



Por un niño sano  
en un mundo mejor

## **3° Congreso Argentino de Neonatología**

**9° Jornadas Interdisciplinarias de Seguimiento del Recién Nacido de Alto Riesgo**

**3° Jornada Nacional de Perinatología**

**3° Jornadas Argentinas de Enfermería Neonatal**

# **Neuroprotección fetal**

## **¿Cómo protegemos el cerebro del feto?**

**Lucas Otaño**

Servicio de Obstetricia

Unidad de Medicina Fetal

Hospital Italiano de Buenos Aires

[www.hospitalitaliano.org.ar/obstetricia](http://www.hospitalitaliano.org.ar/obstetricia)



**HOSPITAL  
ITALIANO**  
de Buenos Aires



Por un niño sano  
en un mundo mejor

## **3° Congreso Argentino de Neonatología**

**9° Jornadas Interdisciplinarias de Seguimiento del Recién Nacido de Alto Riesgo**

**3° Jornada Nacional de Perinatología**

**3° Jornadas Argentinas de Enfermería Neonatal**

# **Neuroprotección fetal**

## **¿Cómo protegemos el cerebro del feto?**

Con colaboración de:

**María Eugenia Carducci**

**Marcela Minniti**

Servicio de Obstetricia  
Unidad de Medicina Fetal



**HOSPITAL  
ITALIANO**  
de Buenos Aires

# Neuroprotección con Sulfato de Magnesio

Arch Argent Pediatr 2015;113(4):345-351

## **Actualización sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector en el parto prematuro**

*Update on the use of magnesium sulphate for fetal neuroprotection in preterm birth*

*Dr. César Hernán Meller<sup>a</sup>, Dr. Gustavo Izbizky<sup>a</sup> y Dr. Lucas Otaño<sup>a</sup>*

# Neuroprotección con Sulfato de Magnesio

El impacto de la estrategia de neuroprotección con sulfato de magnesio dependerá de la adherencia y cumplimiento de esta intervención por parte del equipo de atención perinatal a nivel hospitalario, que incluye obstetras, neonatólogos, obstétricas y enfermeras, en forma similar a lo que ha ocurrido con la administración de corticoides a la madre.

# Neuroprotección con Sulfato de Magnesio

Actualmente, todo neonatólogo que va a recibir a un recién nacido prematuro menor de 32 semanas confirma que la madre haya recibido los corticoides. De la misma forma, su compromiso con la neuroprotección redundará en una mayor tasa de aplicación de la intervención. ■

# Neuroprotección antenatal e intraparto

[Overview of Reviews Protocol]

## **Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews**

Emily Shepherd<sup>1</sup>, Philippa Middleton<sup>1,2</sup>, Maria Makrides<sup>2</sup>, Sarah J McIntyre<sup>3</sup>, Nadia Badawi<sup>4</sup>, Caroline A Crowther<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>ARCH: Australian Research Centre for Health of Women and Babies, Robinson Research Institute, Discipline of Obstetrics and Gynaecology, The University of Adelaide, Adelaide, Australia. <sup>2</sup>Healthy Mothers, Babies and Children, South Australian Health and Medical Research Institute, Adelaide, Australia. <sup>3</sup>Cerebral Palsy Alliance, The University of Sydney, Sydney, Australia. <sup>4</sup>Grace Centre for Newborn Care, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia. <sup>5</sup>Liggins Institute, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

Contact address: Emily Shepherd, ARCH: Australian Research Centre for Health of Women and Babies, Robinson Research Institute, Discipline of Obstetrics and Gynaecology, The University of Adelaide, Adelaide, South Australia, 5006, Australia. [emily.shepherd@adelaide.edu.au](mailto:emily.shepherd@adelaide.edu.au)

**Editorial group:** Cochrane Pregnancy and Childbirth Group.

**Publication status and date:** Edited (no change to conclusions), published in Issue 2, 2016.

# Parálisis cerebral

- Es discapacidad física más frecuente en la infancia
- 2,1 por cada 1000 RN.
- Estable en las últimas décadas. Australia y Europa!
- 94 % la injuria cerebral es perinatal
  - 40 % es asociada a prematurez
  - 50 a 60 % la injuria es en embarazos de término
- 6 % post-neonatal (28 días a 2 – 5 años)

# Parálisis cerebral

- Es una condición heterogénea
  - Con múltiples causas
  - Con múltiples formas clínicas
  - Múltiples patrones de neuropatología en las imágenes cerebrales
  - Múltiples patologías del desarrollo asociadas:
    - Discapacidad intelectual
    - Autismo
    - Epilepsia
    - Deterioro visual
    - Múltiples mutaciones genéticas
- MacLennan et al. *Am J Obstet Gynecol* 2015



# Parálisis cerebral

La causa de la injuria cerebral es compleja y multifactorial:

- Hipoxia-isquemia
- Hemorragia
- Infección
- Malformación
- Alteraciones metabólicas

# Parálisis cerebral

- Evidencias revelan que el 70 a 80 % de PC se asocian a factores prenatales.
- Asfixia en el parto juega un rol relativamente menor
- Hasta 14 % serían causadas por una anomalía génica
- Hasta 31 % por CNV clínicamente relevantes

# Parálisis cerebral

- Factores preconcepcionales
- Factores en embarazo precoz
- Factores durante el embarazo
- Factores alrededor del parto y período neonatal

# Parálisis cerebral

Factores preconceptionales:

- Edad materna precoz y avanzada
- Paridad
- Intervalos intergenésicos
- Historia de muerte fetal o neonatal, abortos, prematuridad.
- Historia de PC, o anomalías genéticas
- Enfermedades maternas (RM, epilepsia)

# Parálisis cerebral

Factores en embarazo precoz:

- Embarazo múltiple
- Malformaciones
- Infecciones (TORCH)

# Parálisis cerebral

Factores durante el embarazo:

- Enfermedades maternas (tiroides)
- Complicaciones del embarazo (HTA, Preeclampsia, DPNI, placenta previa)
- Inflamación/infección intrauterina, corioamnionitis
- RCIU
- Otros precursores de parto pretérmino

# Parálisis cerebral

Factores alrededor del parto y período neonatal:

- Eventos hipóxicos agudos intraparto
- ACV
- Convulsiones
- Hipoglucemia
- Ictericia
- Infección
- Errores congénitos de metabolismo
- Anomalías congénitas

# Factores asociados a parálisis cerebral

- Infección materna durante el embarazo (OR 1,55; 95% IC 1,26-1,91)
- Bajo Peso para la Edad Gestacional (OR 11,75; 95% IC 6,25-22,08)
- Prematurez < 32 semanas (OR 59,2; 95% IC 28,87-121,38)
- Embarazo múltiple (OR 6,62; 95% IC 4,00-10,95)
- Tabaquismo (OR 1,37; 95% IC 1,02-1,85) y drogas ilícitas (OR 2,22; 95% IC 1,14-4,30)
- Familiar con PC (OR 1,61; 95% IC 1,12-2,32)
- Presentación podálica (OR 2,48; 95% IC 1,76-3,49)
- Sangrado durante el embarazo (OR 2,04; 95% IC 1,61-2,58)
- Sexo masculino (OR 1,68; 95% IC 1,38-2,06)
- Aborto recurrente (OR 2,30; 95% IC 1,38-3,82)

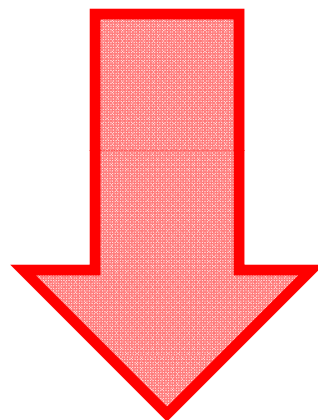


# Factores asociados a parálisis cerebral

- Infección materna durante el embarazo (OR 1,55; 95% IC 1,26-1,91)
- **Bajo Peso para la Edad Gestacional** (OR 11,75; 95% IC 6,25-22,08)
- **Prematurez < 32 semanas** (OR 59,2; 95% IC 28,87-121,38)
- **Embarazo múltiple** (OR 6,62; 95% IC 4,00-10,95)
- Tabaquismo (OR 1,37; 95% IC 1,02-1,85) y drogas ilícitas (OR 2,22; 95% IC 1,14-4,30)
- Familiar (OR 2,32)
- Pres (OR 1,9)
- Sangra (OR 2,58)
- Sexo masculino (OR 1,95; 95% IC 1,38-2,06)
- Aborto recurrente (OR 2,30; 95% IC 1,38-3,82)

¿Qué intervenciones disponemos para modificar estos factores de riesgo?

