tornándose vellosidades secundarias.³⁶ En el momento que dentro de las vellosidades secundarias se produce vasculogénesis, éstas se denominan terciarias, típicamente alrededor del día 21 de implantación. Consiste de la diferenciación in situ de células mesenquimales en hemangioblastos. Una vez exista el tejido endotelial se produce la angiogénesis.³⁷

El saco coriónico va siendo rodeado gradualmente por una concha citotrofoblástica. Las vellosidades tallo o de anclaje son vellosidades que se anclan al tejido materno a partir de dicha concha. Las vellosidades en rama o terminales son aquellas que derivan de las vellosidades tallo.³⁸ Éstos gradualmente se van diferenciando en secundarias y terciarias según

la maduración de la placenta. Son las vellosidades terminales las que atraviesan el espesor de la placenta desde la placa coriónica hacia la placa basal, empapándose en sangre materna en el espacio intervelloso. Es la vellosidad terminal la unidad funcional de la placenta, específicamente en cuanto al intercambio gaseoso por difusión. Empiezan a formarse alrededor de las 20 a 21 semanas y a medida avanza la gestación aumentan en cantidad, incrementando la superficie de área de la placenta para el intercambio de nutrientes.³⁹

La concha citotrofoblástica se va involucionando después de las primeras semanas luego de implantación; persiste únicamente el trofoblasto que es parte de la placenta. El saco amniótico se fusiona con el saco coriónico, formando las membranas placentarias, en el cual líquido amniótico se produce en cantidades gradualmente mayores hasta alcanzar su pico, luego del cual inicia en descenso. El amnios es la superficie fetal y corion es la superficie decidual.⁴⁰

2. ANATOMIA NORMAL

2.1 ANATOMIA PLACENTARIA NORMAL

La placenta es el órgano feto-materno que realiza el intercambio de nutrientes y gases desde la madre hacia el feto y la eliminación de productos de desecho desde el feto hacia la madre. Se encuentra empotrada en la pared uterina con la circulación materna de un lado y la circulación fetal, o umbilical, por el otro. (Ver anexo 5) Rodeada por membranas fetales que la recubren a ella y al feto, su función junto con las membranas es de protección, nutrición, respiración, excreción y producción de hormonas.⁴¹

Luego de su expulsión, una placenta de término se observa como una masa rojo marrón, de forma discoide, de aproximadamente 15 a 25 cm. de diámetro, con un espesor de 2.5 á 3 cm. estimados, que disminuye hacia la periferia.⁴² Su peso oscila entre los 280 g y 700 g, siendo 500 g el percentil 50. La relación peso placentario: peso fetal se denomina índice placentario, y normalmente se aproxima a 0.15 en la placenta de feto de término sin patología asociada.⁴³ Gang, Juozokas y Pflueger determinaron tablas de peso placentario según edad gestacional en una población de etnicidad diversa en Massachussets, EEUU, los cuales recomienda el Registro Americano de Patología para el estudio placentario. (Ver Anexo 7 y 8) Determinan que una placenta de más de 650 g es placentomegálica; subclasificando las placentas entre 650 g y 999g como grandes y, mayores de 1000g en extremadamente grandes.

Ya que la placenta es un órgano feto-materno se compone de una cara materna y una cara fetal. La cara materna se denomina placa basal y consiste de vellosidades terminales de anclaje, rodeadas de endometrio materno o endometrio decidualizado, entremezclado con matriz extracelular, lo que se observan como cotiledones en una placenta de término. ⁴⁴Los cotiledones o lóbulos placentarios, se encuentran demarcados por surcos o tabiques deciduales. En una placenta de término generalmente se observan aproximadamente entre 15 a 20 cotiledones de gran tamaño a la inspección macroscópica. La cara fetal, rodeada de la membrana coriónica, y éste, a su vez, por la membrana amniónica, se denomina placa coriónica.⁴⁵ Se compone de aproximadamente 40 vellosidades primarias y de 4 a 8 vellosidades secundarias a partir de cada una de las primarias. Cada vellosidad comprende de tejido conectivo colagenizado rodeando una arteria y una vena, los vasos coriónicos. Los vasos coriónicos convergen para formar los vasos umbilicales dentro del cordón umbilical. Éste, cuando es normoinserta, se encuentra central en

la placa coriónica. Posteriormente se discutirán las anomalías del cordón umbilical en las cuales se encuentran las variantes de inserción.⁴⁶

2.1 ANATOMIA DEL CORDÓN UMBILICAL

El cordón umbilical es originado por el alargamiento del pedículo de fijación al desarrollarse la cavidad amniótica.⁴⁷ Dentro del cordón se encuentran dos arterias y una vena, revestidas de gelatina de Wharton, tejido mixoide, recubierto por amnios. Las arterias umbilicales no tienen capa elástica y su capa muscular se encuentra en la periferia, mientras que la vena umbilical si tiene capa elástica con una capa muscular más delgada. La composición de la gelatina de Wharton, miofibroblastos y tejido laxo, son esenciales para la protección de los vasos umbilicales, impidiendo que éstas sufran compresión con presión externa.⁴⁸

El tamaño del cordón generalmente anda por los 50 centímetros con un diámetro de 1.5 centímetros. Los cordones umbilicales de una gestación normal se observan normalmente espiraladas, dado que las arterias umbilicales tienen mayor longitud que la vena umbilical.⁴⁹ Por lo general los giros van en contra de las agujas del reloj y en promedio se trata de 0.2 +/- 0.1 giros por centímetro.⁵⁰

2.3 CIRCULACION PLACENTARIA

La circulación placentaria se divide en circulación fetal y circulación materna, las cuales interactúan pero no se mezclan. (Ver Anexo 6) La circulación placentaria fetal está compuesta por los vasos umbilicales que salen del feto y alcanzan la placenta, sitio donde convergen para formar los vasos coriónicos.⁵¹ Los vasos coriónicos se extienden radialmente por debajo de la superficie amniónica de la placenta, penetran las vellosidades

en tallo hasta alcanzar las vellosidades coriónicas del lado opuesto de la placenta. La sangre pobre en oxígeno y nutrientes, y rica en productos de desecho sale del feto y alcanza la placenta por medio de las arterias umbilicales, mientras que la sangre oxigenada y rica en nutrientes le llega al feto por medio de la vena umbilical.

La circulación placentaria materna consiste de aproximadamente 80 a 100 arterias endometriales espirales, localizadas en la placa basal, provenientes de la decidua basal, irrigado por las arterias uteroplacentarias maternas. La sangre materna es impulsada por la presión sanguínea materna en chorros pulsátiles en el espacio intervelloso, compuesto por las lacunas en el sincitiotrofoblasto desarrollado durante la placentación. La presión de perfusión de las arterias espirales es mayor que la presión de las lacunas, lo cual proyecta la sangre hacia el techo del espacio intervelloso, permitiendo así la circulación de la sangre dentro del espacio, bañando las vellosidades en rama con sangre materna.

Las vellosidades terminales están rodeadas de la membrana placentaria, compuesta de sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, tejido conjuntivo de las vellosidades coriónicas y endotelio de los capilares fetales. Con la maduración de la placenta la membrana placentaria se va adelgazando, perdiendo la capa de citotrofoblasto y posteriormente se va componiendo únicamente, en algunos sitios, de sincitiotrofoblasto y endotelio capilar fetal, formando la membrana placentaria vasculosincitial.⁵² A medida adelgaza la membrana placentaria el intercambio de nutrientes y de gases se vuelve más efectivo, aportando mayor sustrato para las necesidades crecientes del feto.⁵³

3. TRANSFERENCIA PLACENTARIA

Se describen varios mecanismos por el cual se transfieren gases, nutrientes y sustratos a través de la barrera placentaria. Estos incluyen la difusión simple, difusión facilitada, transporte activo, pinocitosis y paso directo por soluciones de continuidad. Por difusión simple atraviesan los gases, oxígeno de la madre al feto y anhídrido de carbono del feto a la madre, agua y electrolitos. La glucosa y el lactato atraviesan la membrana placentaria por difusión facilitada. Las vitaminas y los aminoácidos utilizan un gasto energético para atravesar la barrera placentaria, es decir por medio de transporte activo. Las inmunoglobulinas y anticuerpos maternos atraviesan la placenta por medio de pinocitosis. Cuando existen desgarros en las estructuras de la membrana no existe control de las partículas que la atraviesan.⁵⁴

La transferencia de oxígeno desde la atmósfera hacia el útero grávido se realiza a través de seis pasos esenciales. El proceso inicia desde la entrada de aire atmosférico hacia los pulmones maternos y la difusión de oxígeno dentro de los capilares alveolares hacia la sangre arterial y unido a la hemoglobina de los eritrocitos. El oxígeno en los glóbulos rojos viaja por la circulación sanguínea materna y llega al útero a través de las arterias uterinas, y ramas de la ovárica y vaginal, y es impulsada en el espacio intervelloso para bañar las vellosidades coriónicas. La difusión de oxígeno desde la circulación materna hacia la circulación fetal depende del gradiente de concentración, menor en la circulación fetal, ideal para la difusión pasiva a través de la membrana placentaria, pese a que la mayor concentración de oxígeno en la circulación materna es arterial y en el feto es venosa. Desde el espacio intervelloso, la sangre fetal oxigenada, oxígeno unido a glóbulos rojos fetales, viaja desde los

capilares de las vellosidades hacia los vasos umbilicales y entra en la circulación propia del feto.⁵⁵

4. LÍQUIDO AMNIOTICO: COMPOSICIÓN Y FUNCIONES

Una vez formado el saco gestacional se inicia la formación del líquido amniótico y su mantenimiento. Antes de las 20 semanas su composición es similar a la de la sangre materna ya existe difusión de material a través de las membranas placentarias, con la excepción de algún material proveniente del feto, pero después de dicha fecha de gestación, el feto empieza a formar parte activa de su formación por medio de su aparato respiratorio, digestivo y urinario.

Sus funciones son múltiples e incluye protección al feto de agresiones externas y amortiguación de las contracciones durante el trabajo de parto, mantenimiento de la temperatura fetal, provee un ambiente para crecimiento y desarrollo fetal, permite el movimiento libre al feto durante los primeros dos trimestres de la gestación y, como se verá más adelante, promueve la dilatación y el borramiento cervical a través de la formación de la bolsa de aguas durante el primer periodo del parto.

El líquido amniótico está compuesto de agua en un 98 a 99%, oxígeno, dióxido de carbono, proteínas como albúmina, globulinas y alfa-fetoproteína, aminoácidos, compuestos nitrogenados, lípidos polares, fosfolípidos, glucosa, sacarosa, arabinosa, fructuosa y lactosa, vitaminas hidrosolubles y liposolubles, enzimas y hormonas, como corticoides, andrógenos, progesterona y sus metabolitos, gonadotropina coriónica, lactógeno placentario, renina, prostaglandinas y oxitocina, células del amnios, mucosa y piel fetal, y finalmente componentes inorgánicos como el zinc, cobre, manganeso y hierro.⁵⁶

5. PATOLOGIA PLACENTARIA

5.1 INSUFICIENCIA PLACENTARIA

Se describen múltiples lesiones placentarias de variada etiología y múltiples consecuencias al feto y al resultado del parto. El término insuficiencia placentaria es un término general que describe cualquier impedimento a la función de la placenta y, en especial, la del intercambio sanguíneo entre circulación sanguínea materna y fetal. Su diagnóstico comúnmente se realiza por alteraciones en el flujo sanguíneo determinado por ondas que demuestran resistencia aumentado al flujo por velocimetría Doppler. Son las lesiones que afectan la perfusión sanguínea las que tienen mayor consecuencia clínica, ya que se relacionan con mayor frecuencia de presentar retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), hipoxia aguda y crónica, disminución del umbral de tolerancia al trabajo de parto y emisión de meconio.

La hipoxia se refiere a una disminución de la tensión de oxígeno y la isquemia a una disminución del flujo sanguíneo, ambos a consecuencia de una disminución de la perfusión sanguínea tisular. Las lesiones hipóxicas son de etiología variada con distintos mecanismos de lesión y presentaciones. La respuesta fetal a la hipoxia depende de muchos factores incluyendo, y tal vez de mayor importancia, el umbral del feto para tolerar la injuria, mecanismo que aún no se conoce del todo. Las consecuencias de las lesiones dependen además de su localización anatómica, su extensión, su tiempo de evolución, el grado de desarrollo de mecanismos compensatorios ante la lesión y de las lesiones sobre agregadas. (Ver Anexo 9)

La sección perinatal de la asociación americana de patología pediátrica consolida los criterios histopatológicos para determinar la

evolución de la pobre perfusión materna: (1) de inicio abrupto muestra infarto vellosos remotos y recientes, (2) de inicio gradual (a) de duración intermedia se identifica por un aumento de nudos sincitiales, aglutinación de vellosidades y aumento de depósitos intervillosos de fibrina, (b) de duración prolongada demuestra disminución del peso placentario con aumento del índice de peso feto-placentario con hipoplasia de las vellosidades distales.⁵⁷

5.2 ALTERACIONES PLACENTARIAS POR DESORDENES DE IMPLANTACION

La implantación superficial de la placenta, resultante de una alteración en la actividad del sincitiotrofoblasto para la penetración del blastocisto en el endometrio materno, es la supuesta base patológica de los síndromes hipertensivos del embarazo, y se relacionan a incidencias aumentadas de RCIU, trombofilias maternas y abrupcio placentario. Característicamente, se da una pobre perfusión del espacio intervilloso en las implantaciones poco profundas. Macroscópicamente estas placentas son pequeñas para la edad gestacional y microscópicamente se observan arterias muscularizadas en la placa basal en los dos tercios internos del disco placentario. Además se observa con frecuencia aterosclerosis aguda de las pequeñas arterias de la placa basal; criterio diagnóstico de implantación superficial. No son diagnósticos pero si sospechosos la presencia de numerosas células gigantes rodeados de tejido decidual con ausencia de trofoblastos intermedios en la placa basal, y hojas de trofoblastos intermedios inmaduros en cercanía a vellosidades de anclaje sobre la placa basal.

5.3 ALTERACIONES DE LA ANATOMIA PLACENTARIA

Los lóbulos accesorios de la placenta se refieren a estructuras de materia de tejido placentario que han sido rodeados y parcialmente aislados de la estructura principal por las membranas placentarias, por medio del cual atraviesan vasos sanguíneos fetales. La presencia de lóbulos placentarios se debe a estados hipóxicos por reducción de la perfusión sanguínea uterina, el cual impide el desarrollo y diferenciación celular adecuada. Se han asociado las anomalías de forma de placenta con una incidencia aumentada de placenta accreta y placenta previa por la pobre perfusión de las placentas de implantación baja, además con hemorragias fetales intraparto por la vulnerabilidad de los vasos fetales entre los lóbulos. Macroscópicamente se visualizan los lóbulos de los cuales se observan los vasos expuestos entre éstos y la placenta central. Microscópicamente hay poca diferenciación entre la zona de transición de disco placentario a membranas fetales, el cual a su vez se puede observar atrófico, con un espacio intervilloso colapsado con tejido fibrinoide circundando las vellosidades tallo.

5.4 ALTERACIONES DE LAS ESTRUCTURAS PLACENTARIAS

El término deficiencia de las vellosidades terminales se intercambia con los términos hipoplasia de las vellosidades con pobre crecimiento placentario e hipoplasia de las vellosidades periféricas. Todos se refieren a una disminución de la cantidad de vellosidades distales en el centro del disco placentario, con pobre ramificación, pobre vascularización y presencia de nudos sincitiales, agregación de núcleos sincitiotrofoblásticos, en las vellosidades restantes. Es específica de las alteraciones de las vellosidades en el centro del disco placentario, en sitios de mayor perfusión sanguínea fisiológica, ya que las vellosidades en la periferia,

siendo menos profundidas, pueden presentar características similares sin ser evidencia patológica. Su etiología origina en la hipoperfusión uteroplacentaria en un ciclo vicioso de reducción de la perfusión al lecho placentario, deterioro en el desarrollo y crecimiento placentario y disminución continua de perfusión fetoplacentario. Ésta patología específicamente presenta con RCIU severo y anomalías prenatales en la flujometría Doppler. Macroscópicamente las placentas son muy pequeñas para la edad gestacional y frecuentan infartos y desprendimientos en la superficie de manera que los primeros se observan blancos y los segundos color marrón o rojo rutilante según su antigüedad. Microscópicamente hay una disminución de número de vellosidades terminales en el centro del disco placentario, las vellosidades distales son largas, delgadas y con pocas ramificaciones, por ende pobremente vascularizadas. Frecuentemente se observan depósitos de fibrina entre las vellosidades con aglutinación de las vellosidades y presencia de nudos sincitiales.

La hipoplasia de las vellosidades terminales se acompaña de pobre crecimiento placentario mientras que la inmadurez de las vellosidades distales acompaña de sobre crecimiento de la placenta. También se ha llamado retraso de la maduración de vellosidades, donde hay un aumento del número de vellosidades distales de gran tamaño con aumento de cantidad de capilares y líquido intersticial en el estroma velloso. Dicha patología se asocia comúnmente a la diabetes gestacional y diabetes mellitus tipo I, categoría B o C de la clasificación de Priscilla-White, aunque no es universal el hallazgo para la enfermedad, ya que se debe a hipoglicemia materna y su consecuente hiperinsulinemia fetal la que provoca el sobre crecimiento placentario y fetal. Debidamente, se deben asociar la inmadurez de las vellosidades distales a la macrosomía fetal. La observación macroscópica de la placenta identifica placentas grandes para edad gestacional con cordones umbilicales gruesos. Microscópicamente se

observan vellosidades terminales en mayor cantidad que vellosidades en tallo, con aumento en la cantidad de tejido conectivo y aumento en la cantidad de capilares, cuya característica es la hipertrofia mural.

Los depósitos perivellosos masivos de fibrina o infartos de Gitter y los infartos de piso materno son lesiones similares cuya característica son los depósitos de fibrina que aglutinan las vellosidades; el primero de manera difusa en el disco placentario, y el segundo de manera focal en el piso materno.⁵⁸ A pesar de que muchos autores usan éstos término de manera intercambiable hay quienes los consideran lesiones distintas por las características mencionadas.⁵⁹ El infarto de piso materno lo define el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos Americanos según los criterios de Katzman y Genest en aquellas placentas en las que las vellosidades de todo el piso materno ha sido empotrado por fibrina de un grosor de más o igual a 3 milímetros y es evidente en por lo menos una lámina de corte histológico de tejido placentario. El infarto de Gitter lo definen como la aglutinación de vellosidades por fibrina en todo el grosor de la placenta con involucramiento de al menos 50 por ciento de vellosidades evidente en por lo menos una lámina de corte histológico. En algunos casos se pueden observar ambas lesiones en una placenta.⁶⁰ Pese a que el espacio intervelloso no es un vaso sanguíneo per se, es la interfase entre la circulación materna y fetal, por lo que cualquier alteración dentro de él es un obstáculo para la circulación sanguínea adecuada y potencialmente concluye en injuria hipóxica-isquémica; ambas patologías se asocian a RCIU como resultado de pobre perfusión.⁶¹ El infarto de Gitter por su extensión tiene peor pronóstico in-útero, mientras que las lesiones focales de los infartos de piso materno, aunque también interviene con la perfusión sanguínea, suele terminar con el parto de un neonato vivo pero con mayor tendencia a secuelas neurológicas.⁶²

5.5 ALTERACIONES INFLAMATORIAS

La respuesta inflamatoria materna en el corion y membranas coriónica y amniónica se denomina corioamnionitis, evidenciada por infiltración de leucocitos polimorfonucleares en cortes histológicos. El mecanismo por el cual la inflamación causa insuficiencia placentaria es por daño a la unidad funcional de la placenta y disminución en la función de la misma. Cuando dicha inflamación en la placenta, cordón umbilical y membranas fetales es en respuesta a infección, se denomina corioamnionitis aguda. Es causada por infección por bacterias, micoplasma u hongos de diversos especímenes.⁶³ Se considera que el diagnóstico definitivo se hace con el estudio histológico de la placenta con los hallazgos anteriores, sin embargo en la práctica se realiza por evidencia clínica, con el propósito de proveer tratamiento antibiótico precoz, a pesar de que la clínica y la histología no suelen coincidir.⁶⁴ Infección de la cavidad amniótica proviene de tres vías principales; (1) infección ascendente del tracto genital, ya sea de microorganismos de flora normal o patológica, (2) infección por contigüidad de órganos abdominales y (3) infección por vía hematogena de microorganismos en la circulación sanguínea.⁶⁵ Se le está dando mayor importancia a la endometritis preconcepcional y periodontitis durante el embarazo, los cuales se ha determinado son causa importante de corioamnionitis aguda en ciertas poblaciones. A las placentas afectadas por corioamnionitis aguda se les observan las membranas coriónicas opacas, sin brillo, algunas hasta con tinción amarillo-verdosa de las membranas. La respuesta inflamatoria materna se dispone en estadios según su evolución: estadio 1 o temprano se refiere a la subcorionitis aguda o corionitis aguda, estadio 2 o intermedio describe corioamnionitis aguda, y estadio 3 o tardío involucra la corioamnionitis necrotizante. La respuesta inflamatoria fetal también recibe estadiaje; estadio 1 o temprano define

vasculitis crónica y/o flebitis umbilical, estadio 2 o intermedia involucra arteritis umbilical, y estadio 3 o tardío muestra funisitis necrotizante o perivasculitis umbilical concéntrica.

Cuando a la corioamnionitis aguda se le agrega funisitis periférica se observan microabscesos en la superficie del cordón umbilical y en áreas cercanas a su inserción en la placenta, su etiología es predominantemente micótica, específicamente por *Candida*. Sin embargo se han aislado algunos otros microorganismos bacterianos comúnmente causales de corioamnionitis aguda.

La corioamnionitis subaguda se define por la presencia de infiltrado inflamatorio de células mononucleares y células polimorfonucleares en diversos grados de degeneración en la placa coriónica. Se cree es causado por la presencia de microorganismos con baja patogenicidad o por infecciones leves repetidas, que no inducen reacciones inflamatorias de grado suficiente para producir inicio de trabajo de parto prematuro o ruptura de membranas y se asocia a bajo peso al nacer.

La infiltración de neutrófilos al espacio intervelloso se denomina intervellositis aguda, se puede acompañar de corioamnionitis aguda y/o formación de abscesos intervelloso. El microorganismo causal más frecuente es *Listeria monocytogenes*. Si el embarazo logra mantenerse rápidamente produce sepsis fetal. Las placentas se observan pálidas, ocasionalmente se observan abscesos en la superficie y las membranas son opacas con o sin tinción verdosa. Los cortes histológicos notan exudado neutrofilico en el espacio intervelloso, áreas de necrosis focalizado y depósito de fibrina en grupos aglutinados de vellosidades terminales, algunos con vasculitis.

La presencia de neutrófilos en vasos capilares y estroma de las vellosidades terminales define la vilitis aguda; suele presentarse junto con la corioamnionitis aguda con presencia de sepsis fetal.

La vilitis crónica activa se caracteriza por infiltrado polimorfonuclear del estroma veloso y espacio intervelloso, sin corioamnionitis aguda. Muchas veces presenta con necrosis de vellosidades, depósitos difusos de fibrina perivelloso e infartos. Macroscópicamente las placentas son pequeñas para edad gestacional.

Las enfermedades TORCH presentan lesiones placentarias características agrupadas con el término placentitis crónica. Presentan placentas pálidas y grandes para edad gestacional con hydrops de las vellosidades o placentas pequeñas, levemente induradas con fibrosis y calcificación de las vellosidades. Microscópicamente se observan lesiones específicas para cada microorganismo incluidas en las enfermedades TORCH.

La vilitis crónica es llamada también vilitis de etiología desconocida por, como su nombre lo dice, falta de identificación de microorganismos causales. Es más frecuentemente encontrado en placentas de madres sin enfermedad hipertensiva del embarazo con fetos diagnosticados con RCIU. Igual que en las otras reacciones inflamatorias placentarias son pequeñas para edad gestacional. Microscópicamente se observa inflamación histiocítica y presencia de macrófagos en el estroma de las vellosidades terminales en grupos pequeños, de 5 a 10 vellosidades, focales o multifocales, y en grupos más grandes, de más de 10 vellosidades, distribuidos en focos o dispersos en el disco placentario. Muchas veces la inflamación alcanza el espacio intervelloso y los pequeños vasos de las vellosidades en tallo.

5.6 ALTERACIONES VASCULARES EN CARA FETAL

La placenta, como ya se mencionó, se divide en cara materna y en cara fetal, bajo cuyas superficies cursan las circulaciones maternas y fetales. Los corangiomas, similares a los hemangiomas, son nódulos expansivos compuestos de tejido vascular, tejido estromal y trofoblastos aislados.⁶⁶ Son los tumores más comunes de la placenta por lo que el hallazgo de corangiomas pequeños es común y suelen ser difíciles de identificar dentro del tejido placentario. Sin embargo, los corangiomas de gran tamaño, mayor de 5 cm., son los que se acompañan de complicaciones maternas y fetales.⁶⁷ En cambio la corangiomatosis localizada consiste del involucramiento de varias vellosidades en tallo. Dichas lesiones se forman a partir de un defecto en el desarrollo de la vasculatura por efecto de hipoxia, por lo que comúnmente se ubican en áreas de la placenta con pobre perfusión sanguínea. Típicamente se encuentran en los márgenes y por debajo de la placa coriónico, suponiendo, entonces que su hallazgo en otros sitios de la placenta sea predicativo de injuria hipóxica. Corangiomas de tamaño intermedio se asocian a la incidencia de RCIU y las de gran tamaño con hydrops fetalis y muerte fetal. A la observación macroscópica se observan lesiones nodulares únicas o múltiples de color grisáceo, homogéneo sin sangre, por debajo del corion en un corte transversal.

Se considera hipercapilarización o corangiosis de las vellosidades cuando en cortes histológicos se determinan en 10 o más vellosidades distales, las vellosidades terminales o el tercio distal de las vellosidades en tallo, más de 10 capilares en diversas áreas de la placenta en estudio. Dicho hallazgo es posible evidencia de un mecanismo adaptativo a la hipoxia tisular para aumentar la superficie de intercambio gaseoso ya que se observa con mayor frecuencia en localidades de grandes alturas.

Muchas veces se evidencia la corangiosis junto con hipoplasia de las vellosidades distales, vasculopatía trombótica fetal y pobre perfusión materna, lo cual apoya la anterior suposición. Las placentas generalmente son grandes para la edad gestacional.

La corangiomasia multifocal difusa se refiere a la presencia de focos de crecimiento capilar excesivo en las vellosidades secundarias y terciarias de tallo regadas en la totalidad de la placenta. Al igual que las anteriores lesiones vasculares mencionadas, su formación es respuesta a un estímulo hipóxico y se asocia a RCIU y placentas inmaduras de tamaño ya sea grande o pequeña para edad gestacional.

En caso de oclusión o trombosis en la vasculatura placentaria, ya sea arterial o venosa, los vasos fetales intraplacentarios sufren cambio regresivos en cercanía al trombo; este fenómeno se ha denominado vasculopatía trombótica fetal. Dichas lesiones se observan como áreas de color rosa claro o gris pálido en forma de cuña en la que las vellosidades se tornan avasculares, perdiendo la función placentaria del área de degeneración. Los trombos en vasos grandes son más prominentes que las oclusiones en vasos más pequeños y su identificación se dificulta. Las consecuencias fetales varían según la extensión de la lesión y grado de disfunción placentaria, desde la muerte fetal in-útero hasta el RCIU, lesiones neurológicas permanentes y trombosis de diversos órganos fetales.

De manera similar a la vasculopatía trombótica fetal, y con un patrón similar, la estrechez de los vasos fetales, con persistencia de la musculatura de la muscularis mucosa resulta en insuficiencia placentaria por reducción de la perfusión sanguínea. De igual manera, por

condiciones inadecuadas, aunque por etiologías distintas, es causa de RCIU.