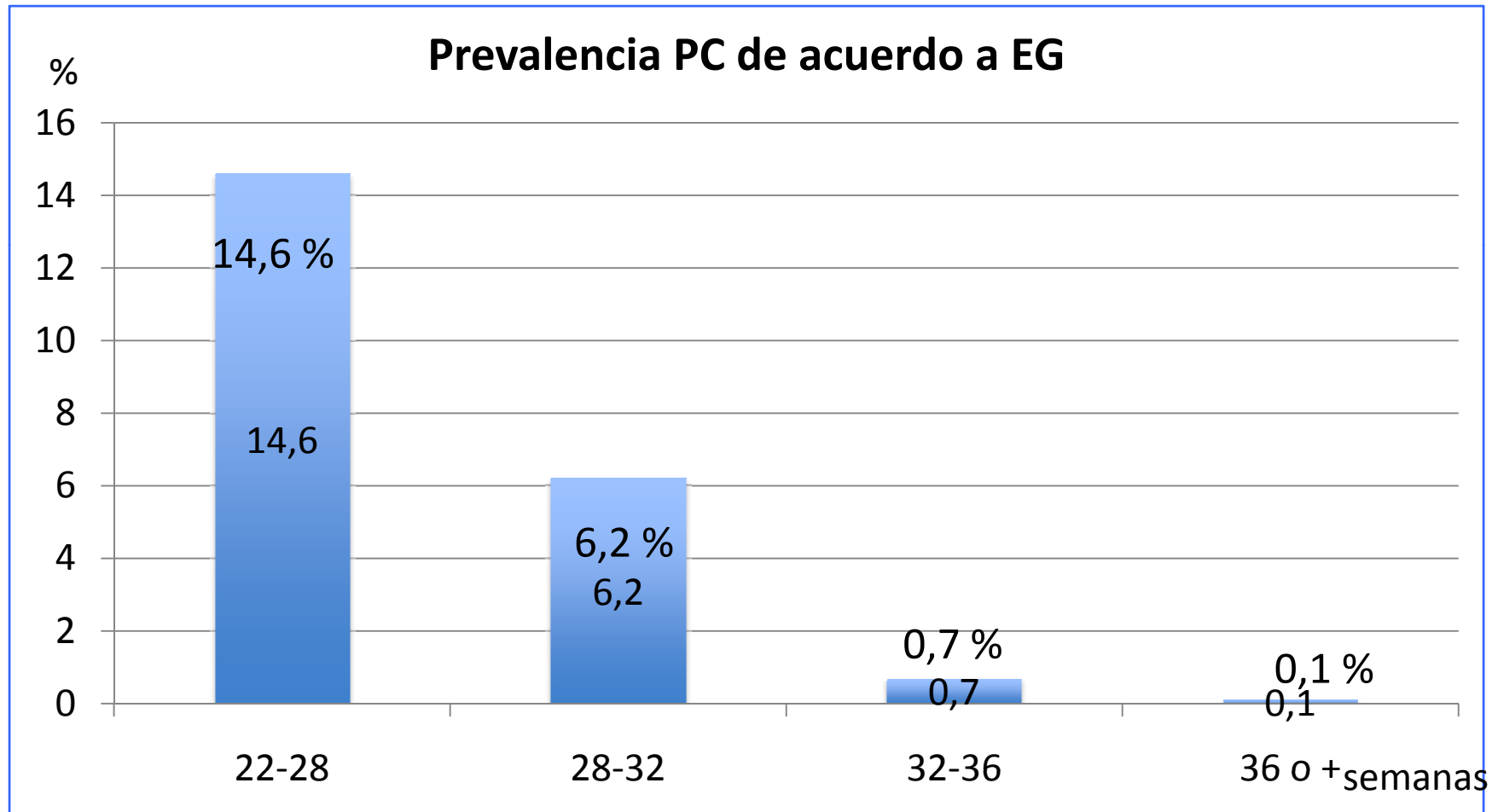
# Factores de riesgo para parálisis cerebral



**Prematurez**

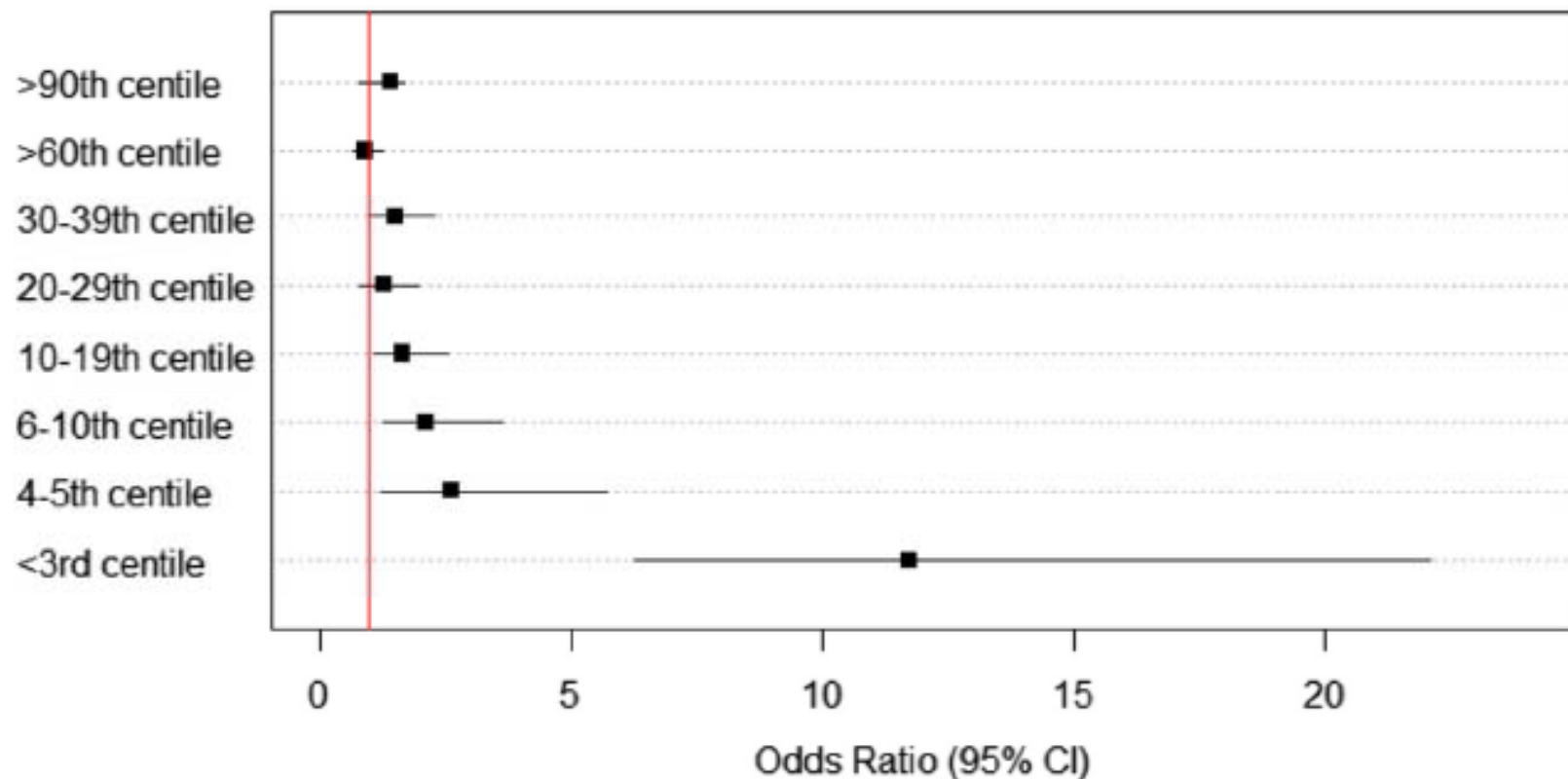
**Bajo Peso**

# Parálisis cerebral y prematurez



# Parálisis cerebral y RCIU

## Cerebral palsy risk increases with severity of fetal growth restriction



Customized birthweight centile and cerebral palsy (CP).<sup>27</sup>

CI, confidence interval.

MacLennan. *Cerebral palsies: new insights and causes. Am J Obstet Gynecol* 2015.