La endovasculitis hemorrágica se refiere a una disolución de la continuidad de los vasos fetales de calibre variado de etiología desconocida. Ocurre injuria endotelial, incluyendo, pero no exclusivamente la necrosis de vasos, hemorragia y extravasación de glóbulos rojos hacia el estroma. Se han encontrado incidencias aumentadas de muerte in-útero, RCIU y daño neurológico en los fetos nacidos de embarazos con placentas afectados, incluso se frecuentemente se evidencia trombosis de vasos fetales y la subsiguiente vasculopatía trombotica fetal. Se cree que los embarazos complicados por enfermedad hipertensiva y preeclampsia tienen mayor riesgo de presentar dicha patología. En aquellos partos de embarazos con placentas afectadas por endovasculitis hemorrágica se nota mayor aparición de emisión in-útero de meconio con la posterior expulsión de placentas pequeñas para la edad gestacional en las cuales se identifican áreas de hemorragia de color rojo oscuro. Microscópicamente se caracteriza por la injuria de las paredes vasculares, que se observan irregulares con pérdida de la estructura normal con hemorragia en el estroma circundante y abundantes glóbulos rojos fragmentados. A medida progresa la lesión las vellosidades se van aglutinando con fibrina.

En los casos en que la injuria vascular y necrosis ha sido detenido por mecanismos de coagulación, se observa la formación de trombos de eritrocitos entremezclados con fibrina sobre las paredes vasculares; éstos se llaman cojines endoteliales. Se asocian a RCIU, bajo peso al nacer, enfermedad hipertensiva del embarazo, preeclampsia y eclampsia e hipoxia-anoxia durante el trabajo de parto. Estudios han identificado sufrimiento fetal y asfixia neonatal en un 40% de las pacientes estudiadas.

5.7 ALTERACIONES VASCULARES PLACENTARIAS EN CARA MATERNA

De las vasculopatías deciduales, de la cara materna de la placenta, se reconocen la aterosclerosis aguda y la trombosis de las arterias espirales aunque es un término que se utiliza para definir un grupo de alteraciones patológicas de las arterias espirales. En general la vasculopatía decidual resulta en pobre perfusión de la placenta produciendo injuria hipóxica-isquémica, cuya evidencia es la formación de nudos sincitiales, también conocido como el cambio de Tenney-Parker, y atrofia de las vellosidades terminales con escasa ramificación y disminución en el número de capilares, hipoplasia de vellosidades distales. Cuando los nudos sincitiales se observan prominentes se localizan en vellosidades de número y tamaño adecuados, sin embargo bajo microscopia se visualiza necrosis focal del sincitiotrofoblasto con disminución en número y cantidad de microvellosidades; esto sugiere cambios adaptativos a la injuria isquémica y sus resultados perinatales menos severos.

La aterosclerosis aguda se debe a un fallo en la formación de las arterias espirales en la que dichas arterias no desarrollan un diámetro adecuado, frecuentemente descrita junto a otras lesiones de la preeclampsia, aunque no exclusivamente. Otras condiciones maternas y fetales que se asocian a dicho hallazgo son el RCIU con o sin enfermedad hipertensiva materna. Las placentas suelen ser normales o pequeños para edad gestacional, aunque en casos severos suelen ser muy pequeños para edad gestacional. Microscópicamente los hallazgos son variados, los principales siendo estrechez de las arterias espirales con mayor grosor de la capa muscular, necrosis mural con presencia de macrófagos y neutrófilos ingurgitados de lípidos. Además se puede notar un aumento en la cantidad de trofoblastos proliferativos inmaduros en el sitio de implantación.

Los estados trombofílicos maternos predisponen a la formación de trombos en las arterias espirales normalmentê desarrolladas, sin embargo, en las no bien desarrolladas su incidencia es mayor, y frecuentemente forma parte de la patología anatómica de la preeclampsia, en especial en la preeclampsia grave; asociado a estados trombofílicos y antifibrinolíticos maternos. Las arterias que presentan aterosclerosis se disponen a la formación de trombosis.

Mayor evidencia de injuria hipóxica-isquémica es la presencia de infartos, cuya lesión consta de necrosis de las vellosidades con sangre coagulada circundante. Típicamente son consecuencia de la pobre perfusión sanguínea a través de las arterias espirales en sitios localizados, ya sea por estrechez de las arterias por desarrollo insuficiente u oclusión por trombosis o aterosclerosis. La extensión de la isquemia depende de la localización de la oclusión, siendo las oclusiones en ramas grandes las que producen mayor extensión de lesión. Los infartos menores de 3 cm de diámetro son hallazgos comunes en embarazos normales, especialmente aquellos situados en la periferia del disco placentario. Sin embargo, los infartos pequeños aislados en el área centrolobular de la placenta suelen tener mayor importancia clínica. Así mismo, los infartos de más de 3 cm de diámetro o infartos pequeños múltiples son indicios de evidencia de insuficiencia en la perfusión placentaria. Infartos de más del 50% del disco placentario traducen en una deficiencia significativa en la perfusión sanguínea y puede tener consecuencias fatales por hipoxia crónica o muerte fetal. Los infartos de importancia clínica se asocian con frecuencia a RCIU y a estados hipertensivos del embarazo, en especial a la preeclampsia. El infarto se identifica en la placenta a la inspección macroscópica como áreas de induración circunscrita de color marrón oscuro si son de nuevo apareamiento o color pálido si son de mayor evolución, las cuales también se palpan más pétreas. Microscópicamente

los infartos recientes se observan homogéneos con apariencia sólida a consecuencia de la aglutinación de las vellosidades con apariencia similar a la histología placentaria, mientras que las de mayor edad se observan pálidas, induradas y con aspecto granular, fácilmente identificables por su aparición circunscrita en la materia placentaria. Los tejidos y las células en los infartos de cualquier tiempo de evolución se observan necróticas, con masas amorfas debido a la desaparición progresiva de las membranas celulares.

Los hematomas intraplacentarios son áreas focales de coágulos circunscritos en el espacio intervelloso materno que usualmente se forman a partir de pequeñas hemorragias en los vasos fetales, y cuando miden de 1 a 2 cm en diámetro son frecuentes en embarazos normales; son inocuos.⁶⁸ Por el contrario los hematomas subcoriales masivos tienden a presentar insuficiencia en la función placentaria de manera significativa que puede terminar en hipoxia severa y muerte fetal in-útero.⁶⁹ Igual que los infartos anteriormente mencionados, los hematomas también tienden a la evolución de roja a pálido y gris por degradación de la hemoglobina. Los hematomas subcoriales masivos son masas amorfas de coágulos laminares de gran tamaño, que microscópicamente desplaza las vellosidades formando una cavidad masiva de sangre circunscrita por vellosidades.

5.8 ALTERACIONES DE LAS MEMBRANAS FETALES

De las alteraciones patológicas de las membranas placentarias, en su mayoría se deben a un desorden en su desarrollo. Cuando el saco gestacional es rodeado casi en su totalidad de vellosidades coriónicas vascularizadas se llama placenta membranácea. Se cree que éste es debido a un pobre aporte sanguíneo a la decidua basal y rico a la decidua

capsular, lo que impide los cambios regresivos normales de las vellosidades en la porción membranosa de la placenta. Muchas veces se acompaña de complicaciones maternas postparto por retención de restos placentarios y complicaciones fetales por hemorragia en el momento de la ruptura de las membranas.

Circunvalación placentaria, en cambio, se refiere a la inserción parcial o completa de las membranas fetales en el disco placentario lejos de sus bordes periféricos, lo cual se supone ocurre por hemorragias marginales que provocan el alejamiento de las membranas de su sitio normal de inserción. La incidencia de éste hallazgo se relaciona a retardo del crecimiento intrauterino y a desprendimientos placentarios. Suelen observarse placentas pequeñas con hemorragias antiguas de color marrón y las recientes de color rojo brillante. A la observación microscópica es común identificar depósitos de hemosiderina.

5.9 ALTERACIONES DEL CORDÓN UMBILICAL POR INSERCIÓN

La inserción del cordón umbilical en las membranas fetales se denomina inserción velamentosa. Muchas veces los cordones umbilicales de inserción velamentosa son poco recubiertos de gelatina de Wharton y están expuestas a ruptura, hemorragia, estrechez y oclusión por compresión externa durante el embarazo. Durante el parto y trabajo de parto las compresiones se evidencian por desaceleraciones en la frecuencia cardíaca fetal lo que produce hipoxia transitoria que, en ocasiones se puede evidenciar por la emisión in-útero de meconio. Histológicamente se documentan trombosis y productos de degeneración de la hemoglobina en casos de hemorragia antenatal.

Cuando la inserción se observa en la periferia distal al borde del disco placentario se considera una inserción marginal, mientras que aquella que se da en la periferia menos distal se denomina inserción periférica. La inserción periférica se asocia a un aumento leve de la incidencia de RCIU e involución de una de las arterias umbilicales, aunque la preocupación primaria es la ruptura de vasos durante la ruptura de membranas o la incidencia de vasa previa durante la fase de expulsión fetal. Además se asocia a torsión excesiva del cordón umbilical, oclusión vascular o trombosis. También se han asociado a asfixia neonatal y sufrimiento fetal agudo. Todas las inserciones periféricas se relacionan a RCIU y bajo peso para edad gestacional.

En la inserción furcada, el cordón umbilical pierde su cubierta de gelatina de Wharton antes de insertarse en el disco placentario o en las membranas placentarias, lo que lo expone a las complicaciones anteriormente mencionadas.

5.10 ALTERACIONES VASCULARES DEL CORDÓN UMBILICAL

La presencia de arteria umbilical única en el cordón umbilical es un hallazgo frecuente y de gran importancia clínica, siendo más comunes en madres diabéticas, pese a que no se conoce el mecanismo ni la causa de dicha anomalía. El corte histológico del cordón umbilical, de preferencia por lo menos 5 cm por arriba de la inserción en la placenta, muestra una arteria umbilical única con posible evidencia de vestigios de una segunda arteria atrofiada. Se observa con frecuencia en inserciones anómalas de cordón y se nota relación con bajo peso al nacer.

Los vasos umbilicales son susceptibles a presentar adelgazamiento localizado de sus paredes, aunque ocurre en raras ocasiones y ha sido

poco estudiado. Sin embargo, se conoce una alta incidencia de sufrimiento fetal.

La exposición de las superficies fetales al meconio in-útero puede causar daño vascular. El meconio causa vasoespasmo de las venas umbilicales y luego de exposición crónica produce necrosis de las paredes vasculares.

La trombosis de los vasos umbilicales se manifiestan en situaciones en las cuales el cordón está expuesto a compresión, excesiva torsión, nudos, estrecheces, hematomas y en inserciones anómalas. Predominantemente afecta la vena umbilical y con menor frecuencia la vena y arteria umbilical. Muchas veces un estado trombofílico predispone a la formación de trombos en los vasos umbilicales y también en vasos coriónicos y los vasos de las vellosidades. La mortalidad perinatal es común, como también el sufrimiento fetal, asfixia neonatal y morbimortalidad neonatal.

5.11 ALTERACIONES VASCULARES OCLUSIVAS DEL CORDÓN UMBILICAL

La incidencia de nudos verdaderos de cordón umbilical es muy baja, sin embargo en su presencia las complicaciones son de gravedad, incluidas la muerte perinatal y asfixia neonatal. Las placentas con nudos verdaderos del cordón umbilical de cierta cronicidad pueden mostrar evidencia histopatológica de trombosis, endovasculitis hemorrágica, infartos y calcificaciones de vasos coriónicos como resultado de mecanismos adaptativos a la disminución de la perfusión. Los nudos falsos parecen tomar la forma de nudo, sin embargo, realmente no hay formación de nudo, sino un aspecto similar al acentuar una torsión normal

del cordón con cierto edema localizado, varicosidad de la vasculatura o un aumento focalizado de gelatina de Wharton.

El cordón umbilical se puede presentar con áreas focales de corta longitud de estrechez, con disminución del volumen circundante de gelatina de Wharton, resultando en compresión vascular. Muchas veces acompaña de trombosis de vasos fetales y cojines endoteliales. Principalmente se asocian a cordones largos con excesiva torsión. Aún no se determina su frecuencia ni las complicaciones asociadas, aunque se puede asumir son todas aquellas que son provocadas por pobre perfusión sanguínea placentaria e hipoxia.

Las oclusiones vasculares también pueden ser debidas a hematomas del cordón umbilical, ya que dichas lesiones expansivas provocan compresión de los vasos umbilicales. Se observan como masas fusiformes de color rojo-púrpura a menudo cerca del polo fetal.⁷⁰

6. PARTO VAGINAL

El parto se define como "la expulsión de un feto con un peso igual o mayor de 500 g, igual o mayor a las 22 semanas completas contadas desde el primer día de la última menstruación."⁷¹ Se denomina de término cuando se han completado entre las 37 y 41 semanas de gestación y es vaginal cuando el parto culmina con la expulsión del feto desde los genitales femeninos.⁷² Ésta se divide en parto cefálico y podálico, el anterior cuando la porción fetal que presenta hacia el canal del parto es la cabeza fetal y el posterior cuando es el polo caudal, miembros inferiores o glúteos.

La labor de parto es un aumento de la actividad contráctil del miometrio con un cambio desde contracciones de baja tonicidad, de carácter irregular a aquellas regulares de carácter descendiente, de alta tonicidad y mayor frecuencia, capaces de provocar la dilatación y descenso del feto fetal.⁷³ El feto fetal, compuesto de cabeza, hombros y nalgas, debe progresar a través del canal del parto de modo pasivo para verificar el parto vaginal, propulsado por las contracciones uterinas y los esfuerzos de pujo.

6.1 MECANISMO DEL PARTO

Existen varias teorías que intentan explicar el mecanismo del inicio del trabajo de parto, sin embargo, a la fecha siguen siendo teorías. De alguna manera, ya sea por estímulo hormonal, deprivación hormonal y/o estímulo mecánico de procesos neuroendocrinos, se inicia el trabajo de parto.⁷⁴ Se supone se debe a una interacción de factores maternos, placentarios y fetales.

El trabajo de parto se divide en tres períodos, el primero inicia en el momento que las contracciones uterinas son de frecuencia e intensidad necesarias para producir dilatación y borramiento cervical. Se considera el segundo período cuando el cérvix está totalmente dilatado y se expulsa el feto. El tercer período del parto inicia en el momento de la expulsión del feto y termina con el alumbramiento de la placenta y sus membranas.⁷⁵

El estado del útero se figura en diferentes fases fisiológicas durante la gestación. La fase 0 describe un útero en estado de quiescencia. La actividad miometrial inicia durante el embarazo, alrededor de las 30 semanas, con contracciones pobremente coordinadas, de tono débil, llamadas contracciones de Braxton-Hicks, donde el útero está entrando en

la fase de activación o fase 1. La fase 2 es aquella en donde el útero previamente activado está siendo estimulado resultando en la contractilidad miometrial de carácter regular.⁷⁶

Las contracciones uterinas y los pujos, espontáneos y dirigidos, forman parte de los mecanismos activos del trabajo de parto. Los pujos espontáneos son fisiológicos y acompañan las contracciones, en promedio 4 por cada contracción de más o menos 5 segundos de duración; se tratan de contracciones de los músculos accesorios de la respiración que en el momento de la contracción causan un leve aumento de la presión intraabdominal. A medida se va produciendo la dilatación cervical y vaginal, la madre siente necesidad de pujar, hasta alcanzar la máxima dilatación, momento en el cual inician los pujos dirigidos.

La contracción uterina inicia en uno de los cuernos uterinos y se irradia al resto del cuerpo uterino en aproximadamente 15 segundos de manera descendente. Usualmente la contracción alcanza su cúspide en 30 a 60 segundos simultáneamente en todo el útero, haciendo que las contracciones sean más largas en las regiones superiores, e igualmente se relajan al mismo tiempo.

La calidad de las contracciones uterinas y su capacidad de dilatar el cuello cervical depende de varios factores, dentro de los cuales el triple gradiente descendente, es quizás el más importante. Éste implica que las contracciones cumplan tres principios: (1) la propagación de la contracción miometrial debe ser descendente, (2) la duración de la fase creciente de la contracción es mayor, y (3) es de mayor intensidad en el fondo uterino que en el cuello. De igual manera existen ciertas características que se consideran, en conjunto, resultan en una contracción óptima para su máxima eficiencia en el cumplimiento de su función. La contracción debe

ser coordinada para la invasión del útero en su totalidad para crear una adecuada presión hidráulica, debe poseer el triple gradiente, la intensidad de la contracción debe alcanzar entre 25 y 45 mmHg, el intervalo entre el ápex de cada contracción debe ser de 2 á 4 minutos y debe haber una relajación completa del útero entre cada contracción. El intervalo entre contracciones no debe ser mayor de 4 minutos para no permitir el retroceso de dilatación cervical, ni menor de 2 minutos con el propósito que el feto recupere de la hipoxia transitoria resultado de la contracción. A medida que progresa la dilatación cervical, menor es la cantidad de trabajo uterino necesario para aumentar la dilatación.

Las contracciones y los pujos tienen como función la preparación del canal del parto y la propulsión del feto. Las contracciones preparan el canal del parto para el descenso de la presentación fetal por medio de varios mecanismos, cuya interacción es necesaria para su finalidad. Cuando se presenta una contracción se aumenta la presión hidráulica en el interior de la cavidad amniótica lo cual aumenta la presión de las paredes uterinas y gradualmente va produciendo la distensión del segmento inferior, y dilatación y borramiento del cuello cervical. Éste es auxiliado por la tracción longitudinal que se ejerce sobre el útero por las contracciones produciendo un acortamiento del cuerpo uterino. Finalmente, con cada contracción se van formando y aumentando la bolsa de las aguas, la que ayuda al progreso de la dilatación.

La tracción longitudinal, previamente expuesta, tiene un papel importante en la propulsión del feto, ya que con el acortamiento del útero la presentación fetal va siendo empujado cada vez más hacia la vagina, con cada contracción. A su vez las contracciones se acompañan de la tracción que ejercen los ligamentos redondos sobre el útero, traccionando el fondo uterino hacia la pelvis, el cuerpo uterino en dirección anterior y el

cuello uterino en dirección posterior. Se le agrega además el aumento de la presión hidráulica en la cavidad amniótica sobre el cuerpo fetal para completar los mecanismos que determinan la propulsión del feto.

Los fenómenos activos del parto constan de las contracciones y de los pujos, mientras que los fenómenos pasivos son los eventos que le siguen al inicio de las contracciones. El segmento inferior y el cuello uterino se van dilatando y elongando a medida progresa el parto. Al mismo tiempo, el cuello uterino se va adelgazando, acción llamada borramiento, seguido de la dilatación de la misma. De manera que se va ampliando el canal del parto para permitir el descenso del feto, se dilata la cúpula vaginal. La formación de la bolsa de las aguas se considera un fenómeno pasivo del parto, que se ampliará a continuación; a razón de esto y al descenso de la presentación fetal, los tejidos blandos de la vagina hacia el exterior se amplían.⁷⁷

Igual que la madre, el feto también dispone de mecanismos pasivos para el parto. Estos son los movimientos cardinales que realiza el feto a medida se acomoda en la pelvis materna para realizar su parto de manera que el feto pierde su forma ovoide y se va orientando de manera cilíndrica a razón de que los diámetros fetales se estrechen. Los movimientos cardinales se describen según la presentación cefálica de presentación occipitoposterior y ocurren de manera progresiva, muchas veces traslapándose y son, 1) encajamiento, 2) descenso, 3) flexión, 4) rotación interna, 5) extensión, 6) rotación externa, y 7) expulsión.

El encajamiento describe el movimiento en el que el diámetro transversal de la cabeza fetal se acomoda al estrecho superior de la pelvis materna, por mecanismos de modelado de los huesos craneales en combinación con algunos movimientos cardinales. El descenso se dice es

el primer movimiento cardinal ya que el feto debe descender para encajar en la pelvis, pudiendo continuar luego del encajamiento en algunas mujeres. Al descender el móvil fetal, el feto realiza una acción de flexión en donde el mentón se aproxima al tórax y presenta el diámetro occipitofrontal, posteriormente se realiza una rotación interna, ya sea anterior o posterior. Al llegar la presentación al canal vaginal, el feto realiza un movimiento de extensión en dirección de la región vulvar. En el momento que la cabeza fetal alumbrá, realiza su último movimiento, la rotación externa, que es la restitución del cráneo a su posición oblicua inicial, seguido del alumbramiento del hombro anterior y la expulsión.⁷⁸

6.2 BOLSAS DE AGUAS

Se trata del desprendimiento del polo inferior de las membranas fetales del útero, el amnios en el interior y el corion en el exterior, y su insinuación en el cuello. Este fenómeno contribuye a la dilatación del cuello y de las partes blandas del canal vaginal por medio de la presión que ésta ejerce, junto con el descenso de la presentación sobre el canal del parto. Aparte de contribuir a la dilatación cervical, protege al feto del impacto, principalmente en la presentación cefálica, que produce la contracción uterina sobre el feto. Durante el transcurso del parto las bolsas de las aguas se rompen de manera espontánea o artificial.⁷⁹ Se ha visto un aumento de los niveles séricos maternos de 13-14-dihidro-15-ketoprostaglandina F₂, metabolito primario de PGF₂ decidual como resultado de la amniotomía, y se cree que estimula la contracción miometrial. Además se cree que la estimulación del cérvix por medio de la exploración manual, produce el reflejo de Ferguson con un aumento de liberación de oxitocina de la glándula pituitaria posterior materna.

6.3 COMPRESION DE LA CABEZA

Cuando la cabeza fetal está encajada en la pelvis ósea materna y las contracciones uterinas y la tracción longitudinal impulsan el feto hacia el exterior, ésta es comprimida contra las partes óseas y blandas que le producen resistencia. La compresión de la cabeza fetal, y específicamente la de la fontanela anterior del cráneo, produce una disminución de la circulación sanguínea cerebral resultando en un reflejo vagal que disminuye la frecuencia cardiaca fetal.⁸⁰

6.4 VARIACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL

La frecuencia cardiaca fetal normalmente se mantiene alrededor de un valor basal, aproximadamente entre 137 y 148 latidos por minuto entre el último trimestre del embarazo y el final del parto. A partir de ésta frecuencia se observan variaciones durante el transcurso del parto.⁸¹

Las compresiones de la cabeza fetal se evidencian frecuentemente en los registros gráficos de la frecuencia cardiaca fetal con el nombre de desaceleraciones de tipo I. Su presencia se define como la disminución de la frecuencia cardiaca fetal en coincidencia con la contracción fetal y se observa la mayor disminución durante el pico de mayor intensidad de la contracción uterina, medida por tocodinamómetro. Son de poca significancia clínica y se presentan con frecuencia sin correlación a la asfixia perinatal ni a morbilidad fetal. Sin embargo, las desaceleraciones de tipo II si se asocian a insuficiencia placentaria pudiendo producir acidosis fetal. En estos casos el inicio de la disminución de la frecuencia cardiaca fetal comienza alrededor de 30 segundos luego del inicio de la contracción y su mayor descenso se evidencia luego del pico de máxima intensidad de la contracción, se observa que hay una interrupción de la

circulación uteroplacentaria al pico de la contracción y se refleja pobremente en el feto.⁸²

A medida progresan las contracciones y los episodios hipóxicos se repiten, se observan muchas veces una pobre recuperación de la frecuencia cardíaca fetal que se observa como un aumento en el tiempo necesario para que la frecuencia cardíaca retorne a su frecuencia basal. Se debe considerar entonces, que un feto con hipoxia crónica por insuficiencia placentaria rápidamente puede tornarse intolerante a la hipoxia transitoria de las compresiones craneanas y mostrar desaceleraciones de tipo II consistentes con acidosis fetal progresiva.

Las desaceleraciones de tipo III se asocian con compresiones y accidentes del cordón umbilical durante una contracción. Son de carácter irregular y pueden o no evidenciarse durante cada contracción uterina. En raras ocasiones pueden resultar en hipoxia fetal, especialmente si son desaceleraciones de más de 40 segundos de duración, son frecuentes y la expulsión del feto no se logra prontamente.⁸³

7. MECONIO

Es el término que se utiliza para describir el contenido intestinal del feto a partir de las 10 semanas de gestación y posteriormente la primera defecación del neonato. Su contenido es principalmente agua en un 75%, glicoproteínas y proteínas plasmáticas, mucopolisacáridos, enzimas digestivas, células descamativas del amnios, mucosa y piel fetal.

La emisión de meconio in-útero ocurre a razón de múltiples causas, las cuales no se han podido explicar en su totalidad, y se mencionarán posteriormente. La presencia de meconio en el líquido amniótico se

clasifica en grados según su concentración: Grado I o leve define una tinción verde-amarilla de poca concentración, Grado II o moderada, implica un aumento en la concentración y consistencia y el Grado III o severa es la presencia de meconio grueso con consistencia de sopa de arvejas. Es raro notar presencia de meconio en líquido amniótico antes de las 34 semanas de gestación, pero su incidencia va aumentando a medida aumento la edad gestacional, siendo mayor en los embarazos de postérmino.⁸⁴

7.1 SIGNIFICADO DEL MECONIO

El meconio puede ser emitido a razón de un aumento del peristaltismo intestinal fetal como parte de su maduración fisiológica. Un aumento de la presión intraluminal en el intestino fetal activa las señales neurales parasimpáticas que producen ondas peristálticas por excitación colinérgica, terminando en la expulsión in-útero de meconio.⁸⁵ Los episodios transitorios de hipoxia por compresión del cordón umbilical o compresión sostenida de la cabeza fetal resultando en un reflejo vagal también pueden terminar en meconio in-útero. Si el feto se encuentra en un estado hipóxico se libera arginina vasopresina de la glándula pituitaria fetal estimulando la contracción del músculo liso colónico y la expulsión de meconio.⁸⁶ Una vez emitido el meconio, éste produce contractura del músculo liso de la vena umbilical y necrosis de la capa muscular de los vasos del cordón y de los vasos coriónicos produciendo o agravando un estado preexistente de hipoxia.⁸⁷ Las causas de hipoxia fetal son múltiples, como previamente se han descrito, ocurre ante lesiones placentarias, y existe cierta asociación entre patologías maternas y lesiones específicas. En un próximo apartado se describirán factores que también han sido asociados a la emisión de meconio ya sean o no a razón de hipoxia fetal.

Anteriormente se le había atribuido al líquido amniótico meconial la presencia de hipoxia o asfixia perinatal. En los últimos años esto se ha vuelto problemático ya que se han visto otras razones que explican su emisión, incluyendo aquellas que no son patológicas. El distrés fetal es un término amplio difícil de definir, aunque se podrá acordar que es un deterioro del bienestar fetal que típicamente termina en un neonato con Apgar bajo.

Es difícil hacer un diagnóstico preciso de distrés fetal in-útero, por lo que se utiliza el monitoreo de la frecuencia cardiaca fetal y otros métodos invasivos para determinar la presencia y severidad de la acidosis fetal. En la actualidad la presencia de meconio y de desaceleraciones de tipo II o pobre recuperación de desaceleraciones son claves para asumir distrés fetal, pese a que el meconio por sí sólo no se cree ser significativo. Es de considerar si el notar alteraciones en el monitoreo fetal es el momento lo suficientemente precoz para identificar el pobre bienestar fetal o si en ese momento ya hay efectos deletreos en el feto. Se podría razonar que la presencia de meconio, sabiendo que podría ser causada por lesiones placentarias aptas de producir insuficiencia y un deterioro de la capacidad del feto para resistir el parto, podría realmente ser indicio del futuro distrés fetal.