# Prematurez

- **Espontánea: 70 %**

- Trabajo de parto prematuro
- RPM pretérmino

- Historia de PP esp, RPM-PT
- Cuello corto

- **Iatrogénica o indicada: 30 %**

- Trastornos hipertensivos del embarazo
- RCIU

- Preeclampsia/RCIU

- Placenta previa, desprendimiento de placenta
- Enfermedades maternas

# Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review)

Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA

## **Progesterone versus placebo for women with a past history of spontaneous preterm birth**

Reducción de mortalidad perinatal RR 0.50 (IC 95% 0.33-0.75)

Reducción de parto pretérmino <34 semanas RR 0.31 (IC 95% 0.14-0.69)

Reducción de parto pretérmino <37 semanas RR 0.55 (IC 95% 0.42-0.74)

# Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review)

Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA

## **Progesterone versus placebo for women with a short cervix identified on ultrasound**

Reducción de parto pretérmino <34 semanas

RR 0.64 (IC 95% 0.45-0.90)

Reducción de parto pretérmino <28 semanas

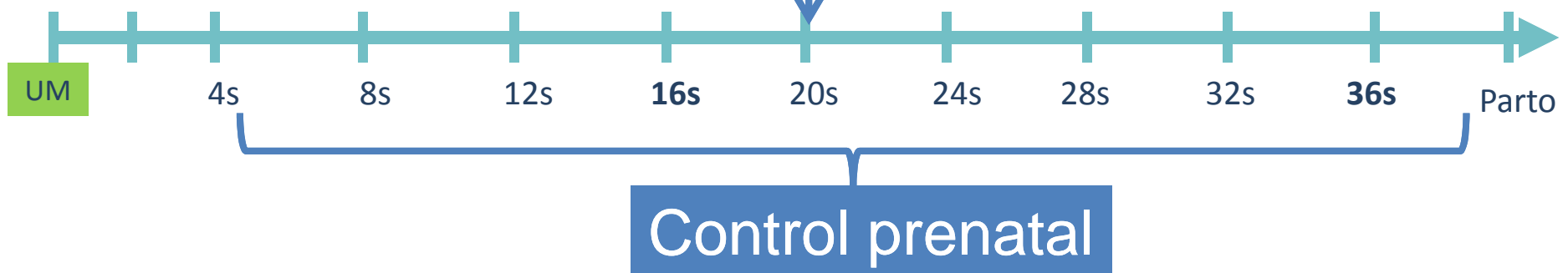
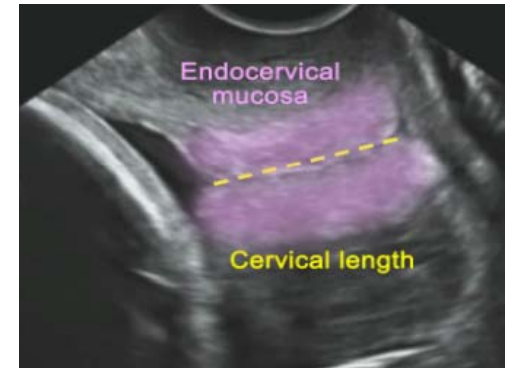
RR 0.59 (IC 95% 0.37-0.93)

## **Progesterone versus placebo for women with a multiple pregnancy**

No mostró beneficios

# Intervenciones obstétricas

¿Ecografía 18-22 sem?  
¿Medición de longitud cervical?  
¿Evaluación de arterias uterinas?



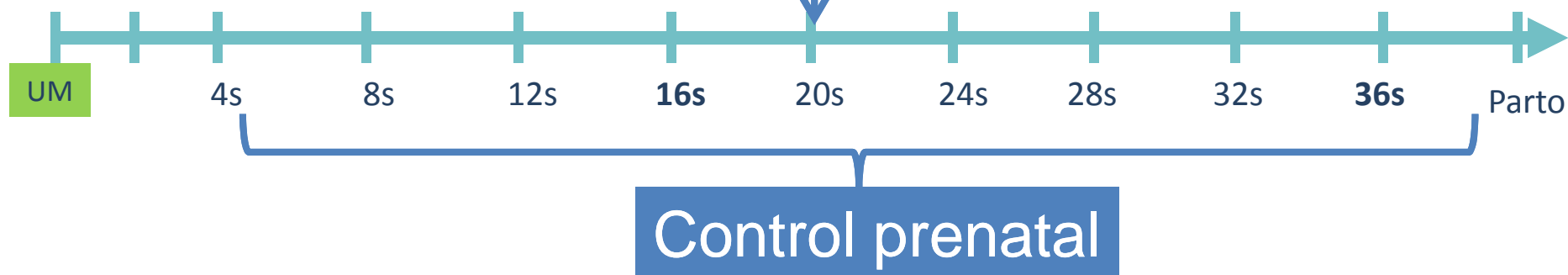


# Intervenciones obstétricas

## Screening

- Crecimiento
- Anomalías fetales
- Cardiopatías
- **Prematurez**
- Preeclampsia sev

¿Ecografía 18-22 sem?  
¿Medición de longitud cervical?  
¿Evaluación de arterias  
uterinas?



# Intervenciones obstétricas: progesterona en cuello corto

Intervención	Previene	RR (IC 95%)	NNT
Sulfato de Mg	Eclampsia	0,41 (0,29-0,58)	100
Aspirina	Preeclampsia	0,83 (0,77-0,89)	72
Sulfato de Mg	Parálisis cerebral	0,69 (0,55-0,84)	62
Corticoides prenatales	SDR	0,66 (0,59-0,73)	11
	Muerte neonatal	0,69 (0,58-0,81)	22

# Intervenciones obstétricas: progesterona en cuello corto

Intervención	Previene	RR (IC 95%)	NNT
Sulfato de Mg	Eclampsia	0,41 (0,29-0,58)	100
Aspirina	Preeclampsia	0,83 (0,77-0,89)	72
Sulfato de Mg	Parálisis cerebral	0,69 (0,55-0,84)	62
Corticoides prenatales	SDR	0,66 (0,59-0,73)	11
	Muerte neonatal	0,69 (0,58-0,81)	22
<b>Progesterona vaginal en cuello corto</b>	<b>Parto prematuro (&lt; 33 sem)</b>	<b>0,55 (0,33-0,92)</b>	<b>14</b>
	<b>SDR</b>	<b>0,39 (0,17-0,92)</b>	<b>22</b>

# Intervenciones: AAS

## Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy

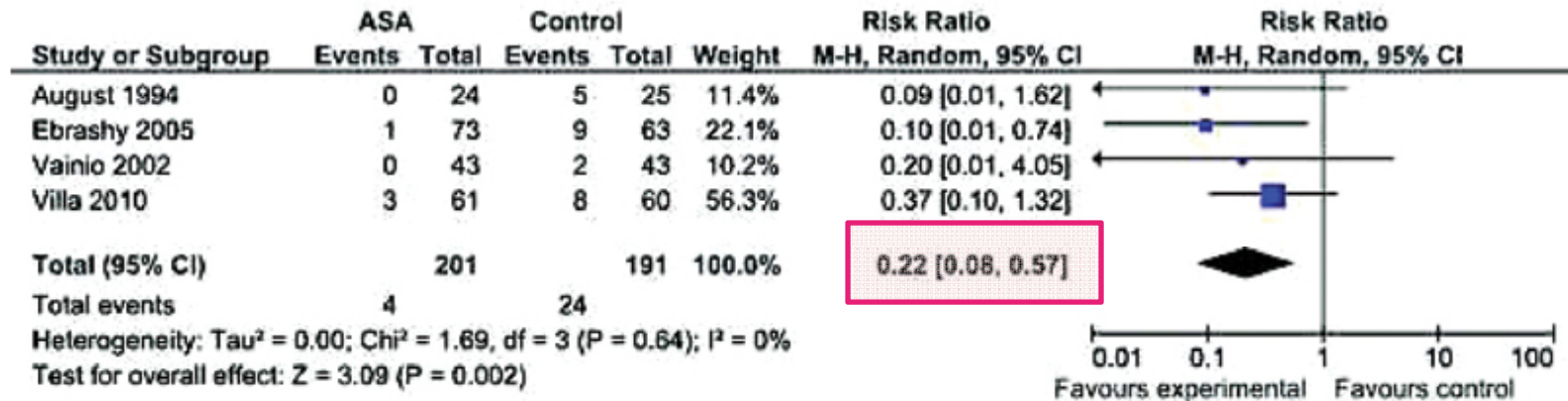
*A Meta-Analysis*

*Emmanuel Bujold, MD, MSc, Stéphanie Roberge, MSc, Yves Lacasse, MD, MSc, Marc Bureau, MD, François Audibert, MD, MSc, Sylvie Marcoux, MD, PhD, Jean-Claude Forest, MD, PhD, and Yves Giguère, MD, PhD*

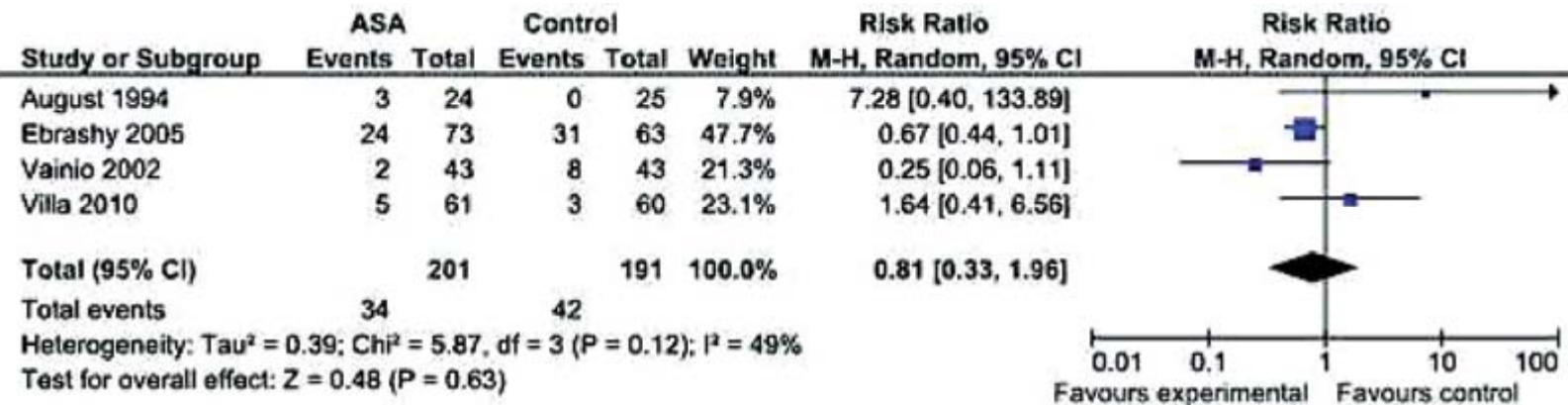
11348 mujeres con **alto riesgo** de desarrollar preeclampsia

# Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Severe and Mild Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis

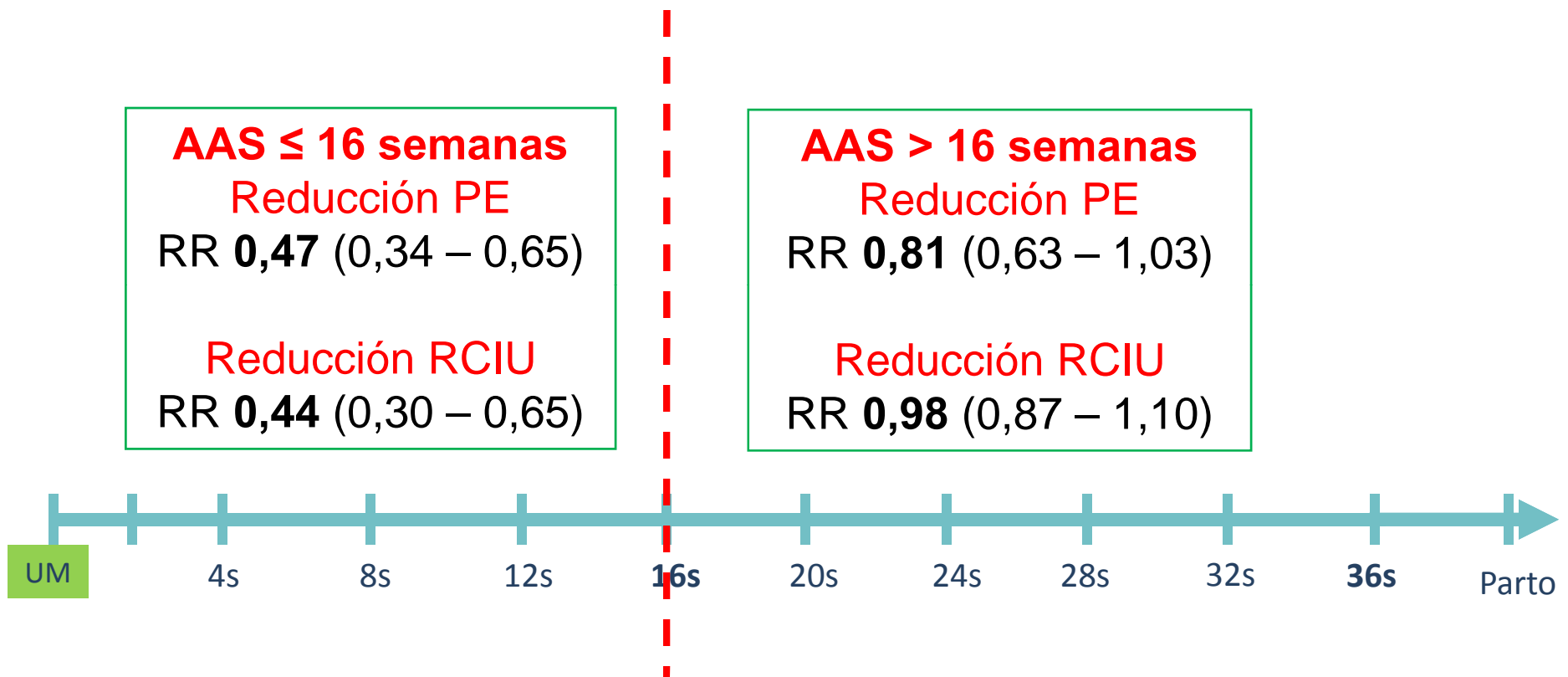
SEVERA



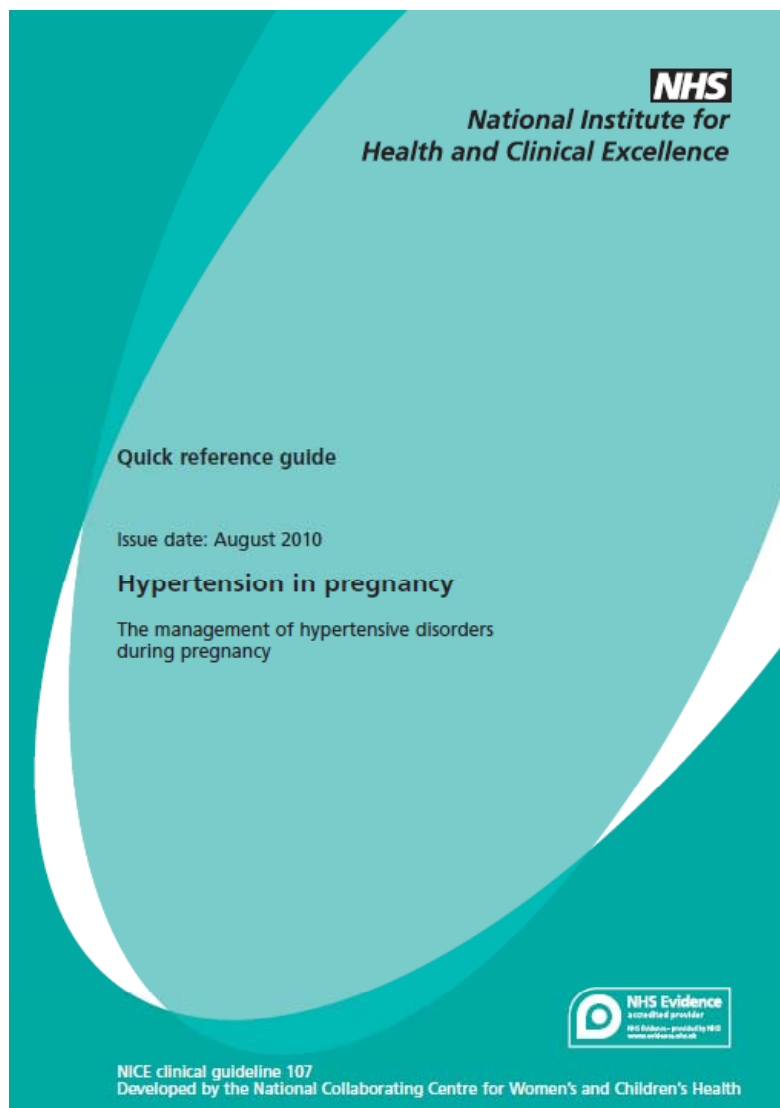
LEVE



# Intervenciones: AAS



# Intervenciones: AAS en prevención PE y RCIU



If at least two moderate risk factors or at least one high risk factor for pre-eclampsia

## Risk factors for pre-eclampsia

### Moderate

- First pregnancy
- Age  $\geq$  40 years
- Pregnancy interval  $>$  10 years
- BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> at first visit
- Family history of pre-eclampsia
- Multiple pregnancy

### High

- Hypertensive disease during previous pregnancy
- Chronic kidney disease
- Autoimmune disease such as systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome
- Type 1 or type 2 diabetes
- Chronic hypertension

Advise woman to take aspirin\*  
75 mg/day from 12 weeks until birth.

If fetal activity abnormal, carry out  
cardiotocography.