7.2 RIESGOS DEL MECONIO

Un estudio realizado en Perú con más de 175,000 neonatos, se determinó que el 12.5% de todos los embarazos terminaron con presencia de líquido amniótico meconial, de éstos del 20 al 30% de los neonatos nacieron con Apgar al primer minuto de menos de 6 y un 5% fueron afectados por el síndrome de aspiración de meconio (SAM).⁸⁸ En otra

literatura se calcula que cinco por ciento de los embarazos que terminan con la presencia de meconio en líquido amniótico terminan con fetos afectados por el SAM. Éste síndrome es el resultado de la aspiración de partículas de meconio in útero provocando distrés respiratorio y, según su severidad, hipertensión pulmonar persistente, neumotórax o neumomediastino, y en caso de sobreinfección, en neumonía o sepsis neonatal.⁸⁹ Son éstas las preocupaciones principales de la presencia de meconio in-útero.

La severidad del SAM se clasifica desde leve a severo y se intenta relacionar el grado de severidad con la calidad de meconio en líquido meconial; entre más grueso, mayor riesgo de SAM y mayor severidad. Esto aún sigue siendo controversial.⁹⁰ En realidad no es únicamente la presencia de meconio Grado III el que aumenta el riesgo de SAM, si no también desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal de tipo I, indicativos de pobre bienestar fetal in-útero.⁹¹

El proceso fisiopatológico de la hipoxia fetal aguda, de la hipoxia fetal crónica y la presencia de microorganismos patógenos en el matroambiente forman parte del riesgo de SAM. Se ha notado una mayor incidencia de SAM en fetos post-término que en fetos de término y se ha pensado que es debido a un aumento de la incidencia de líquido amniótico meconial, sin embargo puede ser realmente debido a disfunción placentaria por maduración y presentar el feto hipoxia crónica.⁹² En casos de hipoxia fetal aguda la aspiración se debe a un estado de hipoxia fetal con hipercapnia que induce el jadeo in-útero y la aspiración del líquido amniótico, que si contiene meconio, es aspirado también.⁹³ Existe un mayor riesgo de presentar SAM en partos donde se encuentre meconio en líquido amniótico grado III y se acompañe de desaceleraciones de tipo II y/o taquicardia fetal.⁹⁴ Todo esto sugiere que la práctica de aspirado

orofaríngeo inmediata a la expulsión del producto previene en una cantidad mínima los casos de SAM.⁹⁵

8. FACTORES ASOCIADOS AL MECONIO

8.1 DIABETES MELLITUS Y GESTACIONAL

El término diabetes mellitus se refiere a un grupo de desórdenes metabólicos de etiología variada, cuyo factor común es la hiperglicemia. Se clasifica en tipo 1, tipo 2, otros tipos de diabetes y diabetes gestacional.⁹⁶ En el embarazo se dividen en diabetes mellitus, diagnosticada antes del embarazo; diabetes gestacional, diagnosticada durante el mismo.⁹⁷ El término de diabetes gestacional se utiliza para describir las hiperglicemias descubiertas durante el embarazo sin considerarse su existencia previa al embarazo, con el consenso que se evalúa la paciente al finalizarse el puerperio para determinar si la paciente retorna a la euglicemia luego del embarazo o si se clasifica como diabetes mellitus;⁹⁸ se describe un riesgo aumentado de presentar diabetes mellitus, de entre 30 y 60%, con un diagnóstico previo de diabetes gestacional.⁹⁹

En algunos casos, primordialmente en diabéticas de evolución pregestacional cuya diagnóstico se realiza durante el embarazo, pueden presentar con los signos clásicos de hiperglicemia, polidipsia, poliuria y pérdida de peso. En otros casos pueden debutar las pacientes con hiperglicemia, glucosuria y cetoacidosis. Sin embargo, en la mayoría de las pacientes presentan asintomáticas con glicemias elevadas en ayunas con o sin glucosuria.¹⁰⁰

El diagnóstico pregestacional se hace según los siguientes criterios:

1. Glucosa plasmática en ayuno de por lo menos 8 horas de mayor o igual a 126 mg/dl
2. Glucosa plasmática luego de 2 horas de la ingesta de 75g de glucosa anhidra de mayor o igual a 200 mg/dl
3. Síntomas de poliuria, polidipsia o pérdida de peso con glucosa plasmática al azar de mayor o igual a 200 mg/dl

Durante la gestación el diagnóstico se realiza en base a la presencia de 2 ó más valores de glucosa plasmática elevadas luego de la ingesta de 75 g de glucosa anhidra:

- a. En ayunas: mayor o igual a 95 mg/dl
- b. 1 hora pos ingesta: mayor o igual a 180 mg/dl
- c. 2 horas pos ingesta: mayor o igual a 155 mg dl¹⁰¹

También es válido hacer el diagnóstico con 2 o más valores de glucosa plasmática elevadas luego de la ingesta de 100g de glucosa anhidra:

- a. En ayunas: mayor o igual a 95 mg/dl
- b. 1 hora pos ingesta: mayor o igual a 180 mg/dl
- c. 2 horas pos ingesta: mayor o igual a 155 mg/dl
- d. 3 horas pos ingesta: mayor o igual a 140 mg/dl¹⁰²

Las complicaciones del embarazo y los riesgos fetales varían según es diabetes gestacional o diabetes preconcepcional. El riesgo que presenta a la unidad materno-fetal aumenta con el pobre control glicémico y con el compromiso vascular materno. La diabetes preconcepcional tiende a presentar mayores complicaciones por su tiempo de evolución y el daño vascular existente. A pesar de que la diabética pregestacional tiende a presentar abortos y óbitos fetales, cuando logra conservar el embarazo las complicaciones fetales que presenta son malformaciones congénitas, RCIU si la diabetes se encuentra complicada con vasculopatía materna¹⁰³, y aumento de la morbilidad neonatal, incluyendo hipoglucemia, síndrome de distrés respiratorio, hipocalcemia y policitemia.¹⁰⁴

La diabetes gestacional y la preconcepcional frecuentemente se presentan con fetos macrosómicos que durante el parto tienden a presentar partos distócicos por su tamaño pudiendo terminar en asfixia perinatal y daño neurológico. La macrosomía en fetos de madres diabéticas se debe a un aumento de aportes nutricionales al feto por la hiperglicemia materna y, a causa de la misma, hiperinsulinemia fetal que induce al almacenamiento de grasas.¹⁰⁵

La incidencia de la presencia de meconio en líquido amniótico en pacientes con diabetes gestacional resulta por ésta serie de eventos generalmente, aunque como se vio en los apartados anteriores referentes a lesiones placentarias, existen lesiones asociadas a la diabetes que son capaces de producir insuficiencia placentaria, y por éste medio ser la razón provocante de la emisión de meconio.

Las placentas en madres diabéticas, aunque pueden ser de tamaño normal, en alrededor de la mitad se observan grandes, gruesas, pesadas, friables con cordones umbilical gruesos. Las lesiones más frecuentemente identificadas en ellas son arteria umbilical única, inmadurez de las vellosidades terminales con edema estromal, aumento del diámetro de las vellosidades terminales, vasculopatía decidual, corangiosis, y trombosis fetal.¹⁰⁶ Si la madre presenta vasculopatía, clasificación D, E, F, R, RF o H de la clasificación de White para diabetes en el embarazo¹⁰⁷, tienden a verse placentas pequeñas con infartos y maduración acelerada de las vellosidades terminales.¹⁰⁸ Un estudio realizado en el 2003 en los Países Bajos demuestra que las placentas grandes en las gestantes con diabetes mellitus tipo 1 muestran una menor incidencia de morbimortalidad perinatal.¹⁰⁹



8.2 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO

La hipertensión durante el embarazo implica elevaciones de la presión arterial durante la gestación. Al igual que durante la diabetes puede presentarse por primera vez durante el embarazo, o presentarse de manera preconcepcional.

La hipertensión arterial crónica se diagnostica con medidas de presión arterial sistólica de mayor o igual a 140 milímetros de mercurio y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 90 milímetros de mercurio en dos ocasiones con al menos 6h de diferencia, tomado con esfigmomanómetro calibrado con brazalete de tamaño adecuado para la circunferencia del brazo y estetoscopio. La medición se realiza con la paciente sentada, con al menos 5 minutos de reposo, los pies firmes sobre el suelo y el brazo a la altura del corazón. La presión sistólica se registra en el punto donde se ausculta el primer sonido y la presión diastólica en el punto donde desaparecen los sonidos de Korotkoff. Su diagnóstico se realiza previo al embarazo o durante el embarazo, antes de las 20 semanas, con la condición que persista después de las 12 semanas posparto.¹¹⁰ La hipertensión arterial crónica puede ser superimpuesta por preeclampsia o eclampsia, momento en el cual los criterios de éstas últimas son los diagnósticos.¹¹¹

La enfermedad hipertensiva del embarazo se divide en hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia. Se mide la presión arterial según previamente descrito y su único criterio compartido son las elevaciones de la presión a partir de las cifras mencionadas por hipertensión arterial crónica.

La hipertensión gestacional se define a partir de la hipertensión arterial diagnosticada durante el embarazo y que no persista luego de las 12 semanas posparto. La preeclampsia consiste de elevaciones de la presión arterial después de las 20 semanas de gestación con la presencia de proteinuria de mayor o igual a 300 miligramos por decilitro en orina de 24 horas o mayor o igual a 100 miligramos por decilitro en dos o más muestras al azar con 6 horas de intervalo como mínimo.¹¹² Ésta se divide en leve y severa, en esta última los valores de presión arterial son de mayor o igual a 160/110 milímetros de mercurio, la proteinuria es mayor o igual a 5 gramos en orina de 24 horas o de 500 miligramos por decilitro en muestras al azar con al menos 4 horas de diferencia.^{113, 114} La eclampsia cumple los criterios de preeclampsia, ya sea leve o severa, con la ocurrencia de convulsiones de gran mal sin antecedentes convulsivos que pueden iniciar hasta 48 horas posparto.¹¹⁵

Los factores que predisponen a estados hipertensivos durante el embarazo incluyen, entre los factores asociados a la presencia de meconio en líquido amniótico, la edad materna avanzada, anormalidad de las arterias uterinas por velocimetría Doppler entre las 18 y 24 semanas y la diabetes mellitus pregestacional.¹¹⁶ La coincidencia de éstos junto con la hipertensión arterial suele empeorar la morbi-mortalidad feto-materna.

El punto clave de la fisiopatología de la preeclampsia-eclampsia es el hallazgo de vasoespasmo, tanto en los vasos maternos sistémicos, como en los vasos placentarios. Además las gestantes preeclámplicas y eclámplicas presentan aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II y una respuesta aumentada a los presores, todos resultando en vasoconstricción.¹¹⁷ Como se expuso previamente, las enfermedades hipertensivas del embarazo presentan implantación

superficial de la placenta, lo que resulta en pobre invasión de las arterias espirales y pobre perfusión del espacio intervilloso.

Las lesiones placentarias asociadas a la hipertensión arterial crónica difieren de aquellas que se presentan en la preeclampsia y eclampsia. Comúnmente se observan las placentas de tamaño normal, con cambios isquémicos en las vellosidades terminales y cambios ateroscleróticos en vasos intramiometriales en la hipertensión crónica. En la preeclampsia y eclampsia, se suele observar evidencia de implantación superficial, placentas pequeñas con infartos, aterosclerosis agudas, vasculopatía decidual, maduración acelerada de las vellosidades, hipoplasia de vellosidades distales y/o nudos sincitiales. Muchas veces éstas placentas se desprenden en grados variables.¹¹⁸ Todas éstas lesiones contribuyen de distinta manera a reducciones en la perfusión uteroplacentaria compromete al feto y son las causales de la emisión de meconio in-útero.

8.3 ASMA MATERNA

El asma bronquial es una enfermedad crónica de la vías aéreas caracterizada por hiperreactividad del árbol traqueobronquial a una diversa cantidad de estímulos,^{119,120} que revierte de manera espontánea o con tratamiento. Su etiología no se conoce del todo pero se sabe es una respuesta atópica a diversas incitaciones como los son las enfermedades respiratorias virales, alérgenos ambientales, aire frío, medicamentos diversos, el ejercicio y ciertos alimentos.¹²¹ Forma parte de las enfermedades pulmonares obstructivas ya que la broncoconstricción, hipersecreción y el edema de las vías aéreas inferiores impiden la salida del aire durante la espiración.¹²²

Los hallazgos clínicos más frecuentes son episodios paroxísticos de disnea, tos y sibilancias, intercalados con períodos sin sintomatología; su diagnóstico se hace con base a un aumento del volumen espiratorio forzado del 15% luego de la administración de un beta bloqueador inhalado.^{123,124} En el embarazo la sintomatología puede permanecer igual, mejorar o empeorar, con diferentes estudios y literaturas reportando proporciones distintas en cuanto al efecto del embarazo sobre el asma. Concluyen la mayoría que es un porcentaje bajo de casos que empeoran y que hay mayor probabilidad que las pacientes con asma severo pregestacional, experimentan agravamiento de los síntomas durante el embarazo.^{125,126,127}

Las pacientes asmáticas pobremente controladas durante el embarazo tienden a presentar complicaciones obstétricas, un riesgo aumentado de morbilidad perinatal y aumento de la incidencia de cesáreas por distrés fetal.¹²⁸ Es la combinación de alcalosis materna y pobre oxigenación sanguínea la que induce en el feto un estado hipóxico.¹²⁹ Si la madre consistentemente mantiene niveles bajos de saturación de oxígeno en sangre, el estímulo hipóxico puede volverse crónico. Las lesiones placentarias que se deben buscar son lesiones de origen hipóxico-isquémico. El asma materno, por éstas razones se puede asociar a la presencia de meconio en líquido amniótico. Sin embargo, también se debe tomar en cuenta la relación del uso de esteroides para el manejo del asma con la emisión in-útero de meconio; ésta última se aclarará en un próximo apartado.

8.4 PRURITUS GRAVIDARUM

La colestasis intrahepática consta de estasis biliar intrahepática con tinción biliar centrolobular con o sin inflamación de células o proliferación

de células mesenquimatosas, caracterizado por prurito intenso, con o sin ictericia. Dicho prurito, es la manifestación clínica de la colestasis hepática,¹³⁰ de predominio palmoplantar, sin erupción cutánea, cuya única lesión es la excoriación producida por el rascado. El prurito generalizado es muy común durante el embarazo, sin embargo en conjunto con colestasis hepática aparece en alrededor de entre 1.5 y 2% de los embarazos.¹³¹

El prurito suele presentarse en el tercer trimestres en la mayoría de casos, seguido en frecuencia en el segundo trimestre. Ocasionalmente se presenta en el primer trimestre, tendencia que viene acompañada de un peor pronóstico fetal. El apareamiento de la ictericia, en el 10% de los casos en los que se presenta, sigue al prurito luego de aproximadamente 4 semanas.¹³² Muchos casos notan coluria luego del inicio del prurito, y en ocasiones acolia. El diagnóstico se realiza con base a la clínica mencionada y alteraciones en los niveles de transaminasas y bilirrubinas, en ausencia de otra hepatopatía. Las bilirrubinas se elevan de entre 2 a 5 miligramos por decilitro a predominio de bilirrubina directa. Las transaminasas se pueden mostrar levemente a moderadamente elevadas; en muy rara ocasión alcanzan 250 unidad por litro (Ver Anexo 10 y 12).¹³³

Se desconoce precisamente el mecanismo por el cual se produce la colestasis hepática pero se asume que es de carácter hereditario, lo que promueve una sensibilidad hepática aumentada de la gestante a los estrógenos. Sin embargo se piensa existen otros factores, incluyendo factores ambientales, que contribuyen a la fisiopatología que aún no se han identificado.¹³⁴ La colestasis traduce un aumento de los niveles séricos de las sales biliares, ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, que se depositan en la piel y producen el prurito característico.¹³⁵

Como ya se mencionó un inicio precoz de los síntomas se relacionan a un peor pronóstico fetal. Igualmente las complicaciones fetales son más frecuentes y de peor pronóstico si acompaña de ictericia.¹³⁶ La colestasis hepática se asocia a prematurez, bajo peso al nacer, emisión de meconio in-útero^{137,138}, sufrimiento fetal y muerte perinatal.^{139,140} Se ha descrito un aumento de la sensibilidad miometrial a la oxitocina en embarazadas con colestasis hepática que podría ser la causa de la prematurez, y hasta del sufrimiento fetal.¹⁴¹ Los ácidos biliares se cree provocan constricción sobre la vena umbilical provocando hipoxia fetal y la emisión de meconio in-útero, siendo éste también la posible causa de las demás morbilidades perinatales descritas.¹⁴² Estudios han demostrado que no existe lesión placentaria específica de la colestasis hepática.¹⁴³

8.5 ANEMIA MATERNA

La anemia se define como una reducción del número de eritrocitos, la cantidad de hemoglobina o del volumen de glóbulos rojos circulantes por debajo de los niveles normales para la edad, sexo y estado fisiológico.¹⁴⁴ Las anemias más comunes durante el embarazo son las nutricionales, y predominantemente las anemias ferropénicas y por deficiencia de ácido fólico; la ferropénica consta de un 95% de todas las anemias de mujeres en edad reproductiva.¹⁴⁵ La OMS calcula que en los países en desarrollo del 35 al 75% de las embarazadas presentan anemia ferropénica, siendo este porcentaje para Centroamérica del 42%.

Los requerimientos de hierro en una mujer no gestante son de alrededor de 1.36 miligramos por día; éstos niveles aumentan durante el segundo y tercer trimestre del embarazo a 5 a 6 miligramos por día. Los requerimientos aumentan en relación con la velocidad de crecimiento fetal.¹⁴⁶ Durante el embarazo normal la gestante aumenta su volumen

sanguíneo circulante en aproximadamente un 40% con un aumento del volumen eritrocitario de alrededor de 30%, sin embargo normalmente no hay una expansión de la masa de hemoglobina, por lo que se da lo que se llama la anemia fisiológica del embarazo. Los valores hematológicos normales durante la gestación disminuyen en comparación a la mujer no gestante (Ver Anexo 11 y 12).¹⁴⁷

Los signos y síntomas de la anemia son el resultado de la hipoxia tisular y los mecanismos compensatorios cardiovasculares. Son comunes la fatiga, los mareos, la debilidad generalizada, letargo, disnea al esfuerzo físico, cefalea, pica, palidez, glositis, queilitis, coiloniquia, y en cuanto a la compensación del sistema cardiorrespiratorio se pueden presentar taquicardia y palpitaciones.¹⁴⁸

El diagnóstico inicia con niveles bajos de glóbulos rojos o de la hemoglobina y hematocrito, seguido de alteraciones en los volúmenes celulares y finalmente por medidas de hierro, ferritina, capacidad de fijación de hierro y saturación de transferrina. Para el diagnóstico de anemia se deben registrar niveles de hemoglobina menores de 11 gramos por decilitro, hematocrito de menos de 32 por ciento y eritrocitos menor de 3,500,000 por milímetro cúbico y concentración de hemoglobina corpuscular media menor del 30 por ciento. Idealmente se miden, en los centros de salud donde están disponibles los niveles de ferritina, hierro, reticulocitos y sideroblastos.¹⁴⁹

La literatura obstétrica se contradice frente a las complicaciones materno-fetales de la anemia materna. La mayoría concuerdan que el riesgo más inmediato es el aumento de la morbi-mortalidad materna por pérdidas sanguíneas durante el parto, sin embargo, algunos mencionan la asociación, aunque sea débil de prematuridad, bajo peso al nacer, RCIU y

sufrimiento fetal.^{150,151,152} Otros escritores cuestionan la certeza de éstos datos y se refieren a una escasez de estudios que lo comprueben.^{153,154,155,156} El transporte de hierro a través de la membrana placentaria a partir de la sangre materna se realiza de manera activa en contra del gradiente de concentración, por lo que se supone el feto no sufre de escasez de hierro por los niveles maternos. Éste hecho es apoyado por la falta de hallazgo de anemia en el neonato proveniente de una madre anémica.¹⁵⁷ Sin embargo se describe que una de las causas de desaceleraciones de tipo II durante el monitoreo fetal transparto es la reducción de la capacidad de la sangre materna de transportar oxígeno, ejemplo del cual es la anemia materna.¹⁵⁸ Bien puede ser cierto que el feto no se encuentre desprovisto de hierro por el principio de su transporte, pero no implica que la oxigenación sea adecuada.

Se observan ciertas lesiones y alteraciones placentarias específicas de la anemia materna; mayor invasión del trofoblasto, placentas pequeñas o grandes con reducción del volumen de las vellosidades terminales.¹⁵⁹ Como se menciona en el apartado sobre insuficiencia placentaria cualquier disminución de la superficie de las vellosidades terminales disminuye la perfusión sanguínea. No se describen relaciones entre la anemia materna y el meconio per se pero si se consideran las lesiones específicas de la anemia, se puede asumir que hay cierto grado de hipoxia fetal causal de la emisión de meconio in-útero.

8.6 EDAD MATERNA AVANZADA

En la obstetricia española, las gestantes mayores de 35 años se conocen como embarazadas añosas.¹⁶⁰ En Argentina la literatura se refiere a la gestante cuyo primer embarazo se da a la edad de 30 años o más como primípara tardía, añosa o atempata. Los norteamericanos y

Europeos la definen a partir de los 35 años y es el criterio que se adopta para fines de éste estudio.

La edad materna avanzada se asocia a múltiples complicaciones maternas y fetales, específicamente por el aumento de la incidencia de enfermedades crónicas preconcepcionales a esa edad; hipertensión crónica y preeclampsia sobreagregada, diabetes mellitus o gestacional. Hay una mayor incidencia de accidentes placentarios y hemorragias postparto y cesáreas por la degeneración de las fibras musculares. Dicha pérdida de la elasticidad y contractilidad puede ser la causa tanto de prematuridad, por la falta de extensibilidad del músculo uterino, como también de partos a largo plazo, por lo que muchos terminan en cesárea. El parto a largo plazo se puede acompañar de detención del parto, tanto por la disminución de la contractilidad uterina, como ya se explica, como también por la falta de relajación de la articulación sacro-coccígea, que a mayores edades se anquilosa, y por resistencia de las partes blandas del canal del parto, también dada por pérdida de la elasticidad.¹⁶¹

Las complicaciones fetales incluyen RCIU, bajo peso al nacer, prematuridad, macrosomía y un aumento del riesgo de mortalidad perinatal aún en ausencia de complicaciones maternas,¹⁶² con el doble de riesgo de muerte fetal que en gestantes jóvenes.¹⁶³ Las enfermedades maternas en las gestantes mayores se acompañan de complicaciones propias de cada una, tanto para la madre como para el feto o recién nacido, y según lo expuesto en apartados anteriores, con las lesiones placentarias específicas de cada morbilidad. En 1998, un estudio realizado en Israel investigadores notaron un aumento de la incidencia de meconio en líquido amniótico y síndrome de aspiración de meconio en el grupo de madres mayores sin ninguna otra complicación médica.¹⁶⁴ Éstos hallazgos hacen pensar que es la duración del parto y la resistencia del canal del parto ante

el feto lo que causa la emisión del meconio, aparte de los factores asociados a las diversas complicaciones maternas.

8.7 MULTIPARIDAD

Se llama así a la gestante que se encuentra por lo menos en su segundo embarazo, el primero habiendo sido por lo menos mayor de 20 semanas de gestación al momento del parto. Gran múltipara se le llama a la gestante que se encuentra en su quinto embarazo y la gran gran múltipara es aquella que se encuentra en su décimo embarazo. Es un fenómeno poco visto en países desarrollados y más frecuente en los países en vías de desarrollo, por lo que son pocos los estudios acerca del tema. Las complicaciones maternas aumentan a partir del quinto embarazo e incluyen hemorragia posparto, ruptura uterina, placenta previa, trastornos hipertensivos, diabetes mellitus. A las complicaciones de multiparidad se le agregan las complicaciones de edad materna avanzada. En un estudio realizado en Alabama, E.E.U.U., la edad promedio de la gran múltipara era de 33 años y de la gran-gran-múltipara de alrededor de 38 años.¹⁶⁵

Se describe que el riesgo de muerte fetal aumenta con paridad de 3,¹⁶⁶ por lo que la gran múltipara presenta aún mayor riesgo. En un estudio israelí describen que el 73% de los partos en múltiparas presentaron SAM.¹⁶⁷ La incidencia del hallazgo de meconio en líquido amniótico aumento con la paridad, según en estudio realizados en Nueva Cork, EE.UU.¹⁶⁸



8.8 CORIOAMNIONITIS

En el apartado de corioamnionitis y lesiones placentarias se describen las lesiones específicas de la inflamación de la placenta y de las membranas fetales. En la clínica se habla de corioamnionitis a partir de criterios para la sospecha de infección ovular a partir de hallazgos físicos y de laboratorio en la gestante. Para evitar la confusión de términos se utiliza el término infección intraamniótica para describir lo que antes se denominaba corioamnionitis por clínica.

La infección intraamniótica, igual que la corioamnionitis, se produce por medio de tres vías: de manera ascendente, por vía hematógica o por contigüidad. Por lo mismo, las infecciones o contaminación vaginal materna son razón frecuente de su presencia. Las situaciones que favorecen la infección intraamniótica son la ruptura de membranas ovulares de más de 12 horas, trabajo de parto de larga duración, examinación vaginal frecuente y la colonización bacteriana de la vagina materna.

Su etiología es polimicrobiana y en orden de frecuencia son *Bacteroides* sp., *Gardnerella vaginalis*, *Streptococos*, aerobios, *Streptococo* del grupo B, *Escherichia coli* y bacilos aerobios gram negativos.¹⁶⁹ También se puede identificar *Mycoplasma hominis*, *Listeria monocytogenes* y *Chlamydia trachomatis* con cierta frecuencia.¹⁷⁰

La antes llamada corioamnionitis clínica se sospecha a partir de la presencia de fiebre materna de mayor o igual a 37.8 grados centígrados más la presencia taquicardia materna > 100 latidos por minuto, taquicardia fetal > 160 latidos por minuto, leucocitosis materna >15,000 leucocitos por milímetro cúbico, aumento de la sensibilidad dolorosa del

útero y/o líquido amniótico mal oliente o lechoso.¹⁷¹ Su comprobación posparto consta de la identificación de leucocitos polimorfonucleares en la placenta e identificación de bacterias en cultivo. El 80% de las corioamnionitis son subclínicas que se identifican por histopatología,¹⁷² mientras que el 60% de las corioamnionitis clínicas se confirman por histopatología.

La comprobación histopatológica de corioamnionitis implica evidencia de inflamación de las paredes de los vasos y trombosis mural entre otros criterios. Esto da lugar a la disminución de la perfusión sanguínea placentaria; se puede asumir es la causa de que comúnmente se asocia a la presencia de meconio.¹⁷³ Aunque el meconio es factor de riesgo para su aparición por que se considera un medio de cultivo para la multiplicación bacteriana, podría también ser la inflamación de la placenta la causa de la emisión del meconio in-útero, ya que se ha visto en el 75% de los casos de corioamnionitis anormalidades en la frecuencia cardíaca fetal y desaceleraciones de tipo II.¹⁷⁴ Otra hipótesis es que la deglución de las bacterias presentes en el líquido amniótico por parte del feto causa un aumento en la motilidad intestinal, enteritis y hasta diarrea in-útero, con la subsiguiente emisión de meconio.¹⁷⁵

8.9 OLIGOHIDRAMNIOS

El líquido amniótico está en constante aumento desde el inicio del embarazo hasta las 36 semanas aproximadamente, después del cual inicia su descenso gradual. En el embarazo de término 800 ml de líquido amniótico se considera normal.¹⁷⁶ El oligohidramnios se define como menos de 300 ml de líquido amniótico a término¹⁷⁷ o por ultrasonografía un índice de líquido amniótico de menor de 8 cm antes de término y menor de 5 cm a término.¹⁷⁸

El diagnóstico ultrasonográfico se puede realizar por medio de varias técnicas, todas las cuales tienen sus ventajas y desventajas. La medida de bolsa de líquido amniótico de mayor profundidad se realiza identificando una bolsa y realizando una medida de mayor profundidad vertical. Una medida menor de 1 a 2 cm es diagnóstica de oligohidramnios. Es un método sencillo, pero no tiene validez matemática y puede variar según la posición del feto y la edad gestacional. El índice del líquido amniótico (ILA) es el método más utilizado y se realiza dividiendo el abdomen materno en cuatro cuadrantes trazando dos líneas imaginarias, transversal y sagital, por el ombligo. Se miden las dimensiones verticales de la bolsa más profunda en cada cuadrante y se suman. Para éste método existen tablas de ILA para edad gestacional.¹⁷⁹
. ¹⁸⁰ (Ver Anexo 13.)

En el primer y segundo trimestre, el oligohidramnios se acompaña de malformaciones fetales, principalmente del aparato urinario. En el tercer trimestre se asocia a RCIU, hipoxia fetal, ruptura de membranas, embarazo de postérmino¹⁸¹ o al uso de inhibidores de las prostaglandinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Otras causas incluyen la insuficiencia uteroplacentaria y cualquiera morbilidad materna o fetal que pueda ocasionarla, incluyendo la diabetes materna, hipertensión crónica o preeclampsia.¹⁸²

Clínicamente el oligohidramnios se puede presentar por altura uterina 2 o más cm por debajo de lo esperado para la edad gestacional, demarcación de la anatomía fetal por palpación abdominal materna y ausencia de peloteo fetal. Sin embargo el gold standard para su diagnóstico es la ultrasonografía.

Durante el anteparto y trabajo de parto el oligohidramnios puede propiciar la compresión del cordón umbilical y a causa de la hipoxia fetal terminar en emisión de meconio in-útero. También se sugiere que el oligohidramnios es debido a una reducción del flujo sanguíneo fetal hacia los pulmones y riñones por hipoxia crónica a causa de insuficiencia placentaria y, al causarle necrosis a los órganos vitales para la producción de líquido amniótico terminar en oligohidramnios.¹⁸³ De éste modo la emisión de meconio in-útero asociado al oligohidramnios puede ser causada por hipoxia fetal por mecanismos distintos.

8.10 PARTO PRECIPITADO

El parto precipitado se refiere a la expulsión del feto en menos de 3 horas de iniciadas las contracciones uterinas, en la que la dilatación cervical en nulíparas es de menos de 5 cm por hora y en múltiparas de menos de 10 cm por hora. Puede ser causado por una anormalmente baja resistencia de los tejidos blandos del canal del parto, por contracciones uterinas anormalmente fuertes o por la muy poca frecuente situación de ausencia de dolores de parto,¹⁸⁴ el llamado "parto por sorpresa."

En la mayoría de los casos, el parto precipitado es el resultado de una hiperdinamia primaria en el que se presenta aisladamente o de manera conjugada hipersistolía, polisistolía e hipertonia con un feto y canal del parto normal.¹⁸⁵ El 93% de los partos precipitados cursan con contracciones con menos de 2 minutos de intervalo. Los efectos deletéreos de la hiperdinamia primaria, con intervalos cortos de relajación, es el impedimento de la perfusión sanguínea al espacio intervelloso, con la subsiguiente hipoxia fetal y sufrimiento fetal aguda,^{186,187,188,189} causa conocida de la emisión de meconio in útero.

8.11 EMBARAZO PROLONGADO

Se define por el American Collage of Obstetrics and Gynecology, la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia como un embarazo de feto vivo de mayor o igual a 294 días desde la fecha de última regla, o 42 semanas completas a partir de la misma.¹⁹⁰ El diagnóstico confiable se hace a partir de un conocimiento preciso de la fecha de última regla, el caso de que se trate de una paciente cuyas reglas son regulares y que no haya utilizado anticonceptivos orales por lo menos 3 meses antes del inicio de la amenorrea. En caso contrario, se acepta que las ultrasonografías en el primer trimestre dan una edad gestacional confiable con un error de cálculo de entre 3 y 5 días.¹⁹¹ Estudios han demostrado que el diagnóstico por fecha de última regla tiende a sobreestimar la duración del embarazo en comparación a las ultrasonografías en el primer trimestre,¹⁹² por lo que su incidencia aumenta.

Sus causas no se comprenden del todo pero se ha encontrado asociación a las anomalías del sistema nervioso central fetal, déficit de sulfatasa placentaria; es de mayor incidencia en primíparas. Se encuentra en alrededor del 10% de los embarazos.¹⁹³ La macrosomía fetal es un hallazgo frecuente en el embarazo prolongado y predispone a las complicaciones asociadas a ella; es evidencia que hace dudar la existencia de insuficiencia placentaria, sin embargo, un tercio de los embarazos prolongados nacen con RCIU.¹⁹⁴

Las placentas de los embarazos prolongados tienden a ser grandes con cantidades aumentadas de depósitos de calcio. En el 20 al 40% de las placentas se identifican calcificaciones en exceso, infartos y depósitos de fibrina; los capilares en las vellosidades son escasas. Se asume que

dichos hallazgos producen cierta insuficiencia placentaria que termina en oligohidramnios. La reducción de la oxigenación del feto puede ser causa de emisión fetal in-útero, tanto por la insuficiencia placentaria,¹⁹⁵ como también las compresiones del cordón umbilical asociadas al oligohidramnios. Indudablemente los embarazos prolongados presentan mayor incidencia de emisión de meconio in-útero que los embarazos de término en estudios con grupos control.¹⁹⁶

8.12 MACROSOMIA FETAL

Existen diferentes definiciones de macrosomía fetal. Algunos autores lo definen como un peso al nacer de mayor del 90% de lo considerado para la población, mientras que otros lo definen mayor de 4000g, 4250g o 4500g.^{197, 198, 199, 200} Para el medio hispanoamericano se define por un peso mayor de 4000g.²⁰¹ Se presenta clínicamente como un aumento de la altura uterina mayor de 2 cm por arriba de lo esperado para la edad gestacional.²⁰²

Se asocia a la diabetes materna con hiperglicemia, cuyos embarazos presentan 3 veces la incidencia de macrosomía fetal que en embarazos euglicémicos. Como se menciona en el apartado de diabetes, la macrosomía en fetos de madres diabéticas se debe a un aumento de aportes nutricionales al feto por la hiperglicemia materna y, a causa de la misma, hiperinsulinemia fetal que induce al almacenamiento de grasas²⁰³ a partir de las 28 semanas de gestación. El crecimiento esquelético es normal pero se observó un aumento de los depósitos de tejido adiposo en regiones del tronco. Dicha grasa aumenta la circunferencia en los hombros y las extremidades.²⁰⁴ Se ha notado que los fetos macrosómicos de madres diabéticas presentan mayores depósitos de grasa y mayor

incidencia de distocia de hombros que fetos macrosómicos de madres no diabéticas.

La macrosomía fetal también se asocia al embarazo prolongado, la edad materna avanzada, la multiparidad, como se han mencionado en apartados anteriores, la obesidad materna y los fetos masculinos.²⁰⁵ Con la multiparidad aumenta la incidencia de macrosomía^{206, 207} probablemente por distensión y pérdida de la extensibilidad de fibras musculares en embarazos previos. Esto anudado a la edad materna avanzada, frecuente en la multiparidad, que también tiene efectos degenerativos sobre la fibra muscular²⁰⁸ y complicaciones médicas propias de ella.

El meconio asociado a la macrosomía se debe a la asfíxia perinatal como resultado de prolongación del segundo período debido a distocia de hombros o desproporción cefalopélvica.²⁰⁹ Se le puede contribuir las causas de emisión de meconio de las demás situaciones que se asocian a la macrosomía fetal.

8.13 RETARDO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

El término de retardo en el crecimiento intrauterino se utiliza junto con el término pequeño para edad gestacional. Algunos autores mencionan que se diferencian por el momento en el que se hace el diagnóstico, cuando el RCIU se determina con mediciones fetales ultrasonográficas in-útero mientras que pequeño para edad gestacional se utiliza a partir del momento del nacimiento. Realmente no tiene importancia el término que se utiliza si se trata de la misma situación. Se podría decir, tal vez, que el diagnóstico de pequeño para edad gestacional es el diagnóstico retrógrado del RCIU al nacer el feto. Para fines de éste



estudio, éste será el caso, ya que al investigador le interesa estudiar la patología in-útero no la del neonato.

La definición de RCIU se complica también por el de bajo peso al nacer, ya que el RCIU tiene bajo peso, pese a que el bajo peso no necesariamente es un retardo del crecimiento. Se trata de una falla del feto para lograr su potencial de crecimiento causado por factores intrínsecos o extrínsecos.²¹⁰ En el medio iberoamericano, se diagnostica como RCIU al feto o recién nacido cuyo peso está por debajo del percentil 10 de la curva de peso para edad gestacional,^{211, 212, 213} aunque autores norteamericanos consideren el quinto o tercer percentil de mayor especificidad para el diagnóstico.^{214, 215} (Ver Anexo 14.)

El crecimiento fetal humano tiene un patrón secuencial de crecimiento de tejidos y órganos seguido de una maduración de las mismas determinado por el aporte materno y la transferencia placentaria de sustratos, dirigido por la genética fetal. Las fases de crecimiento se dividen en tres: 1) hiperplasia celular desde la concepción hasta las 16 semanas de gestación se caracteriza por un aumento en el número de células; 2) hiperplasia e hipertrofia celular desde las 16 hasta las 32 semanas continúa la multiplicación de células e inicia la maduración de las mismas; 3) hipertrofia celular hasta término finaliza la maduración celular.²¹⁶ El RCIU se divide en tres: simétrico, asimétrico y mixto. En el retardo simétrico, el feto tiene un potencial de crecimiento reducido, de manera intrínseca, posiblemente de origen genético. En el tipo asimétrico el feto tiene su potencial de crecimiento normal pero recibe una injuria durante la segunda mitad del embarazo que lo retarda, muchas veces de origen placentario. En el tipo mixto, término que no es mundialmente aceptado, el feto tiene un potencial de crecimiento normal que es alterado por infección o teratógenos en la primera mitad del embarazo.²¹⁷

Las causas del RCIU son múltiples y se separan en maternas, placentarias y fetales. En apartados anteriores se ha mencionado el RCIU como complicación o asociación a otras situaciones durante la gestación. También se menciona el RCIU como consecuencia de diversas lesiones placentarias. En éste apartado se resumirán las causas. Los factores maternos asociados son el bajo nivel socioeconómico y educacional, la primiparidad, un intervalo intergenésico menor de 24 meses, los extremos de la edad reproductiva, talla materna baja, pobre ganancia de peso materno durante el embarazo, el uso y abuso del tabaco, el alcohol y las drogas.²¹⁸ Las enfermedades vasculares maternas, la diabetes con vasculopatía, las cardiopatías cianóticas, anemia de células falciformes y talasemias son causas maternas comprobadas. Las malformaciones congénitas, anormalidades cromosómicas e infecciones fetales son causas fetales. Cualquier lesión placentaria capaz de producir una mala perfusión placentario-fetal es capaz de producir un retardo en el crecimiento fetal.²¹⁹

Entre las placentarias se mencionan las lesiones vasculares que afectan el flujo sanguíneo uteroplacentario como las vasculopatías maternas típicas de enfermedades hipertensivas y diabéticas. También las lesiones que reducen el flujo sanguíneo feto-placentario como la vasculopatía fetal trombótica y los carangiomas grandes presentan con RCIU. Finalmente las lesiones que aumentan la distancia de difusión en la membrana placentaria como la vilitis y los infartos de Gitter también son causales. Algunas veces las anormalidades del cordón y de la anatomía placentaria pueden terminar en RCIU. La placenta circumvallata y las inserciones vellamentosas se describen en casos de RCIU.²²⁰

El oligohidramnios puede ser el primer indicio ultrasonográfico de RCIU ya que se conoce puede ser causado por mala perfusión de los

órganos fetales a causa de insuficiencia placentaria y una resultante disminución en la producción de orina fetal. La emisión de meconio puede presentarse anteparto y durante el trabajo de parto por hipoxia crónica o agudizada, acompañado del factor adicional de oligohidramnios y el riesgo de compresión de cordón que éste tiene. Adicionalmente los fetos con RCIU tienden a tolerar mal el trabajo de parto y presentar asfixia perinatal con jadeo intrauterino, terminando en aspiración de meconio.²²¹

8.14 USO DE CORTICOESTEROIDES

Los corticosteroides se utilizan en el embarazo con variados propósitos, ya sea en el tratamiento de enfermedades crónicas y agudas, como para la maduración pulmonar fetal en amenazas de parto prematuro. Los efectos fetales consecuentes del uso de esteroides durante el embarazo muestran resultados variados, desde restricción del crecimiento fetal, sepsis neonatal, corioamnionitis y muerte neonatal²²² hasta fisuras palatinas en animales, reducción de la circunferencia de la cabeza fetal y el peso placentario.²²³ Otros estudios contrarían éstos mismos resultados o demuestran que el riesgo potencial es pequeño.

Se sugiere que el uso de la prednisona y prednisolona aumenta la incidencia de insuficiencia placentaria y su subsiguiente bajo peso al nacer^{224, 225} aunque en menor grado que la betametasona y dexametasona²²⁶ ya que la prednisona y la prednisolona son desactivados en la placenta. Por la misma razón la betametasona y dexametasona se utilizan con intentos de maduración pulmonar ya que alcanzan el feto en mayores concentraciones.²²⁷

Aunque se cree una relación pobremente comprobada entre el uso de corticosteroides y la insuficiencia placentaria y RICU, éstos podrían ser

consecuencia de la gravedad de las enfermedades que se intentan tratar con los esteroides.²²⁸ En un estudio realizado en ovejas en gestación tardía se cree demostrar que el impedimento en el crecimiento intrauterino no se debe a insuficiencia placentaria crónica sino a una alteración en los mediadores hormonales y en un impedimento en el transporte placentario de nutrientes al feto.²²⁹ Los corticosteroides aceleran la maduración celular de los órganos en desarrollo del feto, incluyendo el sistema cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal y el sistema nervioso central, pero no aumentan el tamaño de las células.²³⁰ Ésta es la probable causa de bajo peso al nacer, disminución de la circunferencia craneana y la emisión de meconio in-útero.

8.15 USO DE MISOPROSTOL DURANTE LA GESTACIÓN

Las prostaglandinas son ácidos grasos de 20 carbonos con un anillo de cinco carbonos.²³¹ El misoprostol es un metilester de la prostaglandina E1 metilado en C-16 con afinidad selectiva por receptores prostanoideos EP-2 y EP-3; de origen sintético que se utiliza para la inducción del trabajo de parto por medio de la maduración cervical.²³² Al unirse la PGE1 al receptor aumenta el calcio intracelular y resultan en contracciones miométriales.²³³

La inducción del trabajo de parto se refiere a la estimulación de contracciones uterinas antes del inicio espontáneo del parto. Maduración cervical inicia normalmente durante la fase de preparación uterina previo al trabajo de parto; es el proceso en el que el cuello cervical se reblandece por medio de la degeneración y reestructuración de las fibras de colágeno y alteración en la cantidad de glicosaminoglicanos. El misoprostol por vía vaginal u oral reblandece el cuello al aumentar la cantidad de agua en la submucosa²³⁴ y ejercer degradación enzimática de la matriz extracelular al

inducir la síntesis de proteasas cervicales que cortan los enlaces de colágeno.²³⁵

Se describen diferentes esquemas de uso de misoprostol junto con sus complicaciones. Se utiliza un esquema de 25 microgramos colocado en fórnix posterior del cérvix cada 3 horas hasta una dosis máxima de 8, o 50 microgramos de igual vía de aplicación cada 3 horas hasta 6 dosis.²³⁶ Otra literatura describe esquemas de 50 microgramos cada 4 horas por vía vaginal hasta 12 dosis.²³⁷ Cualquiera que sea el esquema que se desea utilizar, investigaciones demuestran mayor incidencia de parto vaginal a dosis de 50 microgramos, con mayor incidencia de hiperestimulación uterina,²³⁸ alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal y presencia de meconio in-útero.^{239, 240, 241} Dados éstos resultados no se define aún si la emisión de meconio in-útero se debe a una respuesta fetal a la hipoxia de la taquisistolia o debido a la absorción fetal del misoprostol y su efecto sobre el tracto gastrointestinal fetal.²⁴²

8.16 USO DE OXITOCINA EN EL TRABAJO DE PARTO

La oxitocina es un polipéptido de nueve aminoácidos secretado por la hipófisis posterior capaz de estimular contracciones en el útero principalmente al final de la gestación cuando en el útero existen mayor cantidad de receptores oxitócicos. Durante el trabajo de parto espontáneo las concentraciones de oxitocina sérica aumentan considerablemente y aumenta aún más con la estimulación y estiramiento del cuello uterino.²⁴³

En la práctica de la obstetricia, la oxitocina se utiliza tanto para la inducción del trabajo de parto como para la conducción de la misma. La inducción se menciona anteriormente; conducción del trabajo de parto se le llama a la estimulación de las contracciones uterinas espontáneas que

se consideran inadecuadas por falta de progreso en la dilatación del cuello cervical y descenso del móvil fetal. La vía de administración es endovenosa con goteo continuo con diferentes esquemas de titulación, es dosis respuesta, con el fin de alcanzar las contracciones que produzcan cambios cervicales sin producir taquisistolia ni injuria sobre el feto.²⁴⁴ Los receptores oxitócicos se encuentran en mayor concentración en el fondo uterino y en menor cantidad en el segmento inferior y cérvix, posiblemente esto cause que la oxitocina tenga mayor eficacia en la conducción del trabajo de parto que en la inducción de la misma.

Para la inducción del trabajo de parto se describe el uso de 1-4 microunidades por minuto. Para la conducción del trabajo de parto se inicia a 0.5 microunidades por minuto y se duplica la dosis cada 15 a 20 minutos hasta un máximo de 40 microunidades por minuto, previa evaluación de contractilidad uterina. Se determina alcanzar contracciones cada 2 a 3 minutos de entre 60 y 90 segundos de duración.²⁴⁵ En caso de hiperestimulación uterina se reduce la dosis de oxitocina o se discontinúa momentáneamente, ya que la vida media de la oxitocina es de 5 minutos, luego de las que se debe observar una disminución en las contracciones.²⁴⁶ Es por ello y por la variabilidad de la respuesta miometrial a la oxitocina que se requiere una observación estrecha de la actividad uterina y de la frecuencia cardíaca fetal durante su uso.²⁴⁷

El uso de la oxitocina se asocia a la emisión de meconio in-útero, al igual que el misoprostol,²⁴⁸ con la diferencia que a la oxitocina no se le atribuye un efecto directo sobre el tracto gastrointestinal fetal. Es la taquisistolia asociada a mayores dosis o hipersensibilidad miometrial a la oxitocina y la hipoxia consiguiente la que produce la emisión de meconio in-útero.²⁴⁹

VI. SISTEMA DE HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS GENERALES

- 1.1 El líquido amniótico cambia cuando existe al menos un factor asociado y/o demostración de insuficiencia placentaria por histopatología.
- 1.2 La sensibilidad de los factores asociados es mayor que la evidencia de insuficiencia placentaria y meconio, y éste último es más sensible que la insuficiencia placentaria demostrada.

2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- 2.1 El número de casos de meconio intraparto con factores asociados se asemeja al número de casos con evidencia histopatológica de insuficiencia placentaria.
- 2.2 El número de casos de líquido amniótico claro con factores asociados con evidencia histopatológica de insuficiencia placentaria es mayor que el número de casos sin insuficiencia placentaria.
- 2.3 Los casos con presencia de líquido meconial con evidencia de insuficiencia placentaria con factores asociados al meconio se encuentra en mayor cantidad que sin factores asociados al meconio.
- 2.4 El número de casos con líquido amniótico claro con insuficiencia placentaria es mayor ante la presencia de factores asociados al meconio que ante su ausencia.
- 2.5 La cantidad de casos con presencia de líquido meconial sin evidencia histopatológica de insuficiencia placentaria es mayor

ante la presencia de factores asociadas al meconio que ante su ausencia.

- 2.6 El número de casos de líquido amniótico claro sin evidencia de insuficiencia placentaria es mayor en ausencia de factores asociados al meconio que ante su presencia.
- 2.7 Los factores asociados al meconio tienen una alta sensibilidad para la calidad del líquido amniótico.
- 2.8 La calidad del líquido amniótico tiene una alta sensibilidad para insuficiencia placentaria.
- 2.9 Los factores asociados al meconio tienen una alta sensibilidad para insuficiencia placentaria.

VII. SISTEMA DE VARIABLES



Las variables independientes son:

1. Calidad del líquido amniótico
 - i. Claro
 - ii. Meconial

Las variables dependientes son:

1. Valor predictivo: razón estadísticamente demostrada una vez relacionados los factores asociados, la insuficiencia placentaria y la calidad del líquido amniótico en el que el valor predictivo positivo se establece como sensibilidad y el valor predictivo negativo se establece como especificidad.
2. Factores asociados: es la serie de condiciones que pueden favorecer la emisión de meconio in-útero. Se considerará presente cuando en el expediente clínico halla documentación de criterios diagnósticos mencionados en el marco teórico o por diagnóstico clínico documentado.
3. Insuficiencia placentaria: presencia de hallazgos histopatológicos compatibles con disminución de la perfusión placentaria previamente descritos en el marco conceptual.

VIII. METODOLOGIA

1. TIPO DE ESTUDIO

El estudio que se describe a continuación es un estudio doble ciego de casos y controles.

2. POBLACIÓN Y MUESTRA

2.1 POBLACIÓN

- Pacientes que verificaron parto vaginal con alumbramiento espontáneo de la placenta en el servicio de partos del Hospital Nacional San Rafael entre Abril y Octubre de 2006.

2.2 MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia eligiendo 80 placentas para estudio por disponibilidad de tiempo, de manera que se cumplió con el análisis de 3 a 4 placentas por semana hasta alcanzar la meta mencionada. Con el propósito de cumplir con la condición de casos y controles del estudio, el grupo de casos estará constituido por 40 placentas provenientes de un embarazo con el antecedente de líquido meconial, y el grupo de controles estará constituido por 40 placentas provenientes de embarazo con el antecedente de líquido amniótico claro.

Se contó con la ayuda del personal del servicio para cumplir con el proceso de recolección de placentas garantizándose el azar, y únicamente tomando como condición para la selección la calidad del líquido amniótico, sea éste meconial o claro.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente con expediente clínico activo en Hospital Nacional San Rafael
- Embarazo de más de 37 semanas por amenorrea calculada por fecha de última regla o por ultrasonografía
- Embarazo con producto único
- Descripción documentada de la calidad de líquido amniótico
- Parto vaginal atendido por personal médico
- Placenta completa por inspección macroscópica

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Embarazo de menor de 37 semanas por amenorrea calculada a partir de la fecha de última regla o por ultrasonografía
- Embarazo múltiple
- Ausencia de documentación de la calidad de líquido amniótico
- Parto por cesárea
- Parto vaginal atendido por personal no médico
- Parto vaginal extrahospitalario
- Placenta retenida
- Placenta extraída por legrado digital
- Placenta incompleta por inspección macroscópica

4. PROCEDIMIENTO

4.1 RECOLECCION DE PLACENTAS

Al momento de alumbramiento placentario, la persona quien atendió el parto colocó la placenta en azafate de acero inoxidable para la examinación macroscópica rutinaria postparto. Posteriormente, despinzó el cordón y la depositó en contenedores rectangulares plásticos, de 6 litros, de 12.7 cm por 19.1 cm por 25.4 cm estandarizados. Seguidamente rotuló el contenedor con cinta adhesiva, anotando el número de expediente y las características del líquido amniótico. Se fijó la placenta en 2 volúmenes de solución de formalina al 10% y se cubrió con una hoja de papel toalla. Luego de su recolección, el número de expediente materno se reportó en una hoja de registro de recolección, junto a la fecha de su recolección y las características del líquido amniótico (Ver Anexo 15.1), y se recolectó en base a la programación semanal previamente establecida (Ver Anexo 15.2).

La recolección se inició previo a la entrega y aprobación de protocolo de investigación, por limitaciones de tiempo, que de haberse esperado hasta su aprobación, no se hubiesen podido cumplir las metas establecidas. Antes del inicio de la recolección se estandarizó la recolección según los lineamientos que se mencionan en la metodología.

4.2 PROCESAMIENTO DE TEJIDOS

Ya que el formaldehído es un gas, se mantiene en solución acuosa al 37%, formalina.²⁵⁰ La formalina penetra los tejidos con facilidad y como viene en solución neutra con buffer, previene la autólisis de las células.²⁵¹

Las placentas fueron enviadas a un laboratorio privado de patología y analizadas por el Dr. José Nicolás Astacio, patólogo con más de 40 años de experiencia, inicialmente afiliado al Hospital Nacional de Maternidad Dr. Raúl Argüello Escolán.

Entre 8 y 72 horas luego de su fijación, se inició el procesamiento para el estudio patológico de la placenta. El patólogo removió la placenta de su contenedor y la secó con papel toalla para remover exceso de líquido. Realizó una inspección macroscópica rudimentaria que incluye la textura, color y características extraordinarias de la placenta y sus membranas y la inserción del cordón umbilical. Posteriormente removió las membranas y el cordón umbilical del cuerpo de la placenta. Pesó y midió las dimensiones de la placenta, diámetro y espesor, además la longitud y espesor del cordón umbilical. Posteriormente realizó cortes en la superficie materna de la placenta que abarcaron el espesor de aproximadamente 2 cm de ancho, sin discontinuar la solución de la superficie fetal. Examinó las secciones y realizó cortes cuadrados de 1.5 a 2.0 por 0.5 cm de espesor en zonas irregulares y zonas del centro y la periferia con un total de 4. Seccionó el cordón umbilical de la misma manera y se obtuvieron 2 cortes transversales.

Los cortes de tejido se colocaron en cajas circulares perforadas de metal de 3.5 cm de diámetro con tapaderas también perforadas de 4.0 cm de diámetro. Dichas cajas fueron colocadas en el aparato procesador eléctrico automático de tejidos, donde pasaron por pasos de fijación, deshidratación y parafinación, proceso que dura de 12 a 14 horas. Ya en la parafina se colocaron en bloques de 2.5 por 2.0 por 1.5 cm para su consecuente sección. Después que el tejido fue fijado en formalina, se deshidrató, ya que el agua no permite que penetre la parafina; esto se realiza con alcohol de las más altas concentraciones. Después se

removió el deshidratante con xileno. Finalmente se sumergió en parafina.²⁵²

Al finalizar el procesamiento en el aparato procesador de tejidos, se hicieron los bloques, extrayendo los tejidos procesados de la caja metálica y colocándolos en un molde sobre el cual se les vertió parafina caliente. Los bloques se enfriaron por 30 minutos en refrigerador, posterior al cual se seccionaron los bloques con micrótomo a un grosor de entre 4 y 6 micrones. Una vez seccionados, los cortes se sumergieron en un baño de agua tibia para remover arrugas y dobleces. Las secciones de tejido se colocaron en láminas y se pasaron a la estufa por 10 minutos para que los tejidos se adhieran a las láminas. Posteriormente se inició el proceso de coloración de láminas. Para que las tinciones penetren los tejidos se debe eliminar la parafina de los tejidos, por lo que se colocaron en soluciones de xileno, luego alcohol, y finalmente agua. La coloración que se utiliza de rutina es hematoxilina y eosina. Se colocaron las láminas en baños de soluciones de hematoxilina y luego en eosina. Finalmente se procede al montaje, donde se colocó un cubreobjetos delgado, ya sea de plástico o de vidrio, que protege el tejido de daño, lo preserva para largo plazo y proporciona mejor visibilidad bajo el microscopio.²⁵³

4.3 EXAMINACIÓN MICROCÓPICA DE TEJIDOS PLACENTARIOS

Una vez hecha la coloración de los cortes milimétricos de los tejidos en láminas, su estudio microscópico se puede realizar sin preocupación del tiempo. Se buscaron lesiones compatibles con aportes inadecuados de nutrientes maternos hacia el feto, en forma de infartos, infartos masivos del piso materno, vasculopatías placentarias maternas o fetales, deficiencia de las vellosidades terminales, corioamnionitis, vasculopatía decidual (aterosis y trombosis), infartos rojos, infartos de Gitter, infarto

masivo del piso materno, trombosis de vasos fetales en tallo, endovasculitis hemorrágica, cojines endoteliales, vasculosis fibrinosa, hematomas intraplacentarios, espasmo vascular, necrosis placentaria, calcificaciones, cordón largo o corto, vasculopatía de cordón, anomalías anatómicas vasculares, nudos verdaderos, inserción anómala, estrechez y espasmo vascular. Todo hallazgo se reportó en una hoja de patología junto con el número de expediente, medidas placentarias y peso.