# AAS en pacientes en riesgo de preeclampsia

## Factores de riesgo para preeclampsia

### Riesgo moderado PE

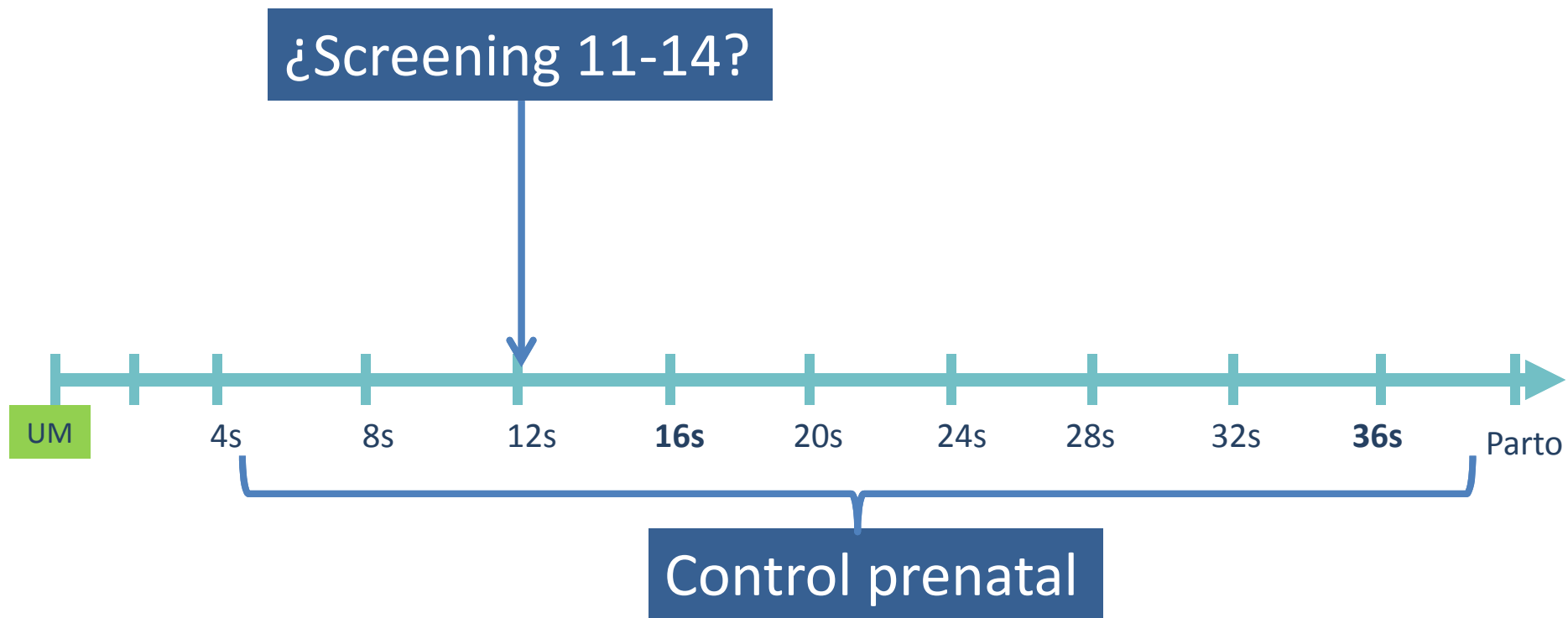
- 1er embarazo
- > 40 años
- Intervalo intergenésico > 10 años
- IMC > 35 en 1ra visita
- Historia familiar de PE
- Embarazo múltiple

### Riesgo alto

- HTA en embarazo previo
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad autoinmune: LES, SAF
- DBT tipo 1 o 2
- HTA crónica



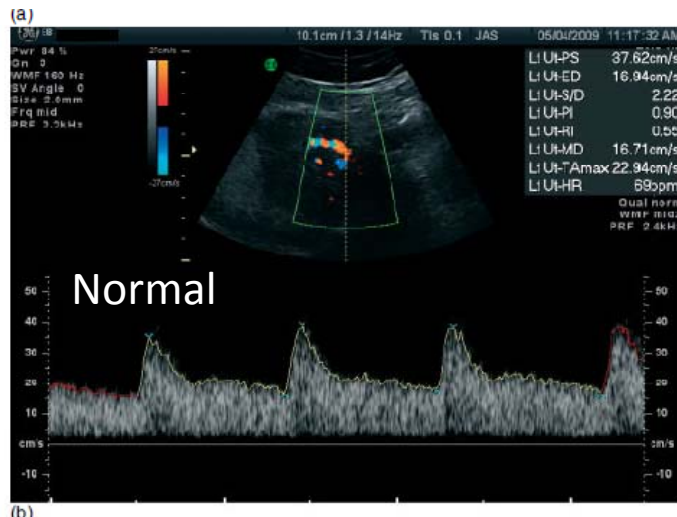
# Intervenciones obstétricas



# Tamizaje de preeclampsia a 11-14 sem

- Anamnesis
- Características maternas
- TA media
- Doppler de arterias uterinas

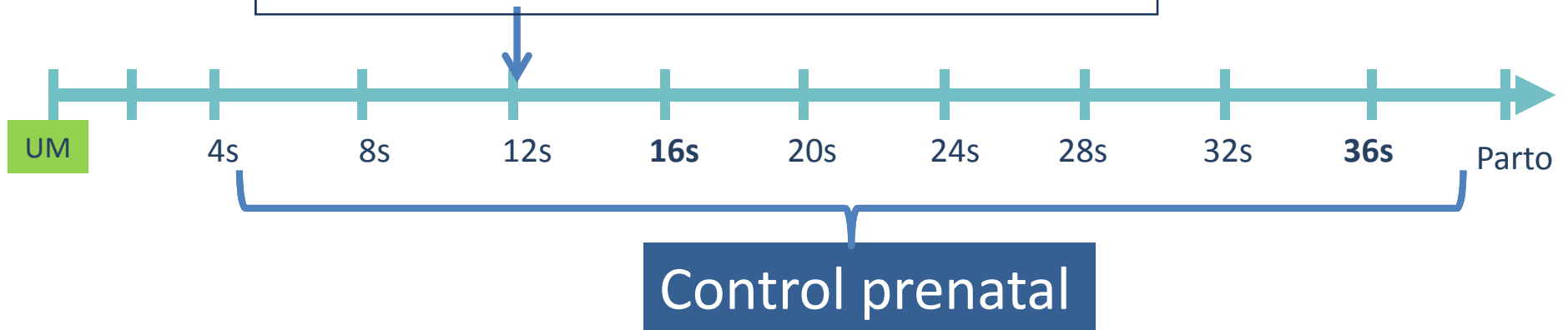
Detecta 80 a 90 % de embarazos que desarrollarán PE severa (<34 sem)



# Intervenciones obstétricas

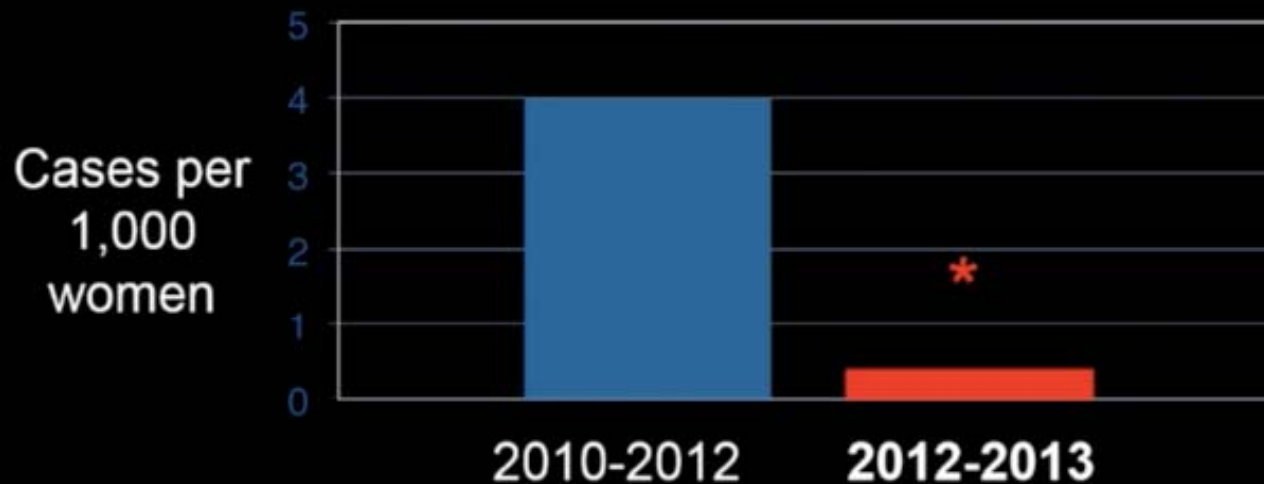
Screening	TD (%)	TFP(%)
Aneuploidías	90-95	3
Malformaciones*	100	
Espina bífida	¿80?	
Cardiopatías >	75%	5-10
Preeclampsia sev	90	10

- \* Malformaciones:
- Acrania
  - Holoprosencefalia
  - Gastrosquisis
  - Onfalocele
  - Megavejiga
  - Body salk anomaly



# ¿Screening de PE 12 semanas?

First-trimester screening for early-onset PE  
+  
Aspirin 150 mg in high-risk women (10%)



# Intervenciones médicas/farmacológicas

## Prevención de Preeclampsia

**AAS  $\leq$  16 semanas**  
**Reducción PE**  
**RR 0,47 (0,34 – 0,65)**

**Suplementación con Calcio  $\geq$ 1 gr/día**

**RR 0.45 (IC 95% 0.31-0.65)**

Con ingesta baja en calcio **RR 0.36 (IC 95% 0.20-0.65)**

Factores de riesgo para PE **RR 0.22 (IC 95% 0.12-0.42)**



# Factores asociados a parálisis cerebral

- Infección materna durante el embarazo (OR 1,55; 95% IC 1,26-1,91)
- **Bajo Peso para la Edad Gestacional** (OR 11,75; 95% IC 6,25-22,08)
- **Prematurez < 32 semanas** (OR 59,2; 95% IC 28,87-121,38)
- **Embarazo múltiple** (OR 6,62; 95% IC 4,00-10,95)
- Tabaquismo (OR 1,37; 95% IC 1,02-1,85) y drogas ilícitas (OR 2,22; 95% IC 1,14-4,30)
- Familiar con PC (OR 1,61; 95% IC 1,12-2,32)
- Presentación podálica (OR 2,48; 95% IC 1,76-3,49)
- Sangrado durante el embarazo (OR 2,04; 95% IC 1,61-2,58)
- Sexo masculino (OR 1,68; 95% IC 1,38-2,06)
- Aborto recurrente (OR 2,30; 95% IC 1,38-3,82)