4.4 REVISIÓN DE EXPEDIENTES

Una vez estudiadas las placentas, se hizo una revisión de los expedientes en la sección de archivos del Hospital Nacional San Rafael de Santa Tecla, La Libertad. La revisión contó con la obtención de datos epidemiológicos y obstétricos específicos entre los que se encontraron los factores asociados a la emisión in-útero del meconio. Se inició el procesamiento de expedientes sistemáticamente a partir de la hoja de registro de placentas recolectadas (Ver Anexo 15.1). Los datos se reportaron manualmente en una hoja de recolección de datos menesteres al estudio previamente elaborada (Ver Anexo 15.3). Junto a dicha hoja se le anexó la hoja del estudio anatómo-patológico.

5. PROCESAMIENTO DE DATOS

Utilizando el programa SPSS versión 13 para Windows se calcularon las estadísticas descriptivas que comprenden la media, las proporciones y la distribución de la frecuencia; y las estadísticas inferenciales, son el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, el chi cuadrado, y el test exacto de Fischer. Los resultados se presentan en tablas.

6. ETICA

Con el permiso escrito de la directora del Hospital Nacional San Rafael y del Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia se recolectaron las placentas y se removieron de la localidad del hospital. (ver Anexo 16) Se utilizaron medidas de bioseguridad para su recolección, transporte y posterior eliminación en el laboratorio de patología. El investigador se comprometió a utilizar los tejidos placentarios para los fines previamente descritos y en lo absoluto para fines de clonación, harvesting de células madres, ni la producción de productos a base de él, por mencionar algunos.

Se propuso mantener el anonimato de las pacientes incluidas en el estudio, siendo el investigador y el patólogo los únicos que conocieron el nombre de la paciente en correlación a su número de expediente. El investigador se reservó el derecho de guardar la base de datos recolectados para usos posteriores ya sean del mismo investigador o de estudios ajenos, con el préstamo de dichos datos a su criterio y de las autoridades hospitalarias.

7. OBSTÁCULOS

El estudio se encuentra limitado a partir de varias características propias de la institución donde se realiza el estudio, como también del carácter del mismo. Idealmente se realizarían muestras proporcionales al número de población atendido, sin embargo, la economía y el tiempo del investigador, como también el lapso establecido en el Reglamento de graduación de la Universidad Dr. José Matías Delgado para la realización de la investigación y entrega de tesis doctoral, y el tiempo del patólogo permiten únicamente la evaluación de la cantidad de placentas descrita. De igual manera, los factores asociados que se identificarán para cada paciente se han tomado con base a las capacidades diagnósticas y de manejo de la institución hospitalaria en la que se realizará el estudio.

IX. RESULTADOS

Tabla 1. Frecuencias de las edades maternas según la calidad del líquido amniótico.

Edad Materna	Líquido Claro		Líquido Meconial	
	(N)	%	(N)	%
Menor o igual a 17 años	9	22.5	6	15
18 a 34 años	30	75	29	72.5
Mayor o igual a 35 años	1	2.5	5	12.5

En el grupo de casos el 12.5% de las pacientes se encuentran en edades de 35 años o mayores, rango que en el grupo de controles sólo representa un 2.5%. En su mayoría, tanto en los casos, como en los controles, las edades de las pacientes se encuentran entre los 18 y 34 años, con una minoría en los extremos de la edad reproductiva. En el caso de controles más de la mitad de las pacientes tienen edades entre los 18 y 25 años, mientras que en los casos el equivalente está entre los 18 y 29 años. Se nota que la población de los casos es de mayor edad que la población de los controles.

Tabla 2. Frecuencias acumuladas de las edades maternas según la calidad del líquido amniótico.

Edades (años)	Líquido Claro (N)	% Absoluto	% Acumulado	Líquido Meconial (N)	% Absoluto	% Acumulado
14-17	9	22.5	22.5	6	15	15
18-21	14	35	57.5	13	32.5	47.5
22-25	8	20	77.5	4	10	57.5
26-29	4	10	87.5	8	20	77.5
30-33	3	7.5	95	3	7.5	85
34-37	2	5	100	5	12.5	97.5
38-41	0	0	100	1	2.5	100

Tabla 3. Frecuencias de la paridad de casos y controles según la calidad del líquido amniótico.

Paridad	Líquido Claro		Líquido Meconial	
	(N)	%	(N)	%
Primipara	21	52.5	15	37.5
2 a 4 partos	13	32.5	14	35
Mayor o igual a 5 partos	6	15	11	27.5

Ambas poblaciones, la de los casos y la de los controles es similar en cuanto a la paridad, con la excepción de un 27.5 % de grandes multíparas en los casos y un 15% en los controles. Desfase que se equilibra en los controles con mayor frecuencia de primíparas.

Tabla 4. Frecuencias de la edad gestacional calculada a partir de la fecha de última regla para casos y controles según la calidad del líquido amniótico.

Edad gestacional por FUR (semanas)	Líquido Claro		Líquido Meconial	
	(N)	%	(N)	%
37	1	2.5	3	7.5
38	6	15	3	7.5
39	11	27.5	7	17.5
40	10	25	11	27.5
41	3	7.5	8	20
Mayor o igual a 42	2	5	2	5
Desconocida	4	10	6	15

De igual manera las edades gestacionales son comparables en ambas poblaciones con una leve mayoría de pacientes con edad gestacional de 39 semanas en los controles en comparación a los casos. Es de notar que ambos tienen el mismo número de pacientes con embarazos prolongados.

Tabla 5. Frecuencias del sexo del producto de la concepción para los casos y los controles.

Sexo del producto	Liquido Claro		Liquido Meconial	
	(N)	%	(N)	%
Masculino	24	60	19	47.5
Femenino	16	40	24	52.5

Dada que la población es de mujeres gestantes la suma de la población de recién nacidos no se divide de manera equitativa en relación con el sexo del producto. Los varones se encuentran en mayor cantidad en los controles y las hembras en mayor cantidad en los casos de líquido meconial.

Tabla 6. Frecuencias del peso fetal según la calidad del líquido amniótico.

Peso fetal (gramos)	Liquido claro		Liquido meconial	
	(N)	%	(N)	%
Menor o igual a 2500	5	12.5	1	2.5
2501-3499	24	60	25	62.5
3500 - 3999	7	17.5	13	32.5
Mayor o igual a 4000	4	10	1	2.5

Se nota que se presenta tres veces mayor cantidad de macrosómicos en el grupo de liquido amniótico claro que en el de líquido amniótico meconial. De manera peculiar, el grupo de controles también dispone de mayor cantidad de productos de bajo peso al nacer.

Tabla 7. Estimación de las medias aritméticas para los factores asociados al meconio según la calidad del líquido amniótico.

Medias aritméticas	Meconio	Claro
Edad materna (años)	24.27	21.75
Paridad (gestaciones)	2.7	2.4
Edad gestacional por FUR (días)	282.06	278
Edad gestacional por USG (días)	278	272.34
Peso fetal (g)	3225	3081.25
Duración del primer y segundo período (min)	531.4	737.47
Dilatación (cm/hora)	3.89	2.57
Hemoglobina (mg/dl)	12.33	11.68
Hematocrito (%)	35.65	35.95
Número de factores asociados	1.2	0.975

Al analizar las medias aritméticas de los factores asociados al meconio, se muestran valores similares en las variables cuantitativas del estudio entre ambas poblaciones. Habiendo únicamente una marcada diferencia entre las poblaciones en el rubro de duración del primer y segundo período. La población de casos presenta una duración de 206 minutos menos que el grupo de controles. Pese a esto la diferencia en la dilatación por hora es 1.32 centímetros por hora, dato que no es diagnóstico de parto precipitado en nulíparas ni en múltiparas. La edad materna oscila alrededor de los 21 a 25 años, en el rango de la edad reproductiva ideal de la mujer. La paridad promedio es de 2 en ambos grupos, una edad gestacional por fecha de última regla alrededor de las 40 semanas de gestación y por ultrasonografía alrededor de las 39 y 40 semanas. El peso fetal en grupo de los casos es de 144 gramos mayor que el de los controles. La hemoglobina y el hematocrito se semejan en

ambos grupos. El promedio de número de factores asociados en las pacientes en ambas poblaciones es de 1.

Tabla 8. Distribución de frecuencias, valor p y Odds Ratio de los factores asociados según la calidad del líquido amniótico.

Factores Asociados al Meconio	Claro		Meconio			
	(N)	%	(N)	%	Valor de P	OR
Embarazo prolongado	2	5	2	5	1.052	1
Embarazo sin USG	11	27.5	13	32.5	0.00878	1.26
RCIU	9	22.5	8	20	0.00273	0.86
Macrosomía	3	7.5	1	2.5	1.335	0.31
Parto precipitado	2	2	5	12.5	0.675	2.7
Corioamnionitis clínica	7	40	6	15	1.000	0.83
Oligohidramnios	3	7.5	0	0	0.241	0
Anemia	3	7.5	6	15	0.476	2.17
Enfermedad hipertensiva del embarazo	2	5	1	2.5	1.55	0.48
Preeclampsia	1	2.5	4	10	1.335	4.33
Uso de Misoprostol	7	17.5	3	7.5	0.546	0.38

Al estimar el valor p de los diferentes factores asociado con la presencia de meconio en el líquido amniótico es posible determinar que la falta de ultrasonografía durante el embarazo y el RCIU tienen un valor p con significancia estadística ($p < 0.05$) Ahora bien, al estimar el Odds Ratio de los factores asociados al líquido meconial, la situación cambia, demostrándose que la presencia de preeclampsia presenta una fuerte asociación; el parto precipitado y la anemia en el embarazo, una asociación moderada; la ausencia de ultrasonografía en el embarazo tiene una asociación débil, y los demás factores se podrían considerar protectivos para la presencia de meconio en el líquido amniótico.

Tabla 9. Distribución de frecuencia, valor p y Odds Ratio según el número de factores asociados y la calidad del líquido amniótico.

Número de factores asociados	Líquido Claro		Líquido Meconial		Valor de p	OR
	(N)	%	(N)	%		
0 factores	12	30	15	37.5	0.227	1.4
1 factor	20	50	10	25	0.009	0.33
2 factores	5	12.5	7	17.5	0.403	1.48
3 factores	3	7.5	8	20	0.534	3.08

Al pretender analizar si el número de factores asociados y la calidad del líquido amniótico mostraban algún grado de asociación se logra determinar que la presencia de un factor es estadísticamente significativo según su valor p (0.009), situación que contrasta con el respectivo valor de OR, y al estimar la probabilidad de que se presente meconio en el líquido amniótico, la presencia de tres factores asociados muestra una probabilidad fuerte (valor superior a 3.0)

Tabla 10. Valor de p y Odds Ratio para la edad materna en pacientes con líquido amniótico con meconio.

Edad materna	Valor de p	OR
Menor o igual a 17 años	0.20	0.607
18 a 34 años	0.00	0.878
Mayor o igual a 35 años	1.301	5.571

En cuanto a la edad materna pese a que ninguno de los estratos de edad tiene un valor de p menor de 0.05, se observa que cuando la embarazada tiene 35 años o más la probabilidad de presentar meconio en el líquido amniótico es 5.5 veces mayor.

Tabla 11. Valor de p y Odds Ratio para la paridad en pacientes con líquido amniótico meconial.

Paridad	Valor de p	OR
Primípara	0.1636	0.542
2 a 4 partos	0.0018	1.118
Mayor o igual a 5 partos	0.329	2.149



Las gestantes que se encuentran entre su segundo y cuarto embarazo tienen una mayor significancia estadística para presentar meconio durante su gestación con una p de 0.0018. El ser primípara resulta ser un factor protector contra el meconio durante la gestación.

Tabla 12. Valor de p y Odds Ratio para el peso fetal en pacientes con líquido amniótico con meconio.

Peso fetal (gramos)	Valor de p	OR
Menor o igual a 2500	1.301	0.1794
2501-3499	0.00199	1.111
3500 - 3999	0.0885	2.269
Mayor o igual a 4000	1.335	0.230

Los embarazos que producen pesos fetales entre los 2501 y 3499 gramos se asocian con la calidad de líquido amniótico meconial (p de 0.002), mientras que los fetos con peso menor de 2500 gramos y mayores de 4000 gramos se comportan como factor de protección para la presencia de meconio en el líquido amniótico, según sus respectivos OR.

Tabla 13. Distribución de las medias aritméticas, valor de p y Odds Ratio de las características macroscópicas placentarias según la calidad del líquido amniótico.

Características placentarias	Líquido Claro		Líquido Meconial		Valor de p	OR
	Media	(N)	Media	(N)		
Peso placentario (g)	499		526			
• Menor de 280		1		2	1.558	2.05
• 280-650		37		34	0.564	0.459
• Mayor de 650		2		4	0.811	2.11
Diámetro placentario (cm)	17.9		17.5			
• Menor de 15		2		4	0.789	2.1
• 15-25		37		35	0.593	0.567
• Mayor de 25		1		1	0.499	1
Espesor placentario (cm)	1.9		1.7			
• Menor de 2.5		31		32	0.0027	1.16
• 2.5-3.0		9		8	0.0027	0.86
• Mayor de 3.0		0		0	0	0
Longitud de cordón (cm)	22.7		23.9			
• Menor de 18		16		8	0.014	0.375
• 18-79		24		32	0.014	2.67
• Mayor de 79		0		0	0	0
Diámetro de cordón (cm)	1.5		1.3			
• Menor de 1.5		31		35	0.040	0.67
• 1.5		3		3	0.166	1
• Mayor de 1.5		6		2	0.166	0.29
Índice de peso placentario	0.20		0.17			
• Menor de 0.15					1.52	0.54
• 0.15					0.378	2.03
• Mayor de 0.15					0.802	1.49

Al analizar las características placentarias por anatomía patológica y aplicar pruebas de significancia estadística es posible observar que el espesor placentario menor de 3.0 cms, la longitud del cordón menor de 80

cms y el diámetro del cordón menor de 1.5 cms tiene asociación con la presencia de meconio en el líquido amniótico; en cambio, al obtener el OR para cada parámetro y subcategoría placentaria se aprecia que no existe fuerte probabilidad de presentar líquido amniótico con meconio.

Tabla 14. Distribución de las medias aritméticas, valor de p y Odds Ratio del espesor placentario según la calidad del líquido amniótico.

Espesor placentario (cm)	Líquido Claro		Líquido Meconial			
	(N)	%	(N)	%	Valor de P	OR
0.5 – 1.0	4	10	9	22.5	0.433	2.61
1.1 – 1.5	6	15	11	27.5	0.329	2.14
1.6 – 2.0	17	42.5	4	10	0.778	0.08
2.1 – 2.5	15	37.5	14	35	2.13	1
2.6 – 3.0	1	2.5	0	0	0	0

El presentar un embarazo con grosor placentario entre 0.5 y 1.5 cms al momento del parto es un factor que tiene una probabilidad moderada de presentarse acompañada de meconio en el líquido amniótico.

Tabla 15. Frecuencia de casos con y sin Factores Asociados y con y sin Hallazgos Placentarios

Calidad de Líquido Amniótico	Líquido Meconial		Líquido Claro	
	N	(%)	N	(%)
Con FA y HP	28	70	20	50
Sin FA pero con HP	7	17.5	11	27.5
Con FA pero sin HP	3	7.5	5	18.7
Sin FA y sin HP	2	5	4	10

FA: Factores Asociados al meconio; HP: hallazgos placentarios

Al cuantificar el número de casos y de controles con y sin factores asociados al meconio y con y sin hallazgos placentarios con potencial de producir insuficiencia placentaria se puede observar que la presencia de

factores asociados y hallazgos placentarios se presentan en 7 de cada 10 de los casos y únicamente en un 50% en los controles. La ausencia de ambos se presenta en mayor cantidad en el grupo de los controles.

Tabla 16. Estimación del valor p y Odds Ratio según el número de hallazgos placentarios patológicos en las pacientes con líquido meconial.

Número de hallazgos placentarios	Valor de p	OR
0	0.039	1.7
1	0.047	1.68
2	0.134	0.39
3	0	0

No existe asociación fuerte entre el número de hallazgos placentarios patológicos y la presencia de líquido amniótico con meconio, sin embargo la ausencia de factores asociados al meconio y la presencia de un factor asociado muestran valores de p que indican cierta asociación al mismo, con valores de 0.039 y 0.047 respectivamente, dado que los valores de p son menores a 0.05.

Tabla 17. Distribución de frecuencia y valor p de los hallazgos histológicos normales y compatibles con insuficiencia placentaria según calidad del líquido amniótico.

Hallazgos placentarios	Líquido claro	Líquido meconial	
	%	%	Valor de p
Normales	21.05	30	0.039
Insuficiencia placentaria:			
Calcificaciones	25	31.58	0.0166
Infartos	28.95	40	0.0952
Corioamnionitis	18.42	5	0.388

Resulta notorio que la presencia de calcificaciones placentarias sea el único hallazgo histológico asociado a la presencia de meconio en el líquido amniótico ($p = 0.0166$). Así como el hecho que estas se presentan en una de cada tres parturientas con líquido amniótico meconial, proporción similar alcanza la presencia de infartos placentarios (1:2.5).

Tabla 18. Distribución de los VPP y VPN por número de factores asociados y hallazgos histológicos específicos en las placentas según la calidad del líquido amniótico.

Calidad LA	Factores asociados por caso								CA		CO		Infartos	
	0		1		2		3		VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN
	VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN						
LM	55	52	33	40	58	51	72	53	46	46	38	47	61	57
LC	44	47	66	60	38	48	27	46	53	53	61	47	38	57

LA: Líquido amniótico LM; Líquido meconial LC; Líquido claro VPP: Valor predictivo positivo VPN: Valor predictivo negativo CA: Calcificaciones CO: Corioamnionitis. Valores expresados en porcentaje.

Solamente la presencia de tres factores asociados en el grupo de líquido amniótico con meconio muestra un VPP relativamente alto. Los VPP de los hallazgos histológicos específicos en este mismo grupo de casos no se muestran valores relativamente altos.

Tabla 19. Distribución de los VPP y VPN por el número de hallazgos histológicos compatibles con insuficiencia placentaria según calidad del líquido amniótico.

Hallazgos placentarios	Líquido claro		Líquido meconial	
	VPP	VPN	VPP	VPN
0	40	36.36	60	36.36
1	42.42	55.32	57.57	55.32
2	65.38	42.59	34.6	42.59

VPP: Valor predictivo positivo VPN: Valor predictivo negativo
Valores expresados en porcentaje.

El contar con 0 o 1 hallazgo placentaria patológico ofrece un VPP ligeramente superior al 50%, situación que se establece ante la presencia de 2 hallazgos placentarios en el grupo de líquido amniótico claro (VPP 65.38%)

X. DISCUSION

El estudio se trata de una investigación de casos y controles que cuenta con tiempo y recursos limitados, lo que traduce en una muestra limitada. Los resultados pudiesen haber resultado distintos si se hubiese contado con una población significativamente mayor, dado que la cantidad de variables fue grande y el número de casos que contaba con las variables en poca cantidad. Incluso la variable que se menciona se estudiará de prurito gravidarum ya no se menciona en los resultados porque no se encontraron casos que cumplieran con los criterios diagnósticos para su inclusión. Se contaron con tres pacientes que presentaron bilirrubinas y transaminasas elevadas en el grupo de los controles pero ni en los casos ni en los controles se encontraron pacientes que experimentaron ictericia y prurito. El uso de oxitocina también se omitió de los resultados dado que las pacientes en las cuáles se utilizó la oxitocina ya habían presentado meconio en el parto, y no lo precedía. De igual manera el uso de esteroides durante la gestación no se presenta en los resultados porque no se encontraron pacientes en las que se documenta su uso durante el embarazo.

Dado que el meconio es multifactorial es de interés determinar hasta que punto se habla de meconio a causa de insuficiencia placentaria. Es de interés clínico conocer éste dato para poder adecuar el manejo clínico a la calidad del líquido amniótico. Por lo mismo, también se precisa conocer los factores que se asocian al meconio en los embarazos de término.

Es de extrañarse que las características de las pacientes que se atienden en el Hospital Nacional San Rafael de Santa Tecla son idóneas para presentar líquido amniótico meconial, sin embargo, los resultados muestran pocas pacientes con éstas características; no demuestran lo que se esperaba encontrar. Generalmente se trata de pacientes de un estrato socioeconómico bajo, que se nivela a la pobreza, que muy comúnmente

son multíparas, adolescentes o gestantes o añosas, con predisposición a padecer de anemia, tanto por su nivel de pobreza como por presentar períodos intergenésicos cortos, y que frecuentemente presentan cierta apatía ante su gestación y son poco asiduas para asistir y tomar interés en controles prenatales. Los controles prenatales se caracterizan por ser de inicio tardío, incompletos y los factores que podrían identificarse durante el embarazo muchas veces se obvian. Dada la misma apatía de la paciente las tarjetas del control prenatal están ausentes en una gran cantidad de expedientes, por lo que el médico que atiende a la paciente al momento del ingreso y durante su estancia intrahospitalaria desconoce la evolución del embarazo.

La literatura hace referencia a los factores de riesgo para presentar meconio. Parece que el término factor de riesgo equipara el factor a una situación que inevitablemente produce morbilidad. No es éste el caso del meconio como se ha comprobado en múltiples estudios. El riesgo existe para el síndrome de aspiración de meconio y las consecuencias que éste conlleva, sin embargo no es un evento inevitable. Sería más apropiado hablar de factores de riesgo para SAM, en lugar de meconio, o como es el caso del estudio, llamarles factores asociados al meconio. Se acuña el término para diferenciar la finalidad del meconio.

Las medias aritméticas que se presentan demuestran poblaciones similares entre los casos y controles con diferencias evidentes en ciertos factores asociados al meconio. La duración del primer y segundo período, juntos, es más corto en un aproximado de 3 horas y media con un promedio de dilatación de 1.32 cm por hora más rápido en los casos que en los controles.

Se conoce que el meconio se presenta con mayor frecuencia en los extremos de la edad materna; la edad mayor de 35 años por el aumento de la incidencia de enfermedad crónicas degenerativas maternas, y la multiparidad que es frecuente en edades mayores. Sin embargo, en los

casos y en los controles la mayoría de pacientes se encuentran entre las edades de 18 y 34, siendo en el grupo de casos más fácil identificar un mayor número de pacientes de 35 años ó más. Se encuentra una fuerte asociación entre la edad materna avanzada y la presencia de meconio en líquido amniótico pero no se demuestra un valor de p con significancia estadística. De igual manera se nota que un mayor número de los pacientes, tanto en los casos como en los controles, eran primigestas. Pese a que la literatura describe presentación de meconio en grandes múltiparas, las gestantes en su segundo a cuarto embarazo presentaron una p de 0.0018, pero mostrando una débil asociación por OR.

El meconio no suele presentarse en fetos de pretérmino por que la presencia de meconio en el intestino es indicio de maduración intestinal y por ende de maduración fetal. En los embarazos prolongados su incidencia se encuentra aumentada por la misma condición. En el estudio se observa un mínimo número de casos de meconio en la semana 38 de gestación con una máxima incidencia entre las 40 y 41 semanas, mientras que en los controles, las pacientes se concentraban alrededor de las 39 y 40 semanas. Se trata de una distribución de frecuencias que se aproxima a la literatura conocida aunque en el estudio el número de pacientes que presentaron con embarazos prolongados fueron pocos. Es curioso notar que se calculó un mayor número de pacientes con amenorreas desconocidas en los casos que en los controles. De manera similar la omisión de la toma de ultrasonografía obstétrica durante el embarazo da una p de 0.00878 para la presencia de meconio con una asociación débil por OR.

Entre los criterios diagnósticos de RCIU se toman los pesos menores del percentil para la edad gestacional y el sexo del recién nacido. Sin embargo, los pesos de los recién nacidos se conglomeran en un rango de los 2501 y 3499 gramos (p de 0.00199), con una mínima cantidad de recién nacidos con pesos menores de 2500g, tanto en los casos como en

los controles. Además, a los pesos menores de 2500g y mayores de 4000g se les confiere la cualidad de factor protector para el recién nacido ante la presencia de meconio. Esto se contrapone a lo que se ha demostrado en la literatura internacional, en la que la macrosomía fetal se asocia al meconio. En el estudio se calcula una p de 0.00273 para RCIU a pesar de ser un factor protector según el OR. Esto probablemente no se compara a los recién nacidos con peso menor de 2500g por los criterios que se utilizaron para el diagnóstico de RCIU en los que el peso oscilaba mayor o menor a 2500g según la edad gestacional y el sexo del recién nacido.

De todos los factores asociados que se pusieron a prueba, muestran una débil a moderada asociación: El embarazo prolongado, la omisión de ultrasonografía, el parto precipitado, la anemia y la enfermedad hipertensiva del embarazo. Únicamente la preeclampsia muestra una fuerte asociación. El RICU, la macrosomía, la corioamnionitis clínica, el uso de Misoprostol y la enfermedad hipertensiva del embarazo, todos se muestran como factor protector para la presencia de meconio. Se esperaba que todos los factores asociados mostraran una fuerte asociación al meconio dados los estudios realizados mundialmente.

Inicialmente se planteó que el meconio se comprobaría tendría un valor predictivo para la insuficiencia placentaria. Sin embargo, los hallazgos no han demostrado casos específicos de insuficiencia placentaria como diagnóstico histopatológico. Los resultados demuestran hallazgos patológicos placentarios con el potencial de producir insuficiencia placentaria si se presentaran en áreas suficientemente grandes o en sitios de vascularización importantes. Las medidas menores o mayores a lo normal en cuanto a la anatomía placentaria y de cordón umbilical, por lo general no tienen significancia estadística y muestran débil asociación al meconio. El espesor placentario menor de 3.0 cm da una p de 0.0027, pero cuando se calcula en rangos de 0.5 cm no muestra resultados

significativos. Las longitudes de cordón umbilical menores de 80 cm y los diámetros de cordón menores de 1.5 cm dan un valor p de 0.014 y 0.040, respectivamente. Esto se explica por la disminución del lumen vascular y probablemente por una disminución de gelatina de Wharton y el colapso de las paredes vasculares que esto puede producir. Lo que más refleja lo esperado es que los rangos normales de peso, diámetro y espesor placentario muestran un factor protectorio.

Contrario a lo que se esperaría la sumatoria de los hallazgos placentarios no aumenta la asociación al meconio, sino que la presencia de 2 hallazgos placentarios calcula un OR de 0.39 y la presencia de 0 a 1 hallazgos presentan una asociación débil. El hallazgo de placentas normales por estudio anatomopatológico o la ausencia de hallazgos patológicos placentarios da un valor de p de 0.039 para la presencia de meconio, resultado que es contrario a lo esperado, ya que la placenta normal no debe asociarse a la presencia de meconio en líquido amniótico. Sin embargo la presencia de un hallazgo patológico placentario tiene significancia estadística, dando un valor de p de 0.047. Parece contradictorio que la presencia de un hallazgo placentario tenga mayor asociación al líquido meconial a la que tiene la presencia de dos o más hallazgos. Se puede estipular que éste resultado se da a raíz de que el número de placentas con más de 1 hallazgo era únicamente un 30% del total de casos y que el mismo criterio se encontraba en un 45 % del total de los controles. Es también paradójico el acierto de que el porcentaje de placentas normales es mayor en el grupo de los casos que en el grupo de los controles. Es prematuro correlacionar éste dato único a la asunción de que la insuficiencia placentaria se presenta con menor finalidad en relación al meconio de lo que inicialmente se pensó.

Las calcificaciones placentarias, hallazgo normal de la degeneración placentaria muestra un valor p de 0.0166 para la presencia de meconio. A medida se calcifica la placenta va disminuyendo la función placentaria lo

que puede resultar en la emisión de meconio in-útero. Los infartos placentarios dan un valor de p de 0.0952, que con menor rigor estadístico se puede asociar al meconio. Es curioso ver que los resultados no son más significativos para los infartos, los que a diferencia de las calcificaciones producen mayor daño a la circulación placentaria.

El meconio no muestra un valor predictivo positivo para la insuficiencia placentaria, ni tampoco los factores asociados al meconio muestran un valor predictivo positivo para la presencia de meconio. Sin embargo el VPP para meconio de la sumatoria de 3 factores asociados es de más del 70% y de los infartos mayor del 60%.

Pareciera, por lo general, que los resultados obtenidos no son los esperados. Hace pensar que los resultados no son reales, en comparación a los conocimientos ya establecidos, dado que la muestra era pequeña. De haberse tratado de una muestra más grande seguramente se hubiese encontrado un mayor número de casos y controles que presentaran los factores asociados y mayor número de placentas con hallazgos histopatológicos compatibles con insuficiencia placentaria. Pese a que en éste estudio no se comprueba la hipótesis, no se descarta la hipótesis, sino que da la pauta para ampliar el estudio a una población mayor en un futuro.

X. BIBLIOGRAFIA

- ¹Amnioinfusion for meconium- stained liquor in labour. 1 de Octubre de 2005.
<http://www.medscape.com/viewarticle/484964?src=search> (8 de mayo de 2006).
- ² Pierce J. Gaudier F. Sanchez-Ramos L. Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained fluid: meta-analysis of prospective clinical trials. *Obstet Gynecol* 2000;95:1051-1056.
<http://www.greenjournal.org/cgi/content/full/95/6/1051> (9 de mayo de 2006).
- ³ Amin AF. Mohammed MS. Sabed GH. Abdel-Razik S. Prophylactic transcervical amnioinfusion in laboring women with oligohydramnios. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81:183-189.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7M-4876BKF-5&_user=2778716&_coverDate=05%2F31%2F2003&_alid=400292754&_rdoc=1&_fmt=full&_orig=search&_cdi=5062&_sort=d&_st=4&_docanchor=&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&md5=ba0b74d3fbaac22988867a003b6947f8 (9 de mayo de 2006)
- ⁴ Asmita Muthal Rathoreaa, Ruchira Singha, S. Ramjib, Reva Tripathi. Randomised trial of amnioinfusion during labour with meconium stained amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol*, 2002; 109: 17.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/action/\):/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2002.01140.x?prevSearch=allfield%3A%28meconium%29](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/action/):/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2002.01140.x?prevSearch=allfield%3A%28meconium%29) (9 de mayo de 2006)
- ⁵ Ghidini A. and Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 931-938.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6W9P-45SR589-2H1&_cdi=6688&_user=2778716&_orig=search&_coverDate=10%2F31%2F2001&_sk=998149995&_view=c&_wchp=dGLbVzz-zSkWz&md5=0947500a62bfe1c22db49fb335e5cd01&ie=/sdarticle.pdf (9 de mayo de 2006).
- ⁶ Liu WF. and Harrington T. Delivery room risk factors for meconium aspiration syndrome. *Am J Perinatol* 2002; 19: 367-377.
[https://hinsweb.who.int/base\(http://www.thiemeconnect.com/ejournals/abstract/ajp/doi/10.1055/\):/ejournals/html/ajp/doi/10.1055/s-2002-35611](https://hinsweb.who.int/base(http://www.thiemeconnect.com/ejournals/abstract/ajp/doi/10.1055/):/ejournals/html/ajp/doi/10.1055/s-2002-35611) (9 de mayo de 2006).
- ⁷ Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI, for the Meconium Study Network. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:597-602. en:
Vain NE, Styld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Intrapartum suctioning of the mouth and nose did not reduce the incidence of meconium aspiration syndrome. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* 2005; 7:125-126.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6WF8-4GJM405-1-1&_cdi=6788&_user=2778716&_orig=search&_coverDate=09%2F30%2F2005&_sk=999929996&_view=c&_wchp=dGLbVzb-zSkzV&md5=d4b8eb0db20891ed266c96d1224a8a05&ie=/sdarticle.pdf (9 de mayo de 2006).
- ⁸ J. Christopher Glantz. Clearing Up Meconium: Clinical Management and Research Ethics 2002; 29: 137. Commentary on: Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E,

- et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: Results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics* 2000; 105(1):17
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/action/\):/doi/full/10.1046/j.1523-536X.2002.00174.x?prevSearch=allfield%3A%28meconium%29](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/action/):/doi/full/10.1046/j.1523-536X.2002.00174.x?prevSearch=allfield%3A%28meconium%29) (9 de mayo de 2006)
- ⁹ Hernandez Cárdenas EJ. Fluido Amniótico con retención de meconio y el síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial. ICA Perú 2004.
- ¹⁰ Laffita Batista A. Ariosa JM. Cutié Sánchez JR. APGAR bajo al nacer y eventos del periparto. *Rev Cubana de Obstet y Ginec* 2004;30:1-8.
http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol30_1_04/gin02104.htm (9 de mayo de 2006)
- ¹¹ Halvax, László, Szabó, István. Vizer, Miklós. Csermely, Tamás. Ertl, Tibor. Simultaneous use of intrapartum fetal pulse oxymetry and amnioinfusion in meconium stained amniotic fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104: 105-108.
- ¹² Greenwood C. Lalchandani S. Maquillan K. Sheil O. Murphy J. Impey L. Meconium passed in labor: How reassuring is clear amniotic fluid? *The Am College of Obstet Gynec* 2003; 102: 89-93.
- ¹³ Blackwell SC. Moldenhauer J. Hassan SS. Redman ME. Refuerzo JS. Berry SM. and Sorokin Y. Meconium aspiration syndrome in term neonates with normal acid-base status at delivery: Is it different? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1422-1426.
- ¹⁴ Maymon E. Chaim W. Furman B. Ghezzi F. Shoham Vardi I. Mazor, M. Meconium stained amniotic fluid in very low risk pregnancies at term gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 169-173.
- ¹⁵ Sriram S. Wall SN. Khoshnood B. Singh JK. Hsieh HL. Lee KS. Racial disparity in meconium-stained amniotic fluid and meconium aspiration syndrome in the United States, 1989-2000. *En Obstet Gynecol* 2003; 102(6):1262-8
<http://www.medscape.com/medline/abstract/14662213?queryText=meconium> (8 de mayo de 2006).
- ¹⁶ Paz Y. Solt I. Zimmer EZ. Variables associated with meconium aspiration syndrome in labors with thick meconium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94(1):27-30
<http://www.medscape.com/medline/abstract/11134822?queryText=meconium> (8 de mayo de 2006)
- ¹⁷ Ziadeh SM. Sunna E. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies with term labour and meconium-stained amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264(2):84-7
<http://www.medscape.com/medline/abstract/11045329?queryText=meconium> (8 de mayo de 2006)
- ¹⁸ Babinszki A. Kereni T. Torok O. Grazi V.. Lapinski R. Berkowitz R. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 669-674
<http://www.medscape.com/medline/abstract/10486482> (18 de mayo de 2006).
- ¹⁹ Zhu L. Wong F. Bai J. The epidemiology of meconium stained amniotic fluid on hospital basis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003; 25(1):63-5
<http://www.medscape.com/medline/abstract/12905611?queryText=meconium> (8 de mayo de 2006)
- ²⁰ Goldberg AB. Greenberg MB. And Darney PD. Misoprostol and Pregnancy. *N Eng J Med* 2001; 344: 38-47.
http://content.nejm.org/cgi/content/full/344/1/38?andorexactitleabs=and&SEARCHID=1&search_tab=articles&search_tab=articles&sortspec=Score%2Bdesc%2BPUBDATE_SORTDATE%2Bdesc&excludeflag=TWEEK_element&hits=20&where=fulltext&FIRSTINDEX=20&andorexactfulltext=and&resourcetype=HWCIT&fulltext=meconium&searchterm=meconium&searchid=1&FIRSTINDEX=20&resourcetype=HWCIT (9 de mayo de 2006)

- ²¹ Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Alfirevic A. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 798.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/action/\):/doi/full/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08400.x?prevSearch=allfield%3A%28meconium%29](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/action/):/doi/full/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08400.x?prevSearch=allfield%3A%28meconium%29) (9 de mayo de 2006).
- ²² Wolfe, Honor. High Prepregnancy Body-Mass Index — A Maternal–Fetal Risk Factor. *N Engl J Med* 1998; 338:191-192.
http://content.nejm.org/cgi/content/full/338/3/191?andorexacttitleabs=and&SEARCHID=1&search_tab=articles&search_tab=articles&sortspec=Score%2Bdesc%2BPUBDATE_SOR_TDATE%2Bdesc&excludeflag=TWEEK_element&hits=20&where=fulltext&FIRSTINDEX=40&andorexactfulltext=and&resourcetype=HWCIT&fulltext=meconium&searchterm=meconium&searchid=1&FIRSTINDEX=40&resourcetype=HWCIT (9 de mayo de 2006)
- ²³ Viscardi RM, Sun CJ. Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Early Hum Dev* 2001; 62: 1–10.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_aset=V-WA-A-W-A-MSAYWA-UUW-U-AACBWWVUYE-AACUYWVYYE-EVVCYBADD-A-U&_rdoc=1&_fmt=full&_udi=B6T65-42H1S1R-1&_coverDate=05%2F31%2F2001&_cdi=50218&_orig=search&_st=13&_sort=d&_view=c&_acct=C000049744&_version=18&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=e6807ce68919e9246dd840b700afd0bd (18 de mayo de 2006).
- ²⁴ Sullivan S, Newman R, Lage J, Minamiguchi S, Ebeling M, Chang E. Placental pathology and perinatal outcome associated with small for gestational age twins. *SMFM Abstracts* S137.
- ²⁵ Mooney EE, Baggess KA, Herbert WP, Layfield LJ. Placental Pathology in Patients Using Cocaine : An Observational Study. *Obstet Gynecol* 1996; 91: 925-929.
<http://www.greenjournal.org/cgi/content/abstract/91/6/925> (18 de mayo de 2006)
- ²⁶ Salafia CM, Ghidini A, López-Zeno JA, Pezzullo JC. Uteroplacental pathology and maternal arterial mean blood pressure in spontaneous prematurity. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5: 68-71.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T93-3SJMWR-3-1&_cdi=51038&_user=2778716&_orig=search&_coverDate=04%2F30%2F1998&_sk=999949997&_view=c&_wchp=dGLbVzb-zSkWb&_md5=b4db20874f911b12c5d8623e38186197&_ie=/sdarticle.pdf (18 de mayo de 2006).
- ²⁷ Bewley S, Chard T, Grudzinskas G, Cooper D, and Campbell S. Early prediction of uteroplacental complications of pregnancy using Doppler ultrasound, placental function tests and combination testing. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1992; 2: 333-337.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/action/\):/doi/abs/10.1046/j.1469-0705.1992.02050333.x?prevSearch=allfield%3A%28Bewley%29](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/action/):/doi/abs/10.1046/j.1469-0705.1992.02050333.x?prevSearch=allfield%3A%28Bewley%29) (18 de mayo de 2006).
- ²⁸ Yagel S, Anteby EY, Shen O, Cohen M, Friedman Z, Achiron R. Placental blood flow measured by simultaneous multigate spectral Doppler imaging in pregnancies complicated by placental vascular abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 262–266.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/action/\):/doi/abs/10.1046/j.1469-0705.1999.14040262.x?prevSearch=allfield%3A%28Yagel%29](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/action/):/doi/abs/10.1046/j.1469-0705.1999.14040262.x?prevSearch=allfield%3A%28Yagel%29) (18 de mayo de 2006).
- ²⁹ Kent AL, and Dahlstrom JE. Placental assessment: Simple techniques to enhance best practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 32–37.

[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/action/\);/doi/abs/10.1111/j.1479-828X.2006.00511.x?prevSearch=allfield%3A%28Placental+assessment%3A+Simple+techniques+to+enhance+best+practice%29](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/action/);/doi/abs/10.1111/j.1479-828X.2006.00511.x?prevSearch=allfield%3A%28Placental+assessment%3A+Simple+techniques+to+enhance+best+practice%29) (18 de mayo de 2006).

³⁰ Sadler TW. Langman Embriología Médica. 7a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996.

³¹ Moore KL. Persaud TVN. Embriología Clínica. 6a edición. México: McGraw Hill Interamericana; 1999.

³² Bischof P. and Campana A. Molecular mediators of implantation. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 2000; 14: 801-814.

<https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?ob=MImg&imagekey=B6WBH-45WRJTG-6-1&cdi=6711&user=2778716&orig=search&coverDate=10%2F31%2F2000&sk=999859994&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzk&md5=9e566eb033b8627a74264b08c43d0b2b&ie=/sdarticle.pdf> (18 de mayo de 2006).

³³ Aplin, JD. The cell biological basis of implantation. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 2000; 14: 757-764.

<https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?ob=MImg&imagekey=B6WBH-45WRJTG-2-1&cdi=6711&user=2778716&orig=search&coverDate=10%2F31%2F2000&sk=999859994&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzS&md5=14b9bf9b483d9e8dcb36f2eb0afe17d7&ie=/sdarticle.pdf> (18 de mayo de 2006).

³⁴ Chaddha V. Vierob S. Huppertz B. Kingdom J. Developmental Biology and the Origins of Placental Insufficiency. Seminars in fetal and neonatal medicine 2004; 9: 357-359.

<http://www.sciencedirect.com/science?ob=QuickSearchListURL&method=list&aset=V-WA-A-W-A-MSAYVA-UUA-U-AACBWVZCYW-AACUYWDBYW-EVVZUUYEA-A-U&sort=d&view=c&st=13&acct=C000050221&version=1&userid=10&md5=575804380bc02b89a02ff23b40b4367b> (18 de mayo de 2006).

³⁵ Norwitz ER. Schust DJ. and Fisher SJ. Implantation and the Survival of Early Pregnancy. N Engl J Med 2001; 345: 1400-1408.

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/345/19/1400?andorexacttitleabs=and&searchtab=articles&tocsectionid=Original+Articles&tocsectionid=Special+Reports&tocsectionid=Special+Articles&tocsectionid=Videos+in+Clinical+Medicine&tocsectionid=Clinical+Practice&tocsectionid=Review+ArticlesAORBClinical+PracticeAORBClinical+Implications+of+Basic+ResearchAORBMolecular+Medicine&tocsectionid=EditorialsAORBPerspectiveAORBOutlookAORBBehind+the+Research&tocsectionid=Soundings+BoardAORBClinical+Debate&tocsectionid=Clinical+Implications+of+Basic+Research&tocsectionid=Health+Policy+ReportsAORBHealth+Policy+2001AORBQuality+of+Health+Care&tmonth=May&searchtitle=Articles&sortspec=Score+desc+PUBDATE+SORTDATE+desc&excludeflag=TWEEK+element&hits=20&where=fulltext&year=2006&andorexactfulltext=and&fyear=1996&fmonth=May&searchterm=placenta&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT> (9 de mayo de 2006)

³⁶ Moore KL. Persaud TVN. Embriología Clínica. 6a edición. México: McGraw Hill Interamericana; 1999.

³⁷ Ong, Stephen. Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 2000;14: 969-980.

<https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?ob=MImg&imagekey=B6WBH->

45WRJXW-29-

[1& cdi=6711& user=2778716& orig=search& coverDate=12%2F31%2F2000& sk=999859993&view=c&wchp=dGLbVzz-zSkzV&md5=5baa2d57ca854ad44411d705f5336372&ie=/sdarticle.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/167118) (18 de mayo de 2006).

³⁸ Sadler TW. Langman Embriología Médica. 7a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996.

³⁹ Charnock-Jones, D. Burton S. Graham J. Placental vascular morphogenesis. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 2000; 14: 953-968.

<https://hin->

[web.who.int/http://www.sciencedirect.com/science? ob=MImg& imagekey=B6WBH-45WRJXW-28-](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/167118)

[1& cdi=6711& user=2778716& orig=search& coverDate=12%2F31%2F2000& sk=999859993&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzS&md5=6d2c34f5756159dfa6c4687656c94ac4&ie=/sdarticle.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/167118) (18 de mayo de 2006).

⁴⁰ Constan DR. Haning Jr. RV. and Singer DB. Human Reproduction: Growth and Development. Boston: Little, Brown and Company; 1995.

⁴¹ Moore KL. Persaud TVN. Embriología Clínica. 6a edición. México: McGraw Hill Interamericana; 1999.

⁴² Sadler TW. Langman Embriología Médica. 7a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996.

⁴³ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 5a edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1999.

⁴⁴ Graus, Frederick T., et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, 2004, Washington D.C.

⁴⁵ Sadler TW. Langman Embriología Médica. 7a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996.

⁴⁶ Graus, Frederick T., et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, 2004, Washington D.C.

⁴⁷ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 5a edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1999.

⁴⁸ Graus, Frederick T., et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, 2004, Washington D.C.

⁴⁹ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 5a edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1999.

⁵⁰ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.

⁵¹ Constan DR. Haning Jr. RV. and Singer DB. Human Reproduction: Growth and Development. Boston: Little, Brown and Company; 1995.

⁵² Moore KL. Persaud TVN. Embriología Clínica. 6a edición. México: McGraw Hill Interamericana; 1999.

⁵³ Charnock-Jones, D. Burton S. Graham J. Placental vascular morphogenesis. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 2000; 14: 953-968.

<https://hin->

[web.who.int/http://www.sciencedirect.com/science? ob=MImg& imagekey=B6WBH-45WRJXW-28-](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/167118)

[1& cdi=6711& user=2778716& orig=search& coverDate=12%2F31%2F2000& sk=999859993&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzS&md5=6d2c34f5756159dfa6c4687656c94ac4&ie=/sdarticle.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/167118) (18 de mayo de 2006).

- ⁵⁴ Usandizaga Beguiristain J.A. Fuente Perez P. Tratado^o de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ⁵⁵ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ⁵⁶ Issler, Juan Ramon. Fisiología del líquido amniótico. Revista de Posgrado de la Cátedra VIa Medicina - Facultad de Medicina - UNNE - Septiembre/2000
http://med.unne.edu.ar/revista/revista96/fis_liq_amniotico.htm (8 de enero de 2006)
- ⁵⁷ Redline RW. Séller D. Keating S. Kingdoms J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation – A workshop report. Placenta 2005, Vol. 26, Supplement A, Trophoblast Research, Vol 19: S114-S117.
http://www.womenshealth-elsevier.com/doc/journals/pdf/TR20_2005.pdf (18 de mayo de 2006).
- ⁵⁸ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ⁵⁹ Bane AL. Gillan JE. Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure. Br J Obstet Gynaecol 2003; 110: 292-295.
https://hinsweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&imagekey=B6XOR-48347FM-G-9&cdi=7221&user=2778716&orig=search&coverDate=03%2F31%2F2003&sk=998899996&view=c&wchp=dGLbVzb-zSkWW&md5=9a1f8be44a05605fd57cbd7eb53b82fc&ie=/sdarticle.pdf (18 de mayo de 2006).
- ⁶⁰ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ⁶¹ Bane AL. Gillan JE. Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure. Br J Obstet Gynaecol 2003; 110: 292-295.
https://hinsweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&imagekey=B6XOR-48347FM-G-9&cdi=7221&user=2778716&orig=search&coverDate=03%2F31%2F2003&sk=998899996&view=c&wchp=dGLbVzb-zSkWW&md5=9a1f8be44a05605fd57cbd7eb53b82fc&ie=/sdarticle.pdf (18 de mayo de 2006).
- ⁶² Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ⁶³ Redline RW. Placental Inflammation. Semin Neonat 9; 2004: 265-274.
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=QuickSearchListURL&method=list&aset=V-WA-A-W-A-MsSAYVA-UUW-U-AACBWVDWU-AACUYWYUDU-EVVZAAAWD-A-U&sort=d&view=c&st=13&acct=C000050221&version=1&userid=10&md5=92c2a06e2af696cf37fe850ba2861695 (18 de mayo de 2006)
- ⁶⁴ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ⁶⁵ Goldenberg RL. Hauth JC. and Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000; 342: 1500-1507.
<http://content.nejm.org/cgi/content/short/342/20/1500> (18 de mayo de 2006).
- ⁶⁶ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ⁶⁷ Sepúlveda W. Aviles G. Carstens E. Corral E. Perez N. Placental chorangioma. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16: 597-598.

[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/action/\)/doi/pdf/10.1046/j.1469-0705.2000.00299.x](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/action/)/doi/pdf/10.1046/j.1469-0705.2000.00299.x) (18 de mayo de 2006).

⁶⁸ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.

⁶⁹ Sepulveda W. Aviles G. Carstens E. Corral E. Perez N. Prenatal diagnosis of solid placental masses: the value of color flow imaging Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16: 554-558.

[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/action/\)/doi/abs/10.1046/j.1469-0705.2000.00245.x?prevSearch=allfield%3A%28sepulveda%29+and+%28allfield%3A%28aviles%29%29](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/action/)/doi/abs/10.1046/j.1469-0705.2000.00245.x?prevSearch=allfield%3A%28sepulveda%29+and+%28allfield%3A%28aviles%29%29) (18 de mayo de 2006).

⁷⁰ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.

⁷¹ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 5a edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1999, p. 432

⁷² Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.

⁷³ Norwitz ER. Robinson JN. and Challis JRG. The control of labor. N Engl J Med 1999; 341: 660-666.

<http://content.nejm.org/cgi/content/extract/341/9/660> (18 de mayo de 2006).

⁷⁴ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.

⁷⁵ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.

⁷⁶ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.

⁷⁷ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.

⁷⁸ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.

⁷⁹ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.

⁸⁰ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.

⁸¹ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.

⁸² Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.

⁸³ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.

⁸⁴ Tharmaratnam Suresh. Fetal Distress. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 2000; 14: 155-172.

<https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?ob=MImg&imagekey=B6WBH-45FKMKN-1V-1&cdi=6711&user=2778716&orig=search&coverDate=02%2F29%2F2000&sk=999859998&view=c&wchp=dGLzV/z-zSkzS&md5=073fdbb2ba50579ee202bb9b806eeb72&ie=/sdarticle.pdf> (18 de mayo de 2006).

⁸⁵ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.



- ⁸⁶ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ⁸⁷ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ⁸⁸ Hernandez Cárdenas, Edgar Javier. Fluido Amniótico con retención de meconio y el síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial. ICA Perú 2004.
- ⁸⁹ Behrman RE. Kliegman RM. and Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
- ⁹⁰ Glantz C. Clearing Up Meconium: Clinical Management and Research Ethics. 2002; 29: 137. Commentary on: Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: Results of the multicenter, international collaborative trial. Pediatrics 2000; 105(1):17 [https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/action/\):/doi/full/10.1046/j.1523-536X.2002.00174.x?prevSearch=allfield%3A%28meconium%29](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/action/):/doi/full/10.1046/j.1523-536X.2002.00174.x?prevSearch=allfield%3A%28meconium%29) (9 de mayo de 2006)
- ⁹¹ Paz Y. Solt I. Zimmer EZ. Variables associated with meconium aspiration syndrome in labors with thick meconium. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2001; 94(1):27-30. <http://www.medscape.com/medline/abstract/11134822?queryText=meconium> (8 de mayo de 2006)
- ⁹² Ghidini A. and Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 931-938. https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6W9P-45SR589-2H1&_cdi=6688&_user=2778716&_orig=search&_coverDate=10%2F31%2F2001&_sk=998149995&_view=c&_wchp=dGLbVzz-zSkWz&_md5=0947500a62bfe1c22db49fb335e5cd01&_ie=/sdarticle.pdf (9 de mayo de 2006).
- ⁹³ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ⁹⁴ Paz Y. Solt I. Zimmer EZ. Variables associated with meconium aspiration syndrome in labors with thick meconium. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2001; 94(1):27-30. <http://www.medscape.com/medline/abstract/11134822?queryText=meconium> (8 de mayo de 2006)
- ⁹⁵ Vain NE. Szyld EG. Prudent LM. Wiswell TE. Aguilar AM. Vivas NI. for the Meconium Study Network. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2004; 364:597-602. en: Vain NE. Styld EG. Prudent LM. Wiswell TE. Aguilar AM. Vivas NI. Intrapartum suctioning of the mouth and nose did not reduce the incidence of meconium aspiration syndrome. Evidence-based Obstetrics and Gynecology 2005;7:125-126. https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6WF8-4GJM405-1-1&_cdi=6788&_user=2778716&_orig=search&_coverDate=09%2F30%2F2005&_sk=999299996&_view=c&_wchp=dGLbVzb-zSkzV&_md5=d4b8eb0db20891ed266c96d1224a8a05&_ie=/sdarticle.pdf (9 de mayo de 2006).
- ⁹⁶ Braunwald E. Fauci AS. Kasper DL. Hauser SL. Longo DL. and Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition. New York: Mc-Graw Hill; 2001.
- ⁹⁷ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.

- ⁹⁸ Cabero Roura L., et al. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción, 2 Vols. 1ª edición. Madrid: Editorial Médico Panamericana; 2003.
- ⁹⁹ Braunwald E. Fauci AS. Kasper DL. Hauser SL. Longo DL. and Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition. New York: Mc-Graw Hill; 2001.
- ¹⁰⁰ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁰¹ "Diagnosis and classification of diabetes mellitus" Diabetes Care, 2005; 28.
http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/29/suppl_1/s43 (9 de mayo de 2006)
- ¹⁰² Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁰³ Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ¹⁰⁴ Watson D. Rowan J. Neale L. Battin M. Admissions to neonatal intensive care unit following pregnancies complicated by gestational or type 2 diabetes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003; 43: 429-432.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/toc/ajo/43/\):/doi/full/10.1046/j.0004-8666.2003.00116.x](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/toc/ajo/43/):/doi/full/10.1046/j.0004-8666.2003.00116.x) (10 de junio de 2006).
- ¹⁰⁵ Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ¹⁰⁶ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ¹⁰⁷ Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ¹⁰⁸ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ¹⁰⁹ Evers IM. Nikkels PGJ. Sikkema JM. and Visser GHA. Placental Pathology in Women with Type 1 Diabetes and in a Control Group with Normal and Large-for-gestational-age Infants. Placenta 2003; 24: 819-825.
<http://www.medscape.com/medline/abstract/13129678?prt=true> (21 de junio de 2006)
- ¹¹⁰ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹¹¹ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ¹¹² Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹¹³ Alfaro Rodríguez HJ. Cejudo Carranza E. Fiorelli Rodríguez S. Complicaciones Médicas en el Embarazo. 2ª edición. México DF.: McGraw-Hill Interamericana; 2004.
- ¹¹⁴ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ¹¹⁵ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹¹⁶ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹¹⁷ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹¹⁸ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ¹¹⁹ Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention, 2005. www.ginasthma.org (6 de junio de 2006).
- ¹²⁰ Braunwald E. Fauci AS. Kasper DL. Hauser SL. Longo DL. and Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition. New York: Mc-Graw Hill; 2001.