# Riesgo neurológico en embarazos gemelares

	Twins	Triplets
<b>Peso al nacimiento</b>	2347 grs	1687 grs
<b>PP &lt;33 sem</b>	X 8	X 24
<b>PP &lt; 37</b>	X 5	X 10
<b>Peso &lt;1500 grs</b>	X 10	X 30
<b>Peso &lt;2500 grs</b>	X 9	X 15
<b>Pequeño para EG</b>	X 4	X 4

# Intervenciones médicas/farmacológicas

## Transferencia de *un* embrión en ART

- *“El objetivo de la ART es lograr una gestación simple”*<sup>1</sup>
- La única medida efectiva para disminuir la tasa de embarazos múltiples es adoptar la política de transferir un embrión<sup>2</sup>
- Pero.....



1- Fertility and Sterility Vol 99; 1, January 2013

2- Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction. ESHRE

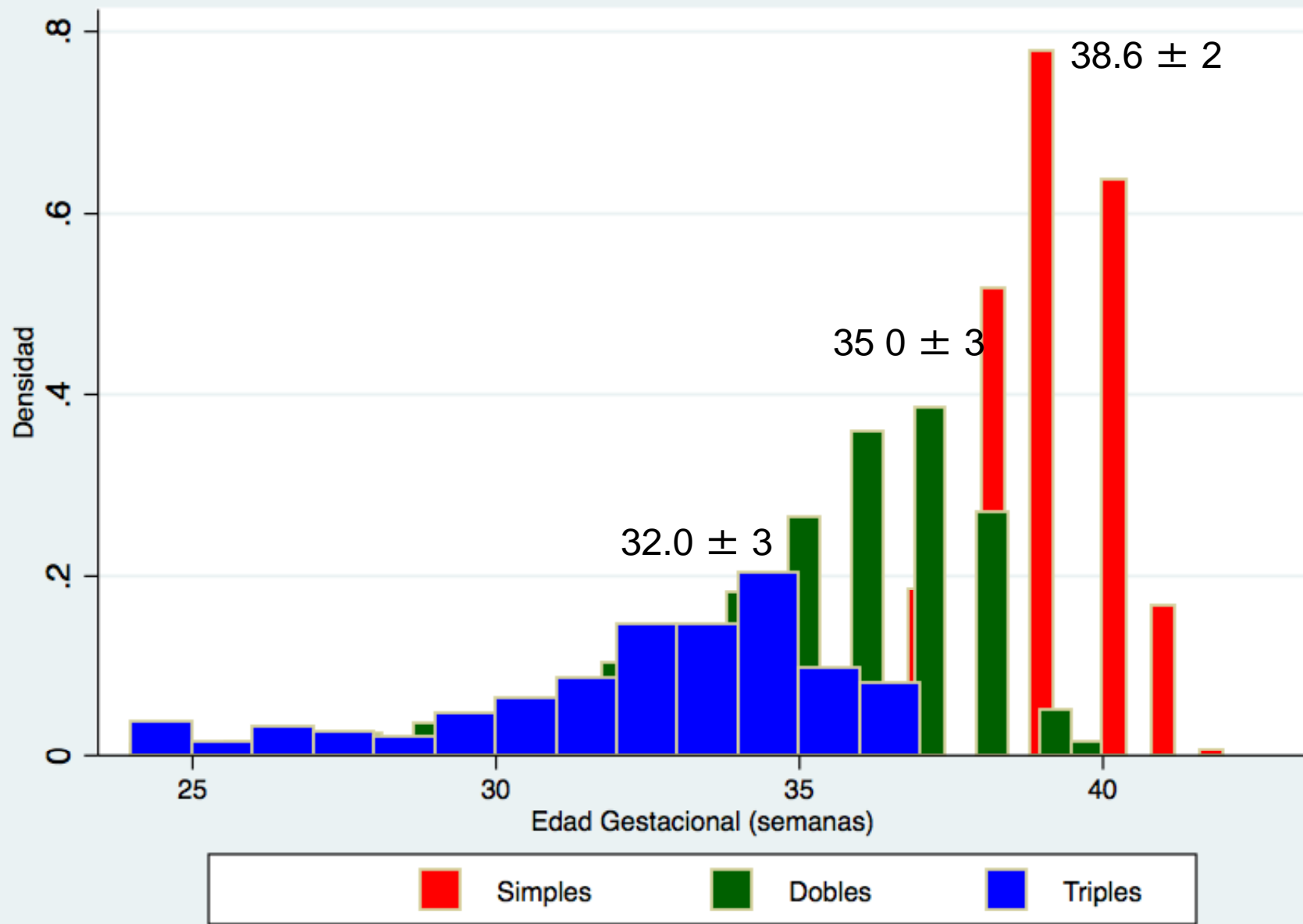


# Hospital Italiano: Peso Fetal

	Únicos (n:38009)	Dobles (n:763)	Triples (n:120)	P
Media Peso Feto1	3276	2315	1554	<0.001
Media Peso Feto2		2251	1561	<0.001
Media Peso Feto3			1525	<0.001

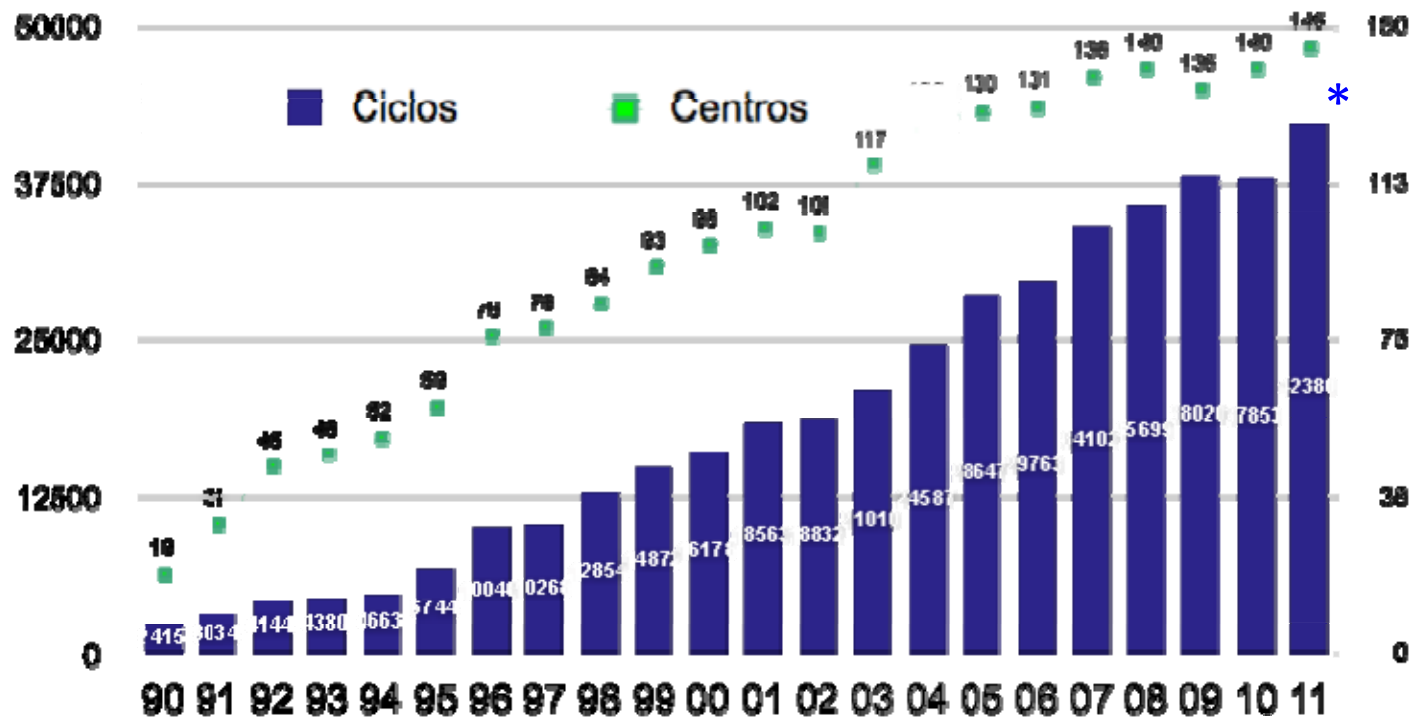
# Hospital Italiano: Peso Fetal

	Únicos (n:38013)	Dobles (n:1487)	Triples (n:187)
<1000g	0.74 %	4.24 %	13.3 %
<1500g	1.6 %	11.1 %	40.6 %
<2500g	7.0 %	60.1 %	97.8 %





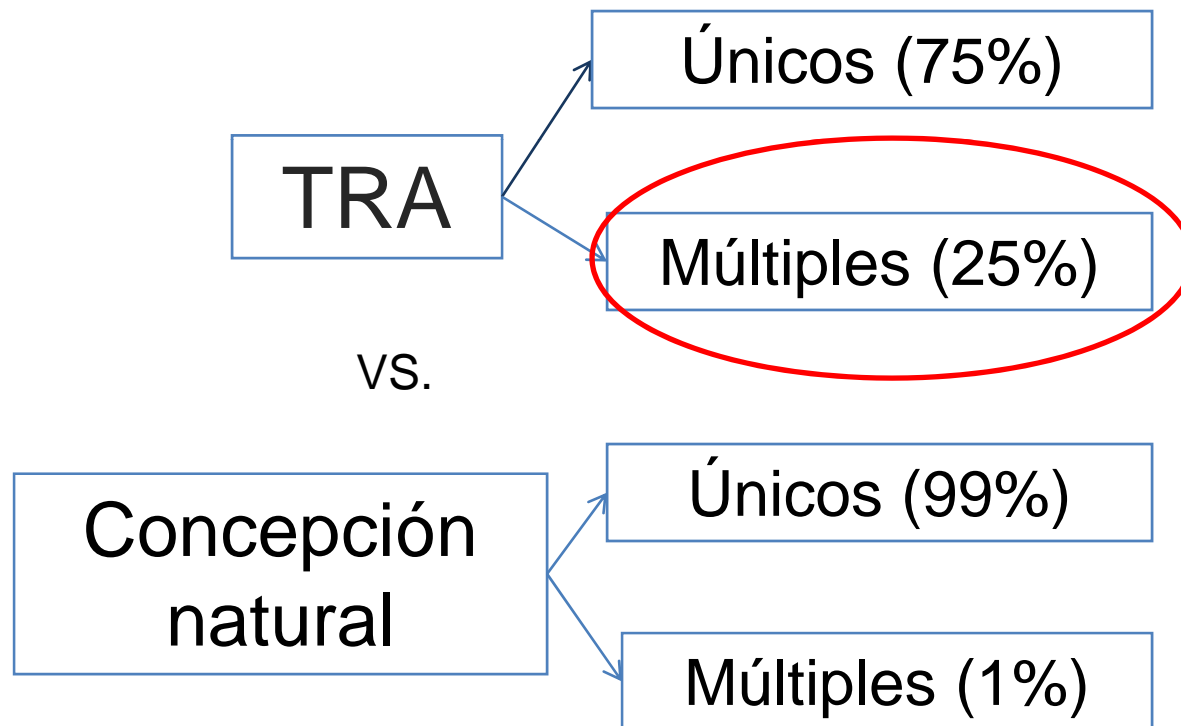
# Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida 1990-2011



\* 12%



# TRA y embarazo múltiple



# Morbimortalidad perinatal en múltiples

	<b>Dobles</b>	<b>Triples</b>
<b>Peso al nacimiento</b>	2347 grs	1687 grs
<b>EG al nacimiento</b>	35,3 sem	32,2 sem
<b>RCIU</b>	14 – 25 %	50 – 60 %
<b>Discapacidad Mayor</b>		20 %
<b>Parálisis Cerebral</b>	X 4	X 17
<b>Mortalidad infantil</b>	X 4	X 20

# Morbilidad fetal asociada a técnicas de fertilización asistida

- Pérdidas de embarazo
- Resultados obstétricos adversos
- Embarazos múltiples
- Defectos congénitos

# ¿Se puede prevenir PP en múltiples?

- No hay aún intervención para disminuir PP en múltiples en general o con cuello corto.
- Potenciales intervenciones
  - Múltiples con cuello corto
    - Pesario
    - Progesterona vaginal



# Intervenciones médicas/farmacológicas

## Terapia fetal?

Transfusión en anemia fetal

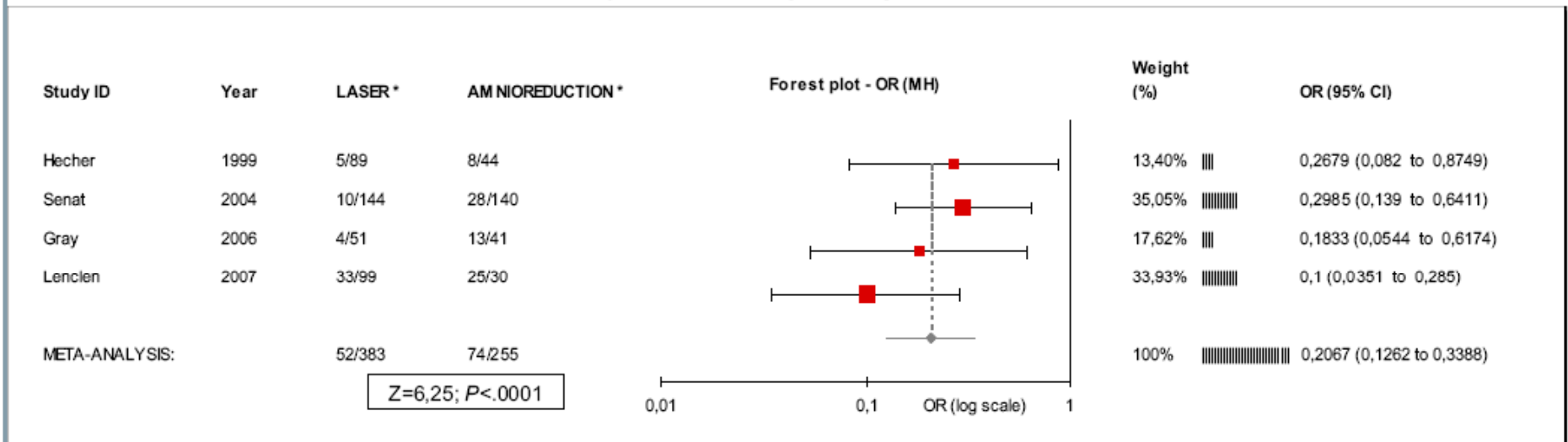
Dicorionización en gemelos monocoriales



# STT: Láser vs. amniorreducción

**TABLE 5**  
**Metaanalysis of neurologic morbidity**

## CEREBRAL ANOMALIES



\* numbers of affected infants for total number of newborns

OR: odds ratio; CI: confidence interval

Test of heterogeneity: Q=2,95; P=.39; I<sup>2</sup>=0%

Rossi. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2008.

**OR: 0.20**

# Intervenciones médicas/farmacológicas

## Prevención y tto de infecciones maternas

- Urocultivo rutinario durante el embarazo
- Medidas higiénico-dietéticas para TORCH y eventual tto
- ATB profilaxis en RPM pretérmino mostró reducción de corioamnionitis (RR 0.66; IC 95% 0.46-0.96) y aumento de latencia al parto a 7 días (RR 0.79; IC 95% 0.71-0.89)



# Intervenciones médicas/farmacológicas

## Administración de corticoides

- Mostró reducción de riesgo de hemorragia intraventricular

**RR 0.54 (IC 95% 0.43-0.69)**

- Mejoraría los resultados neurológicos a largo plazo
- Disminución de riesgo de PC

**RR 0.68 (IC 95% 0.56-0.82)**



# Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus (Review)

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D

Rol neuroprotector del sulfato de Mg prenatal en mujeres en riesgo de parto antes de 32-33 semanas

Reduce el riesgo de parálisis cerebral RR 0.68;  
95% CI 0.54-0.87

NNT para prevenir una parálisis cerebral: 63  
(IC 95% 43-155)