- ¹²¹ Cohen WR. Cherry SH. and Merkatz IR. Cherry and Merkatz 's Complications of Pregnancy. 5th edition. Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
- ¹²² Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5^a edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ¹²³ Global Initiative for Asthma "Pocket Guide for Asthma Management and Prevention" 2005. www.ginasthma.org (6 de junio de 2006).
- ¹²⁴ Braunwald E. Fauci AS. Kasper DL. Hauser SL. Longo DL. and Jameson JL. Harrison 's Principles of Internal Medicine. 15th edition. New York: Mc-Graw Hill; 2001.
- ¹²⁵ Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5^a edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ¹²⁶ Cohen WR. Cherry SH. and Merkatz IR. Cherry and Merkatz 's Complications of Pregnancy. 5th edition. Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
- ¹²⁷ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹²⁸ Cohen WR. Cherry SH. and Merkatz IR. Cherry and Merkatz 's Complications of Pregnancy. 5th edition. Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
- ¹²⁹ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹³⁰ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹³¹ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ¹³² Alfaro Rodríguez HJ. Cejudo Carranza E. Fiorelli Rodríguez S. Complicaciones Médicas en el Embarazo. 2^a edición. México DF.: McGraw-Hill Interamericana; 2004.
- ¹³³ Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5^a edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ¹³⁴ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6^a edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹³⁵ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ¹³⁶ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹³⁷ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ¹³⁸ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹³⁹ Alfaro Rodríguez HJ. Cejudo Carranza E. Fiorelli Rodríguez S. Complicaciones Médicas en el Embarazo. 2^a edición. México DF.: McGraw-Hill Interamericana; 2004.
- ¹⁴⁰ Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5^a edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ¹⁴¹ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6^a edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹⁴² Cerrillo Martinez M. Arguello Gonzalez A. Aviles Salas C. Gil-Martinez Acacio L. Amescua Recover A. Gonzalez de Merlo G. Colestasis Gravídica: Etiología, Clínica, Diagnóstico y Tratamiento www.archivosdemedicina.com (12 de junio de 2006).
- ¹⁴³ Locatelli A. Ghidini A. Salafia C. Roncaglia N. Cameroni I. Cappellini A. Placental Pathology in Gestational Cholestasis SMFM Abstracts S94, 315.
- ¹⁴⁴ Cohen WR. Cherry SH. and Merkatz IR. Cherry and Merkatz 's Complications of Pregnancy. 5th edition. Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
- ¹⁴⁵ Alfaro Rodríguez HJ. Cejudo Carranza E. Fiorelli Rodríguez S. Complicaciones Médicas en el Embarazo. 2^a edición. México DF.: McGraw-Hill Interamericana; 2004.

- ¹⁴⁶ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. *Obstetricia*. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹⁴⁷ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia*. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ¹⁴⁸ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ¹⁴⁹ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. *Obstetricia*. 5ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1999.
- ¹⁵⁰ Burrow GN. y Duffy TP. *Complicaciones Médicas Durante El Embarazo*. 5ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ¹⁵¹ Alfaro Rodríguez HJ. Cejudo Carranza E. Fiorelli Rodríguez S. *Complicaciones Médicas en el Embarazo*. 2ª edición. México DF.: McGraw-Hill Interamericana; 2004.
- ¹⁵² Creasy RK. Resnik R. Iams JD. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ¹⁵³ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ¹⁵⁴ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia*. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ¹⁵⁵ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : *Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ¹⁵⁶ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁵⁷ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia*. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ¹⁵⁸ Scout JR. Gibbs RS. Karlan BY. Haney AF. Danforth 's *Obstetrics and Gynecology*. 9th edition. Lippincot, Williams and Wilkins Publishers; 2003.
- ¹⁵⁹ Graus FT. et al. *Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology*. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ¹⁶⁰ Cabero Roura L., et al. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*, 2 Vols. 1ª edición. Madrid: Editorial Médico Panamericana; 2003.
- ¹⁶¹ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. *Obstetricia*. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹⁶² Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁶³ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : *Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ¹⁶⁴ Maymon E. Chaim W. Furman B. Ghezzi F. Shohan Vardi I. and Mazor M. Meconium stained amniotic fluid in very low risk pregnancies at term gestation. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1998; 80: 169-173.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&imagekey=B6T69-3W0G380-V-3&cdi=5025&user=2778716&orig=browse&coverDate=10%2F31%2F1998&sk=999199997&view=c&wchp=dGLbVzz-zSkzk&md5=d6b28904be369badd23c8a721e09ee5d&ie=/sdarticle.pdf (21 de junio de 2006)
- ¹⁶⁵ Aliyu MH. Jolly PH. Ehri JE. and Salihu HM. High parity and adverse birth outcomes : exploring the maze. *Birth* 2005; 32: 45-49.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bir/32/\):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.0730-7659.2005.00344.x](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bir/32/):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.0730-7659.2005.00344.x) (21 de junio de 2006)

- ¹⁶⁶ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ¹⁶⁷ Maymon E. Chaim W. Furman B. Ghezzi F. Shohan Vardi I. and Mazor M. Meconium stained amniotic fluid in very low risk pregnancies at term gestation. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1998; 80: 169-173.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T69-3W0G380-V-3&_cdi=5025&_user=2778716&_orig=browse&_coverDate=10%2F31%2F1998&_sk=999199997&_view=c&_wchp=dGLbVzz-zSkzk&_md5=d6b28904be369badd23c8a721e09ee5d&_ie=/sdarticle.pdf (21 de junio de 2006)
- ¹⁶⁸ Babinski A. Kerenyi T. Torok O. Grazi V. Lapinski RH. and Berkowitz RL. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 669-674.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6W9P-4HGD266-Y-1&_cdi=6688&_user=2778716&_orig=browse&_coverDate=09%2F30%2F1999&_sk=998189996&_view=c&_wchp=dGLbVzb-zSkWA&_md5=7b92d0cd1ae758eecaefc6aaa7c832e6&_ie=/sdarticle.pdf (23 de junio de 2006)
- ¹⁶⁹ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ¹⁷⁰ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹⁷¹ Blanco JD. Intra-amniotic infection. Contemporary OB/GYN, 2000; 45: 53-60.
- ¹⁷² Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹⁷³ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ¹⁷⁴ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ¹⁷⁵ Edwards R. Meconium-stained amniotic fluid and its association with obstetric infections. Prim Care Update Ob/gyns 1998; 5: 315-317.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6TBM-3V5V166-C-1&_cdi=5146&_user=2778716&_orig=browse&_coverDate=11%2F12%2F1998&_sk=999949993&_view=c&_wchp=dGLbVtb-zSkWW&_md5=9de27cf5d30d8b4dbca1283b38f8e806&_ie=/sdarticle.pdf (23 de junio de 2006)
- ¹⁷⁶ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁷⁷ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹⁷⁸ Marino T. Ultrasound abnormalities of the amniotic fluid, membranes, umbilical cord, and placenta. Obstets Gynecol Clin N Am 2004; 31: 177-200.
- ¹⁷⁹ Cullen MW. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: W.B. Saunders and Company; 1994.
- ¹⁸⁰ Cullen MW. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: W.B. Saunders and Company; 1994.

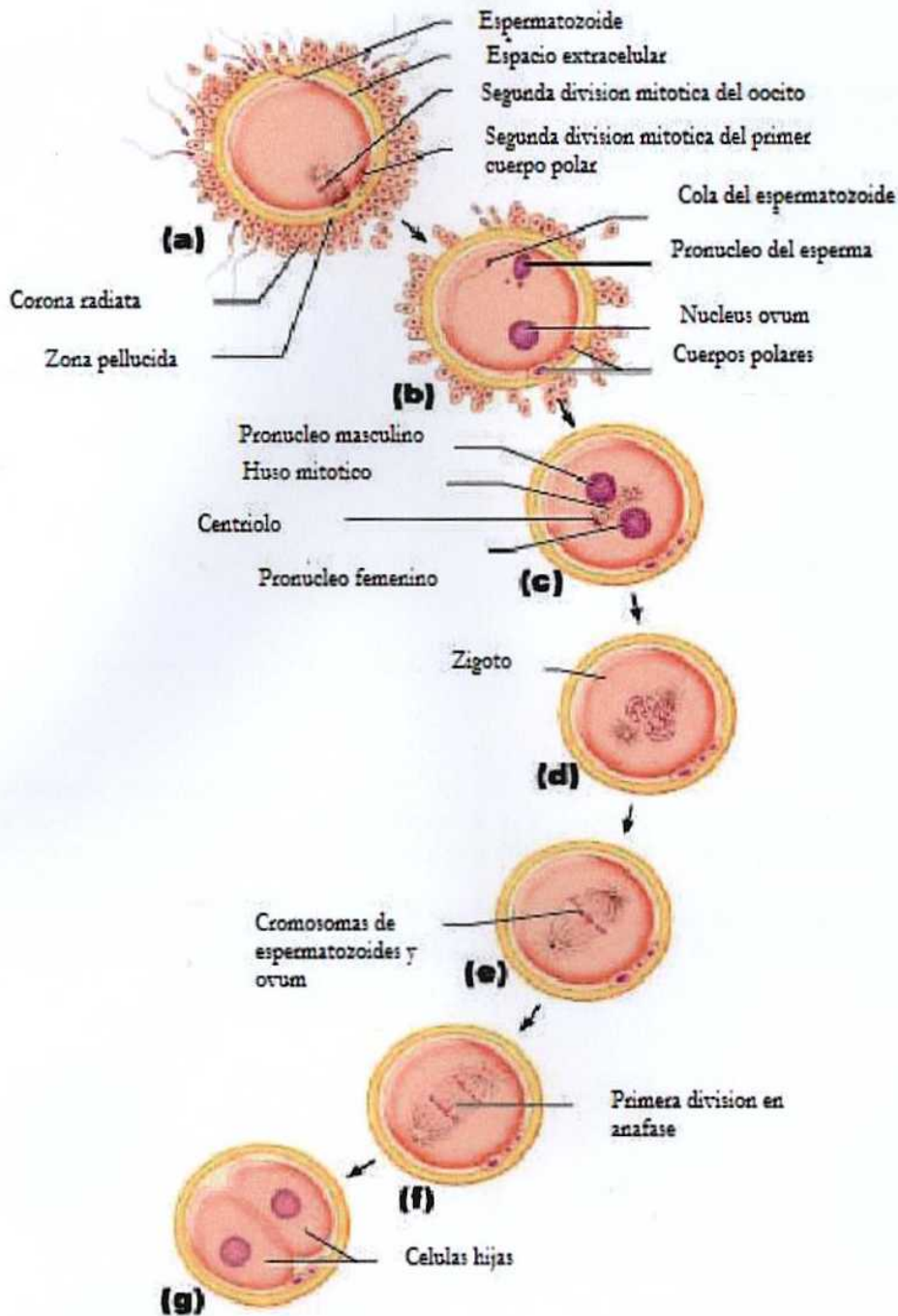
- ¹⁸¹ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ¹⁸² Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁸³ Balestenga Sanchez J. Almeida Garcia G. Balstenga Sanchez S. Resultados del oligohidramnios en el parto y el recién nacido. Análisis caso-control. Rev Cubana Obstet Ginecol 2005; 3(1).
http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol31_1_05/gin01105.pdf#search='Resultados%20del%20oligohidramnios%20en%20el%20parto%20y%20el%20recien%20nacido.%20An%C3%A1lisis%20casocontrol' (24 de junio de 2006).
- ¹⁸⁴ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁸⁵ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ¹⁸⁶ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁸⁷ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ¹⁸⁸ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ¹⁸⁹ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ¹⁹⁰ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ¹⁹¹ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ¹⁹² Nguyen TH. Larsen T. Engholm G. Muller H. Evaluation of ultrasound -estimated date of delivery in 17,450 spontaneous singleton births: do we need to modify Naegele 's rule? Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 14: 23.
https://hin-sweb.who.int/?place_to_go=https://hin-sweb.who.int:443/http://www.blackwell-synergy.com/Journals/member/institutions/issuelist.asp?journal=uog (24 de junio de 2006).
- ¹⁹³ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ¹⁹⁴ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁹⁵ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ¹⁹⁶ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ¹⁹⁷ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ¹⁹⁸ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ¹⁹⁹ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ²⁰⁰ Scout JR. Gibbs RS. Karlan BY. Haney AF. Danforth 's Obstetrics and Gynecology. 9th edition. Lippincott, Williams and Wilkins Publishers; 2003.
- ²⁰¹ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.

- ²⁰² Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ²⁰³ Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ²⁰⁴ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
- ²⁰⁵ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ²⁰⁶ Aliyu MH. Jolly PH. Ehri JE. and Salihu HM. High parity and adverse birth outcomes : exploring the maze. Birth 2005; 32: 45-49.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bir/32/\):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.0730-7659.2005.00344.x](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bir/32/):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.0730-7659.2005.00344.x) (24 de junio de 2006).
- ²⁰⁷ Babinski A. Kerenyi T. Torok O. Grazi V. Lapinski RH. and Berkowitz RL. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 669-674.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6W9P-4HGD266-Y-1&_cdi=6688&_user=2778716&_orig=browse&_coverDate=09%2F30%2F1999&_sk=998189996&_view=c&_wchp=dGLbVzb-zSkWA&_md5=7b92d0cd1ae758eeceafc6aaa7c832e68ie=/sdarticle.pdf (23 de junio de 2006)
- ²⁰⁸ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ²⁰⁹ Scout JR. Gibbs RS. Karlan BY. Haney AF. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 9th edition. Lippincott, Williams and Wilkins Publishers; 2003.
- ²¹⁰ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ²¹¹ Cabero Roura L., et al. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción, 2 Vols. 1ª edición. Madrid: Editorial Médico Panamericana; 2003.
- ²¹² Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ²¹³ Usandizaga Beguisristain J.A. Fuente Perez P. Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997.
- ²¹⁴ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ²¹⁵ Scout JR. Gibbs RS. Karlan BY. Haney AF. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 9th edition. Lippincott, Williams and Wilkins Publishers; 2003.
- ²¹⁶ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ²¹⁷ Cabero Roura L., et al. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción, 2 Vols. 1ª edición. Madrid: Editorial Médico Panamericana; 2003.
- ²¹⁸ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ²¹⁹ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ²²⁰ Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004.
- ²²¹ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.

- ²²² Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ²²³ Briggs GB. Freeman RK. Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6th edition. New York: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001.
- ²²⁴ Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5^a edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ²²⁵ Cohen WR. Cherry SH. and Merkatz IR. Cherry and Merkatz 's Complications of Pregnancy. 5th edition. Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
- ²²⁶ Briggs, G.B., Freeman, R.K., Yaffe, S.J., "Drugs in pregnancy and lactation" 6th edition Lippincott,, Williams and Wilkins, New York, 2001.
- ²²⁷ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ²²⁸ Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5^a edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- ²²⁹ Moss TJM. Nitros I. Harding R. and Newnham JP. Differential effect of maternal and fetal betamethasone injections in late-gestation fetal sheep. J Soc Gynecol Investig 2003; 10: 474-479.
https://hin-sweb.who.int/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T93-4B4NYRR-5-C&_cdi=51038&_user=2778716&_orig=browse&_coverDate=12%2F31%2F2003&_sk=999899991&_view=c&_wchp=dGLbVlb-zSkWb&_md5=ab5fa88b7a1978bd47ee6ebacf8fa0db&_ie=/sdarticle.pdf (25 de junio de 2006).
- ²³⁰ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ²³¹ Stryer, Lubert. Biochemistry. 4th edition. New York: W.H. Freeman and Company; 1995.
- ²³² Hofmeyer GJ. Gülmezoglu AM. Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 798-803.
[https://hin-sweb.who.int/_base\(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bjo/106/\):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08400.x](https://hin-sweb.who.int/_base(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bjo/106/):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08400.x) (25 de junio de 2006)
- ²³³ Calsikan E. Dilbaz S. Gelisen O. Dilbaz B. Ozturk N. and Haberla A. Unsuccessful labour induction in women with unfavourable cervical scores: predcators and management. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004; 44: 562-567.
[https://hin-sweb.who.int/_base\(http://www.blackwell-synergy.com/loi/\):/toc/ajo/44/6](https://hin-sweb.who.int/_base(http://www.blackwell-synergy.com/loi/):/toc/ajo/44/6) (25 de junio de 2006)
- ²³⁴ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ²³⁵ Calsikan E. Dilbaz S. Gelisen O. Dilbaz B. Ozturk N. and Haberla A. Unsuccessful labour induction in women with unfavourable cervical scores: predcators and management. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004; 44: 562-567.
[https://hin-sweb.who.int/_base\(http://www.blackwell-synergy.com/loi/\):/toc/ajo/44/6](https://hin-sweb.who.int/_base(http://www.blackwell-synergy.com/loi/):/toc/ajo/44/6) (25 de junio de 2006)
- ²³⁶ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ²³⁷ Cohen WR. Cherry SH. and Merkatz IR. Cherry and Merkatz 's Complications of Pregnancy. 5th edition. Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
- ²³⁸ Creasy RK. Resnik R. Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004.

- ²³⁹ Hofmeyer GJ. Gülmezoglu AM. Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 798-803.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bjo/106/\):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08400.x](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bjo/106/):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08400.x) (25 de junio de 2006)
- ²⁴⁰ Calsikan E. Dilbaz S. Gelisen O. Dilbaz B. Ozturk N. and Haberla A. Unsuccessful labour induction in women with unfavourable cervical scores: predictors and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 562-567.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/loi/\):/toc/ajo/44/6](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/loi/):/toc/ajo/44/6) (25 de junio de 2006)
- ²⁴¹ Goldberg AB. Greenberg MB. Darney PD. Misoprostol and Pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-47.
<http://content.nejm.org/cgi/content/short/344/1/38> (25 de junio de 2006)
- ²⁴² Hofmeyer GJ. Gülmezoglu AM. Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 798-803.
[https://hin-sweb.who.int/base\(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bjo/106/\):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08400.x](https://hin-sweb.who.int/base(http://www.blackwell-synergy.com/toc/bjo/106/):http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08400.x) (25 de junio de 2006)
- ²⁴³ Guyton AC. May JE. Tratado de fisiología médica. 9ª edición. México D.F.: Interamericana McGraw-Hill; 1997.
- ²⁴⁴ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ²⁴⁵ Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL. Gabbe : *Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Incorporated; 2002.
- ²⁴⁶ Cunningham FG. Gant NF. Leveno KJ. Gilstrap III LC. Hauth JC. Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21st edition. New York: McGraw-Hill International; 2001.
- ²⁴⁷ Scout JR. Gibbs RS. Karlan BY. Haney AF. Danforth 's *Obstetrics and Gynecology*. 9th edition. Lippincott, Williams and Wilkins Publishers; 2003.
- ²⁴⁸ Goldberg AB. Greenberg MB. Darney PD. Misoprostol and Pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-47.
<http://content.nejm.org/cgi/content/short/344/1/38> (25 de junio de 2006)
- ²⁴⁹ Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. *Obstetricia*. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005.
- ²⁵⁰ Hart H. *Organic Chemistry: A Short Course*. 8th edition. Boston: Houghton Mifflin Company; 1991.
- ²⁵¹ Klatt ED. Histotechniques. en : *The Internet Pathology Laboratory for Medical Education, Florida State University College of Medicine*
<http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HISTHTML/HISTOTCH/HISTOTCH.html> (11 de mayo de 2006).
- ²⁵² Entrevista Técnico en patología Alexis Sánchez, 11 de mayo de 2006.
- ²⁵³ Klatt ED. Histotechniques. en : *The Internet Pathology Laboratory for Medical Education, Florida State University College of Medicine* <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HISTHTML/HISTOTCH/HISTOTCH.html> (11 de mayo de 2006).
- ²⁵⁴ Pitts, G.R., Schiller, J.R., and Thompson, J. F. Lecture notes for Human Anatomy and Physiology 2020 "Pregnancy and Human Development" Austin Peaty State University Tennessee, EE. UU.
<http://www.apsu.edu/thompsonj/Anatomy> (6 de agosto de 2006)
- ²⁵⁵ Mader, S.S., "Inquiry into Life" 9th edition, Western Campus Resources.
<http://www.123babybirth.com/doc/MapJune1-353.htm> (6 de agosto de 2006)

ANEXO 1
 FECUNDACION Y DIVISION CELULAR

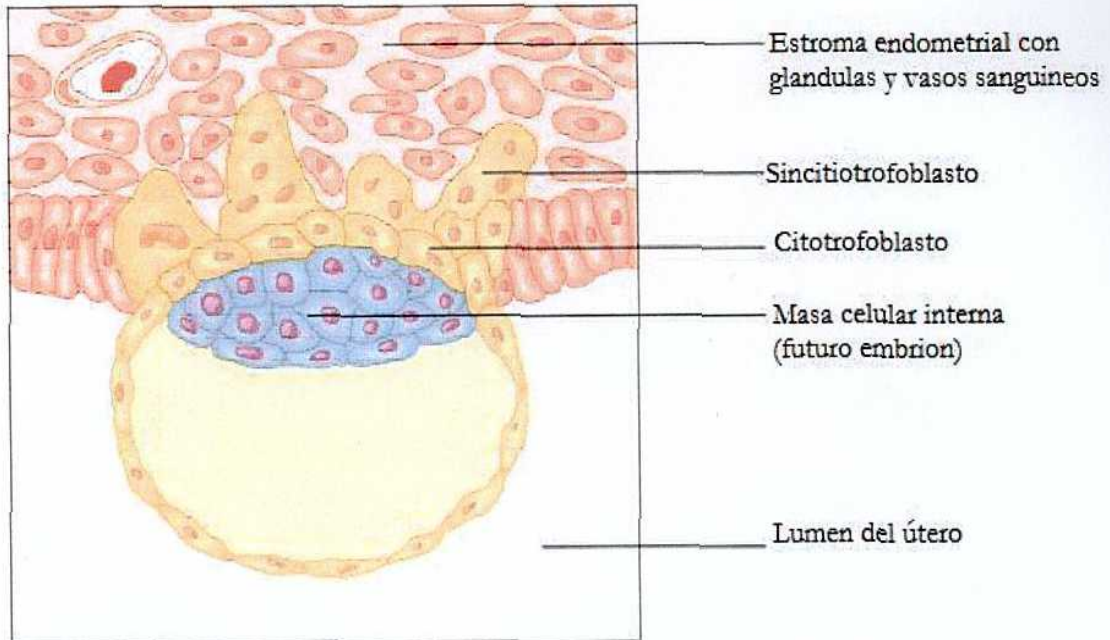


Adaptado y traducido de:

Pitts, G.R., Schiller, J.R., and Thompson, J. F. Lecture notes for Human Anatomy and Physiology 2020 "Pregnancy and Human Development" Austin Peaty State University Tennessee, EE. UU.

<http://www.apsu.edu/thompsonj/Anatomy%20&%20Physiology/2020/2020%20PPts/Chapter%2028%20-%20Pregnancy%20&%20Dev.ppt#7> (6 de agosto de 2006)

ANEXO 2 INICIO DE LA IMPLANTACION

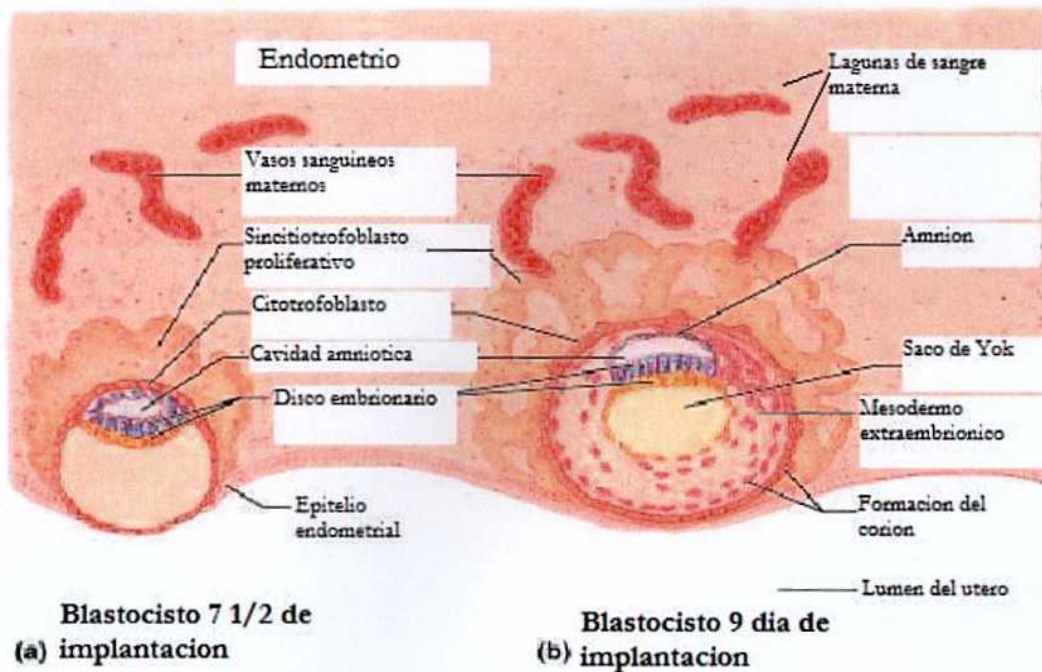


Adaptado y traducido de:

Pitts, G.R., Schiller, J.R., and Thompson, J. F. Lecture notes for Human Anatomy and Physiology 2020 "Pregnancy and Human Development" Austin Peaty State University Tennessee, EE. UU.

<http://www.apsu.edu/thompsonj/Anatomy%20&%20Physiology/2020/2020%20PPts/Chapter%2028%20-%20Pregnancy%20&%20Dev.ppt#8> (6 de agosto de 2006)

ANEXO 3
 PROGRESO DE IMPLANTACION E INICIO DE PLACENTACION

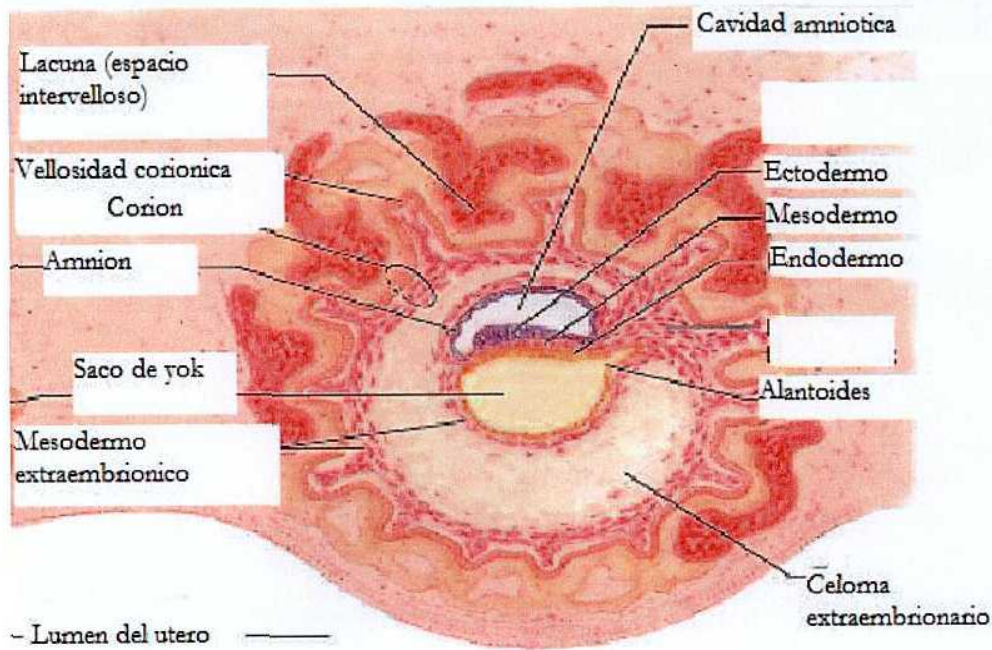


Adaptado y traducido de:

Pitts, G.R., Schiller, J.R., and Thompson, J. F. Lecture notes for Human Anatomy and Physiology 2020 "Pregnancy and Human Development" Austin Peaty State University Tennessee, EE. UU.

<http://www.apsu.edu/thompsonj/Anatomy%20&%20Physiology/2020/2020%20PPts/Chapter%2028%20-%20Pregnancy%20&%20Dev.ppt#14> (6 de agosto de 2006)

ANEXO 4
PROGRESO DE PLACENTACION



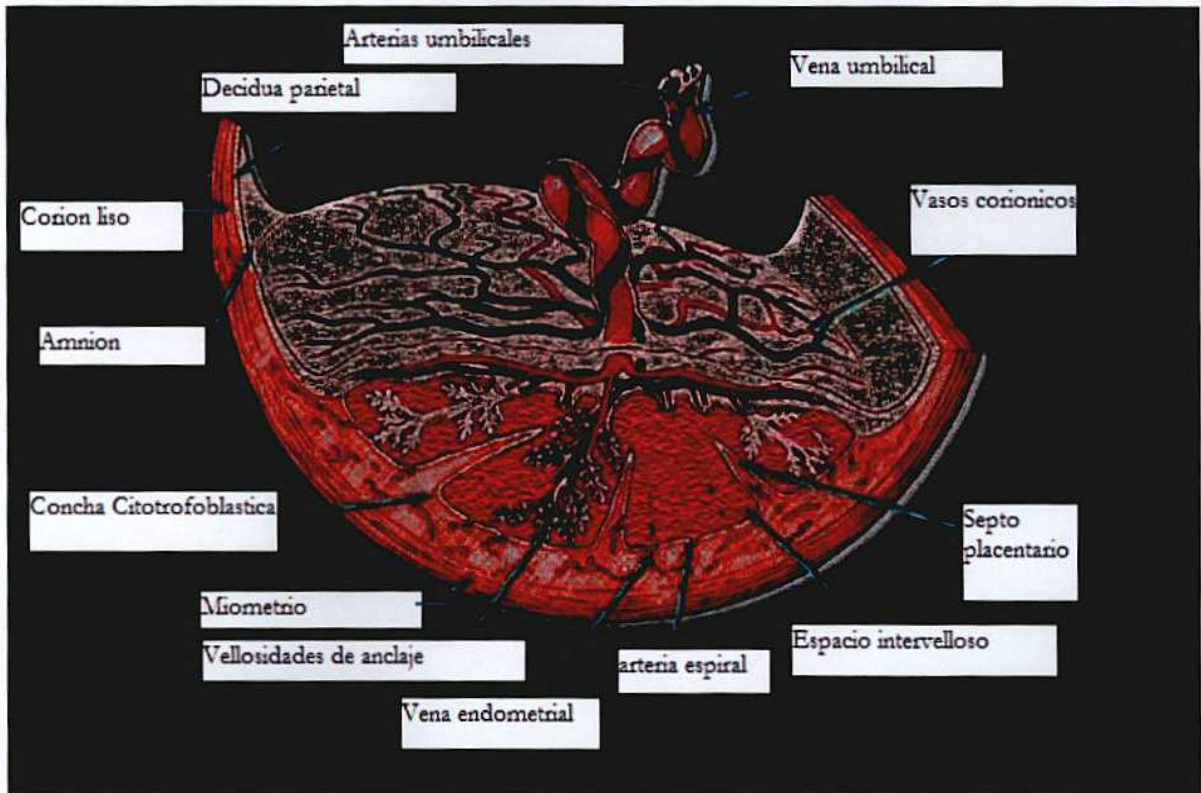
(e) Embrion de 16 dias

Adaptado y traducido de:

Pitts, G.R., Schiller, J.R., and Thompson, J. F. Lecture notes for Human Anatomy and Physiology 2020 "Pregnancy and Human Development" Austin Peaty State University Tennessee, EE. UU.

<http://www.apsu.edu/thompsonj/Anatomy%20&%20Physiology/2020/2020%20PPts/Chapter%2028%20-%20Pregnancy%20&%20Dev.ppt#14> (6 de agosto de 2006)

ANEXO 5
ANATOMIA PLACENTARIA

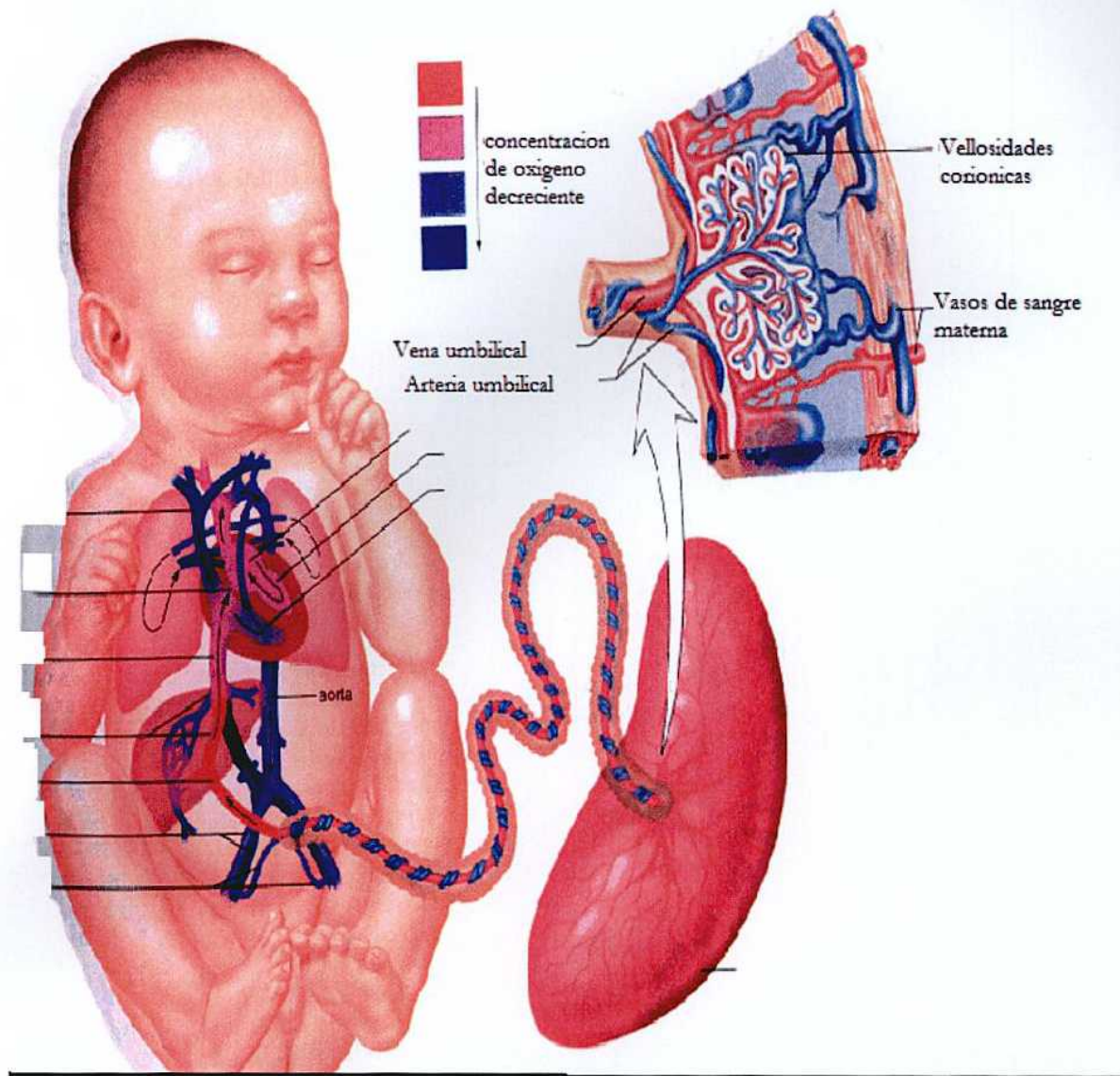


Adaptado y traducido de:

Pitts, G.R., Schiller, J.R., and Thompson, J. F. Lecture notes for Human Anatomy and Physiology 2020 "Pregnancy and Human Development" Austin Peaty State University Tennessee, EE. UU.

<http://www.apsu.edu/thompsonj/Anatomy%20&%20Physiology/2020/2020%20Exam%20Reviews/Exam%205/CH28%20Early%20Development.htm> (6 de agosto de 2006)

ANEXO 6
CIRCULACION FETOPLACENTARIA



Adaptado y traducido de:
Mader, S.S., "Inquiry into Life" 9th edition, Western Campus Resources.
<http://www.123babybirth.com/doc/MapJune1-353.htm> (6 de agosto de 2006)

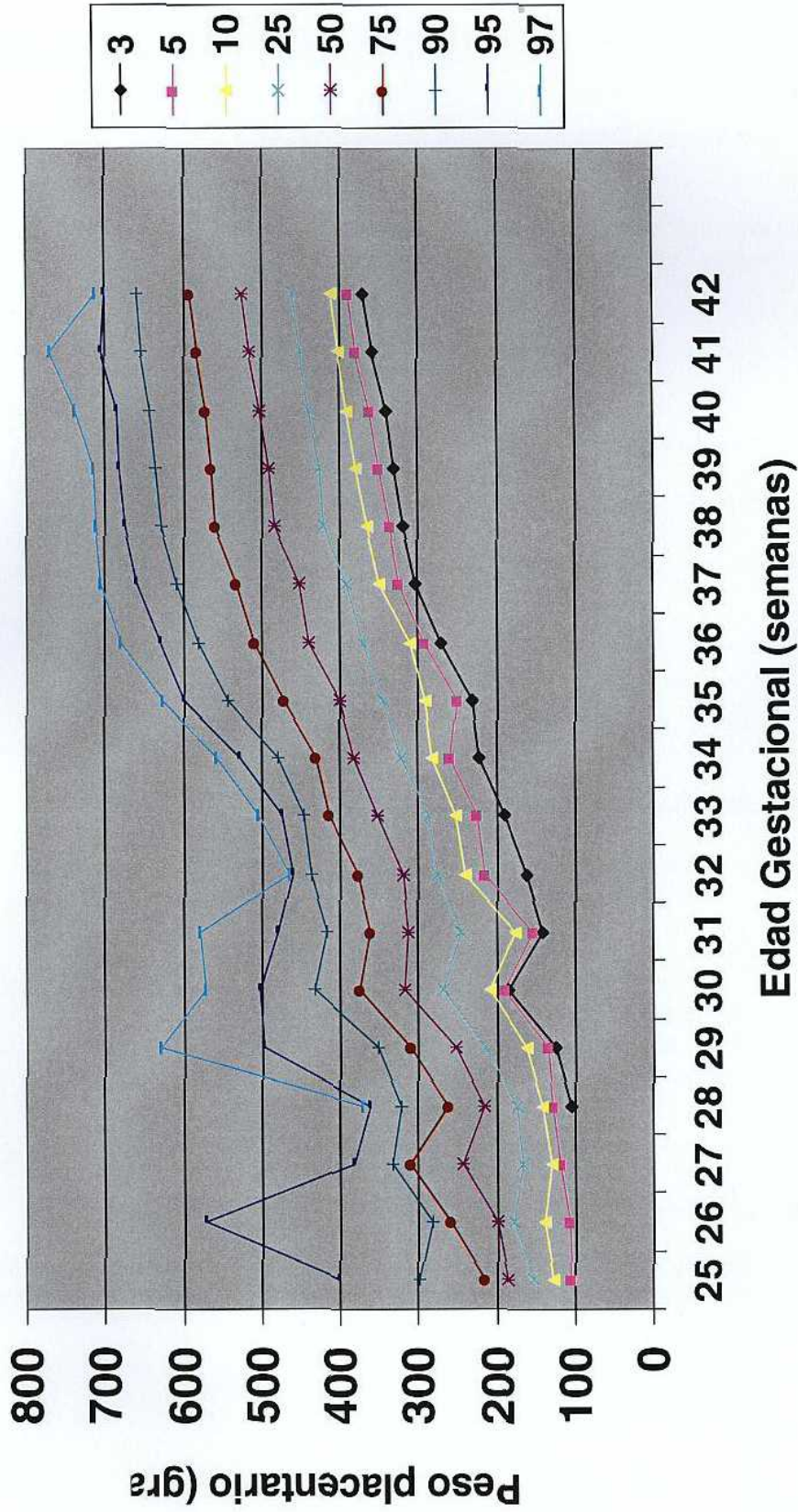
ANEXO 7
 PERCENTILES, MEDIAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR PARA PESO
 PLACENTARIOS POR EDAD GESTACIONAL

EG en sem.	PERCENTILES											
	No.	Media	DS	3	5	10	25	50	75	90	95	97
22	19	189	89		99	107	130	166	206	285	499	
23	16	190	41			127	168	188	208	262		
24	16	190	42			128	157	192	222	252		
25	26	197	70		105	128	153	184	216	299	400	
26	22	226	100		107	138	179	200	259	281	570	
27	22	240	77		119	130	166	242	310	332	381	
28	41	223	66	103	128	140	173	214	261	321	361	371
29	37	269	96	124	135	161	214	252	309	352	496	629
30	42	324	88	185	190	208	269	316	374	433	502	570
31	57	314	105	142	152	175	246	313	360	417	479	579
32	69	325	77	161	214	241	275	318	377	436	461	465
33	117	351	83	190	224	252	286	352	413	446	475	504
34	160	381	84	221	260	283	322	382	430	479	527	558
35	260	411	99	232	250	291	344	401	471	544	600	626
36	538	447	110	270	291	320	369	440	508	580	628	679
37	1103	476	107	303	324	349	390	452	531	607	660	692
38	2469	493	103	320	335	365	420	484	560	629	675	706
39	3932	500	103	330	350	379	426	490	564	635	683	713
40	4114	510	100	340	360	390	440	501	572	643	685	715
41	1982	524	100	358	379	403	452	515	583	655	705	738
42	321	532	99	370	388	412	460	525	592	658	700	771

Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004, p.314.
 tomado de :

Boyd T, Gang D, Lis G, Juozokas A, Pflueger S. Normative values for placental weights (N=15463) [Abstract]. Mod Pathol 1999; 12:1P

Representación gráfica de datos de percentiles de anexo vii.



ANEXO 9

CATEGORIAS DE LESIONES PLACENTARIAS	
Preplacentarias	
Obstrucción vascular	Aumento del número de nudos sincitiales Infartos vellosos
Disrupción vascular	Desprendimiento prematuro de placenta (arterial) Desprendimiento prematuro de placenta marginal (venoso)
Desarrollo	Sitio de implantación superficial Arteriopatía decidual
Inflamatorios	Corioamnionitis aguda (respuesta materna) Endometritis subclínica Vilitis crónica (vilitis de etiología desconocida)
Otros	Depósitos perivellosos masivos de fibrina (infartos del piso materno)
Placentarios	
Obstrucción vascular fetal	Vasculopatía fetal trombótica Endovasculitis hemorrágica
Disrupción vascular fetal	Ruptura de vaso fetal Trombosis intervellosa (hemorragia fetomaterna)
Desarrollo	Hipoplasia de vellosidades distales Inmadurez de vellosidades distales Lesiones capilares vellosos Displasia mesenquimatosa
Posplacentarios (fetales)	Necrosis vascular asociada al meconio Corioamnionitis aguda (vasculitis fetal) Aumento de glóbulos rojos nucleados Oclusión de cordón Infección congénita Hydrops fetal Anormalidad genética/cromosómica

Graus FT. et al. Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology. Washington D.C.: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2004, p. 24.

ANEXO 10
 ALTERACIONES BIOQUIMICAS HEPATICAS EN LA COLESTASIS
 HEPATICA

ACIDOS BILIARES SERICOS	10 a 100 veces
FOSFATASA ALCALINA	7 a 10 veces
5'-NUCLEOTIDASA	2 veces ↑
γ- GLUTAMILTRANSPEPTIDASA	Normal
BILIRRUBINA TOTAL	Normal a 5 mg/dl
ASPARTATO Y ALANINA AMINOTRANSFERASA	↑↑
TIEMPO DE PROTROMBINA	Normal a 2 veces ↑
COLESTEROL	2 a 4 veces ↑
TRIGLICERIDOS	Normal a 2 veces ↑

Burrow GN. y Duffy TP. Complicaciones Médicas Durante El Embarazo. 5ª edición.
 Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001, p. 296.

ANEXO 11

TABLA DE VALORES HEMATOLOGICOS NORMALES

	NO GESTANTE	GESTANTE
HEMOGLOBINA gramos por decilitro	12.5 - 14	11.5 - 12.5
HEMATOCRITO %	37 - 47	33 - 38
GLOBULOS ROJOS millones por mm cúbico	4.4 - 5.4	3.8 - 4.4
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO Micromilímetros cúbicos	80 - 100	70 - 90
HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA Picogramos por cel.	27 - 34	23 - 31
RETICULOCITOS %	0.5 - 1.0	1.0 - 2.0
HIERRO SERICO microgramos por decilitro	50 - 110	40 - 100
CAPACIDAD DE FIJACION DE HIERRO microgramos por decilitro	250 - 300	280 - 400
FERRITINA SERICA microgramos por litro	75 - 100	55 - 70
SATURACION DE TRANSFERRINA %	25 - 35	15 - 30
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION milímetros por hora	0 - 15	40 - 50
FOLATO SERICO nanogramos por mililitro	6.5 - 19.6	5 - 10

Usandizaga Beguistrain J.A. Fuente Perez P. Tratado de Obstetricia y Ginecología: Volumen I Obstetricia. 1ª edición. Madrid: Mc-Graw-Hill Interamericana; 1997, p. 429.

ANEXO 12

TABLA DE NIVELES SERICOS NORMALES EN EL EMBARAZO

	GESTANTE	NO GESTANTE
Hemoglobina	11.5 g/100 ml en el segundo trimestre 12 g/100 ml en el primer y tercer trimestre	12 - 16 mg/100 ml
Hematocrito	Ligera disminución	36 - 45 %
Reticulocitos	Ligero aumento	0.5 - 1.5%
Leucocitos	5,000 - 15,000 por mm ³	4,000 - 10,000 por mm ³
Amilasa sérica	Variable: aumentada o normal	20 - 30 UI/L
Fosfatasa alcalina	Aumentos de 2400 - 18,900 UI/L	12 - 63 UI/L
Colesterol	Aumento de 30-40% sobre el normal estándar	150 - 20 mg/100 ml
ASAT o TOG	No varía en el embarazo normal	8 - 33 U/L
ALAT o TGP	No varía en el embarazo normal	4 - 36 U/L
Gamma glutamiltransferasa	No varía en el embarazo normal	5 - 40 U/L
Bilirrubina Directa	No varía en el embarazo normal	< 0.3 mg/100 ml
Bilirrubina indirecta	No varía en el embarazo normal	0.1 - 1.0 mg/100 ml
Bilirrubina total	No varía en el embarazo normal	0.1 - 1.2 mg/ 100 ml

Alfaro Rodríguez HJ. Cejudo Carranza E. Fiorelli Rodríguez S. Complicaciones Médicas en el Embarazo. 2ª edición. México DF.: McGraw-Hill Interamericana; 2004, p 41, 51 y 53.

ANEXO 13

TABLA DE INDICE DE LÍQUIDO AMNIOTICO SEGÚN EDAD GESTACIONAL
en milímetros

SEMANA	2.5%	97.5%
16	73	201
17	33	211
18	80	220
19	83	225
20	86	230
21	88	233
22	89	235
23	90	237
24	90	238
25	89	240
26	89	242
27	85	245
28	86	259
29	84	254
30	82	258
31	79	263
32	77	269
33	74	274
34	72	278
35	70	279
36	68	279
37	66	275
38	65	269
39	64	255
40	63	240
41	63	216
42	63	192

Schwarcz RL. Fescina RH. Duverges CA. Obstetricia. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2005, p. 238 tomado de : Moore, TR, Cayle JE, "The amniotic fluid index in normal human pregnancy" Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1168.

ANEXO 14

TABLA DEL DECIMO PERCENTIL DE PESO AL NACER PARA LA EDAD GESTACIONAL POR GENERO

EDAD GESTACIONAL Por semanas	MASCULINO	FEMENINO
20	270	256
21	328	310
22	388	368
23	446	426
24	504	480
25	570	535
26	644	592
27	728	662
28	828	760
29	956	889
30	1117	1047
31	1308	1234
32	1521	1447
33	1751	1675
34	1985	1901
35	2205	2109
36	2407	2300
37	2596	2484
38	2769	2657
39	2908	2796
40	2986	2872
41	3007	2891
42	2998	2884
43	2977	2868
44	2963	2853

Creasy RK, Resnik R, Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 5th Edition. Philadelphia: Saunders; 2004, p. 496. tomado de : Alexander, GR., Himes, JH., Kaufam, RB., et al. "A United States national referente for fetal growth." Obstet Gynecol 87: 167, 1996.

ANEXO 15
 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

ANEXO 15.1
 HOJA DE REGISTRO DE RECOLECCIÓN DE PLACENTAS

LÍQUIDO AMNIOTICO CON MECONIO		LÍQUIDO AMNIOTICO CLARO	
#	REGISTRO / FECHA DE RECOLECCION	#	REGISTRO / FECHA DE RECOLECCION
1		1	
2		2	
3		3	
4		4	
5		5	
6		6	
7		7	
8		8	
9		9	
10		10	
11		11	
12		12	
13		13	
14		14	
15		15	
16		16	
17		17	
18		18	
19		19	
20		20	
21		21	
22		22	
23		23	
24		24	
25		25	
26		26	
27		27	
28		28	
29		29	
30		30	
31		31	
32		32	
33		33	
34		34	
35		35	
36		36	
37		37	
38		38	
39		39	
40		40	

ANEXO 15.2

HOJA DE PROGRAMACION PARA RECOLECCION DE PLACENTAS

RECOLECCION PROYECTADA								RECOLECCION REAL							
D	L	M	M	J	V	S	TOTAL	D	L	M	M	J	V	S	TOTAL
ABRIL								ABRIL							
						1								1	
2	3	4	5	6	7	8	3	2	3	4	5	6	7	8	
9	10	11	12	13	14	15		9	10	11	12	13	14	15	
16	17	18	19	20	21	22	4	16	17	18	19	20	21	22	
23	24	25	26	27	28	29	3	23	24	25	26	27	28	29	
10															
MAYO								MAYO							
30	1	2	3	4	5	6	3	30	1	2	3	4	5	6	
7	8	9	10	11	12	13	3	7	8	9	10	11	12	13	
14	15	16	17	18	19	20	4	14	15	16	17	18	19	20	
21	22	23	24	25	26	27	2	21	22	23	24	25	26	27	
28	29	30	31				3	28	29	30	31				
15															
JUNIO								JUNIO							
				1	2	3						1	2	3	
4	5	6	7	8	9	10	3	4	5	6	7	8	9	10	
11	12	13	14	15	16	17	4	11	12	13	14	15	16	17	
18	19	20	21	22	23	24	3	18	19	20	21	22	23	24	
25	26	27	28	29	30			25	26	27	28	29	30		
10															
JULIO								JULIO							
						1								1	
2	3	4	5	6	7	8		2	3	4	5	6	7	8	
9	10	11	12	13	14	15		9	10	11	12	13	14	15	
16	17	18	19	20	21	22	4	16	17	18	19	20	21	22	
23	24	25	26	27	28	29	4	23	24	25	26	27	28	29	
30	31						1	30	31						
9															
AGOSTO								AGOSTO							
		1	2	3	4	5				1	2	3	4	5	
6	7	8	9	10	11	12	3	6	7	8	9	10	11	12	
13	14	15	16	17	18	19	4	13	14	15	16	17	18	19	
20	21	22	23	24	25	26	3	20	21	22	23	24	25	26	
27	28	29	30	31			4	27	28	29	30	31			
14															
SEPTIEMBRE								SEPTIEMBRE							
				1	2							1	2		
3	4	5	6	7	8	9	3	3	4	5	6	7	8	9	
10	11	12	13	14	15	16	4	10	11	12	13	14	15	16	
17	18	19	20	21	22	23	3	17	18	19	20	21	22	23	
24	25	26	27	28	29	30	4	24	25	26	27	28	29	30	
14															
OCTUBRE								OCTUBRE							
1	2	3	4	5	6	7	4	1	2	3	4	5	6	7	
8	9	10	11	12	13	14	4	8	9	10	11	12	13	14	
15	16	17	18	19	20	21		15	16	17	18	19	20	21	
22	23	24	25	26	27	28		22	23	24	25	26	27	28	
29	30	31						29	30	31					
8															

ANEXO 15.3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA REVISIÓN DE EXPEDIENTE

Número de Expediente:

Número Correlativo de Placenta:

Calidad de Líquido Amniótico:

Edad Materna:

Fórmula Obstétrica: G P P A V

Edad Gestacional por Amenorrea:

Edad Gestacional por Ultrasonografía; (si la hay)

Trimestre en que se realiza ultrasonografía:

Peso Fetal:

Peso Placentario:

Percentil de peso:

Duración del primer período:

Duración del segundo período:

Corioamnionitis:

1. fiebre materna >37.8 grados centígrado
2. leucocitosis (>11,000 glóbulos blancos)
3. calidad de líquido amniótico
4. taquicardia materna
5. taquicardia fetal

Diagnóstico de oligohidramnios por ultrasonografía:

Edad gestacional al diagnóstico:

Hemoglobina materna al ingreso:

Ht:

Eritrocitos:

Asma materno:

Hipertensión Arterial Crónica:

Preeclampsia:

PA:

proteinuria:

Eclampsia:

PA:

proteinuria:

Diabetes Mellitus Tipo 1:

Diabetes Mellitus Tipo 2:

Diabetes Gestacional:

Esquema de corticosteroides durante la gestación:

Nombre de corticoesteroide:

Edad gestacional de inicio:

Edad gestacional de finalización:

Uso de misoprostol durante la gestación:

Dosis:

Frecuencia de administración:

Uso de oxitocina durante la gestación:

Dosis:

Duración de administración:

Colestasis Hepática o Pruritos Gravidarum:

Prurito severo en segundo o tercer trimestre:

Ictericia:

TGO:

T₀GP:

Bilirrubina Total:

ANEXO 16
PERMISO DE AUTORIDADES HOSPITALARIAS

Santa Tecla, 6 de febrero de 2006

Dra. Margarita de Fuente
Directora Hospital Nacional San Rafael
Presente

Estimada Dra. Fuente,

Reciba un cordial saludo. Por este medio me dirijo a usted con el propósito de solicitar autorización para realizar un estudio de investigación que servirá como mi tesis para optar por el título de doctorado en medicina de la Escuela de Medicina Dr. Luis Edmundo Vásquez, Universidad Dr. José Matías Delgado.

El nombre del estudio es "Meconio intraparto. Factores asociados y anatomía patológica placentaria." Consiste de un estudio de casos y controles de partos de término, en el cuál, sin conocer la historia de las pacientes, se elijan pacientes con líquido amniótico con presencia de meconio y otras con líquido amniótico claro, para realizar un estudio histopatológico de placentas en busca de evidencia de insuficiencia útero-placentario. Posteriormente se realizará una revisión retrospectiva de los expedientes en busca de factores asociados a la emisión de meconio.

El estudio histopatológico lo realizará el Dr. José Nicolás Astacio Soria, Jefe del Departamento de Patología de la Escuela de Medicina Dr. Luis Edmundo Vásquez, quien ha ofrecido sus servicios en colaboración a la investigación, y el asesor, quien ha sido ratificado por el comité de tesis, es el Dr. Jaime Armando Dehais, Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la misma facultad.

Por la metodología del trabajo de investigación le solicito permiso de realizar la revisión de expedientes en la sección de archivo del hospital y de hacer recolección de placentas frescas de la sala de partos. Me parece indispensable hacer mani fiesto que la anonimidad de las pacientes será respetada y se tomarán medidas de bioseguridad para la manipulación de los desechos biológicos. La investigación que propongo será, no solo de utilidad para mi, como trabajo de tesis, sino que los resultados serán de utilidad para su centro asistencial al conocer el valor clínico del líquido amniótico con presencia de meconio en la paciente intraparto y las condiciones asociadas a la insuficiencia placentaria comprobada, permitiendo ambas hacer más específicas las normas de atención de este centro asistencial.

Esperando su pronta respuesta. Atentamente,



Erika Pamela May Aguirre
Candidato Doctorado en Medicina

cc: Dr. Rafael Laríos, Jefe Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Nacional San Rafael