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

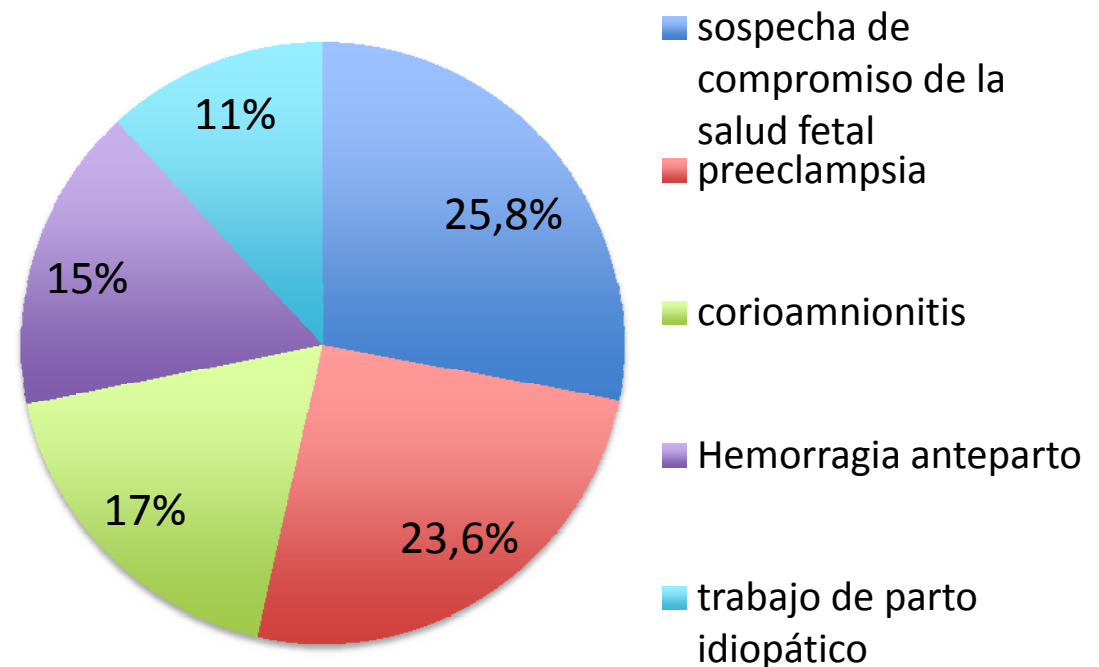
*Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1*

# Hospital Italiano de Buenos Aires

## Administración de sulfato de Mg para neuroprotección fetal

- ✓ 103 mujeres con parto prematuro entre las 24-31.6 semanas
  - ✓ 10 fueron excluidas por muerte fetal o anomalías incompatibles con la vida
- ✓ Se analizaron **93 pacientes**
- ✓ Edad gestacional media al parto 29 +/-1.6 semanas

### Motivo de finalización (julio 2013-junio 2015)



# Hospital Italiano de Buenos Aires

- ✓ 79/93 (85%) pacientes recibieron SO<sub>4</sub>Mg
  - 73/79 (92%) recibió esquema completo (> 4 hs)
  - 6/79 (8%) recibió esquema incompleto (< 4 hs)
  
- ✓ 14/93 (15%) no recibieron ninguna dosis
  - 12 por la urgencia del cuadro clínico
  - 2 por causa desconocida



# Neuroprotección con Sulfato de Magnesio

Actualmente, todo neonatólogo que va a recibir a un recién nacido prematuro menor de 32 semanas confirma que la madre haya recibido los corticoides. De la misma forma, su compromiso con la neuroprotección redundará en una mayor tasa de aplicación de la intervención. ■



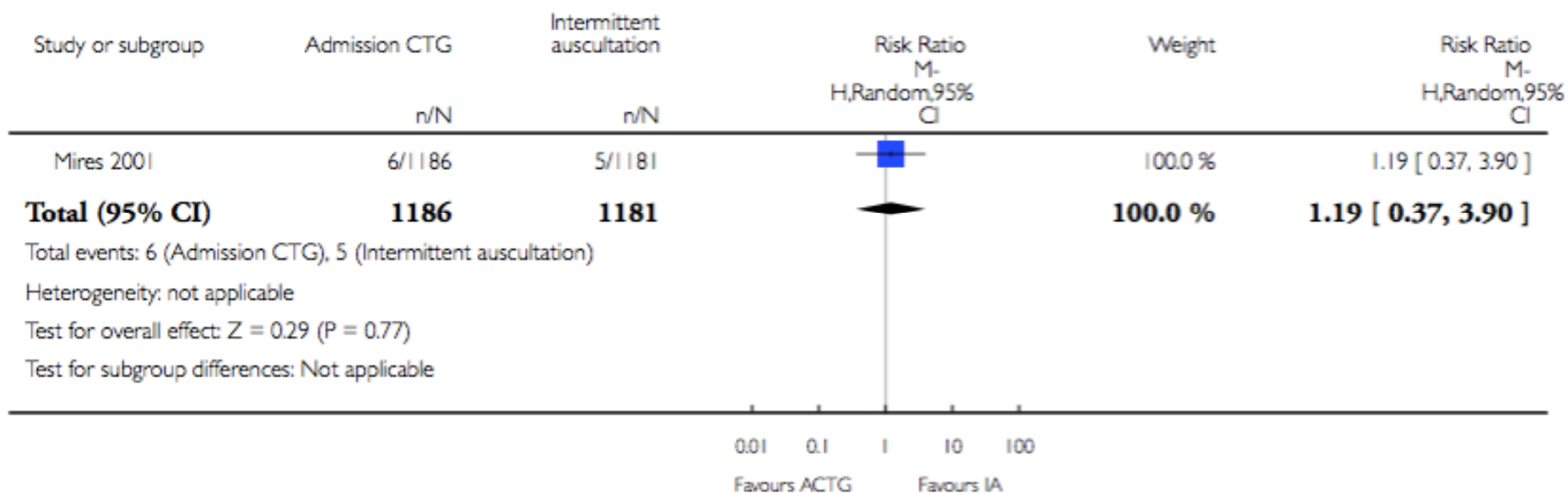
# Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing (Review)

## Analysis 1.12. Comparison 1 Admission cardiotocography versus Intermittent auscultation (low-risk women), Outcome 12 Hypoxic ischaemic encephalopathy.

Review: Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing

Comparison: 1 Admission cardiotocography versus Intermittent auscultation (low-risk women)

Outcome: 12 Hypoxic ischaemic encephalopathy

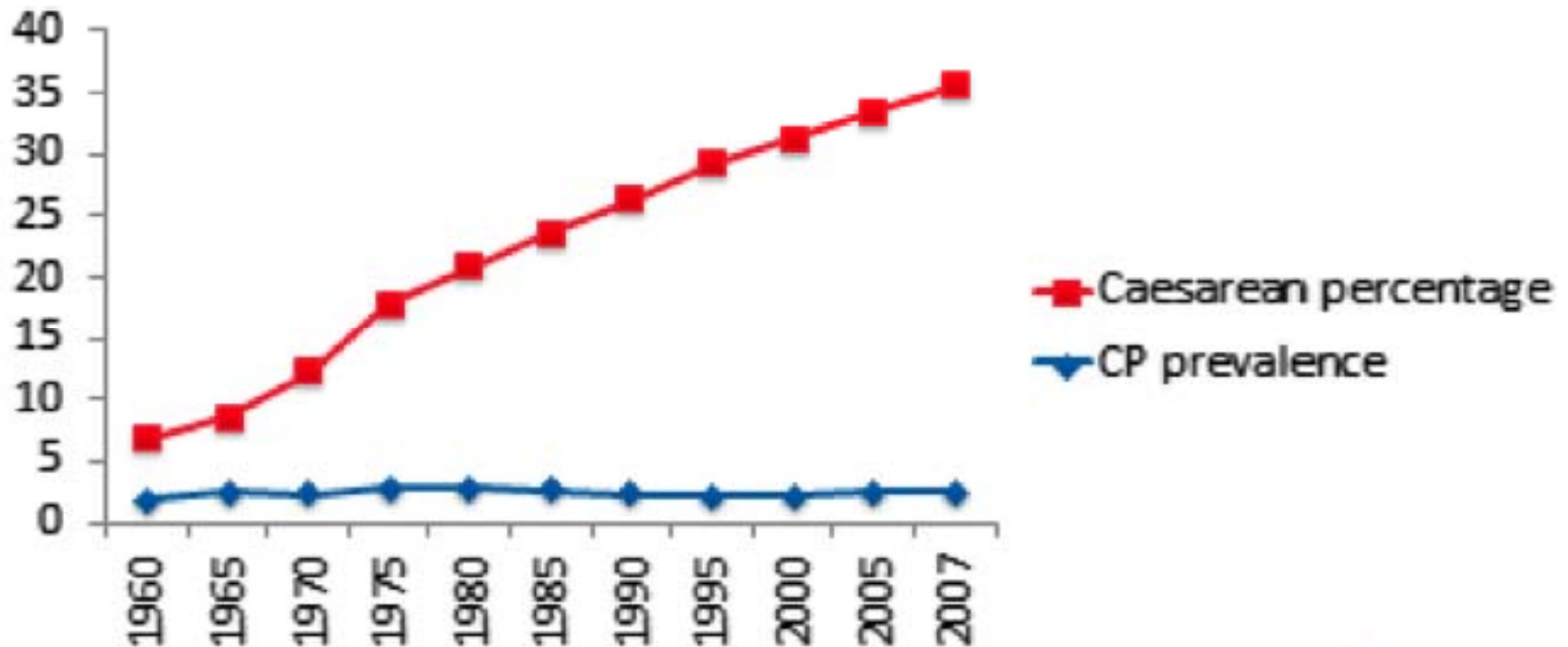


# Parálisis cerebral y monitoreo fetal electrónico

- No puede detectar cuando empieza una neuropatología
- No puede determinar el momento cuando esa injuria sería reversible o irreversible
- No puede ser usado para determinar que haber hecho una cesárea más precozmente, de acuerdo a la estimación de probabilidades podría haber prevenido una PC.

# Parálisis cerebral y cesárea

## Six-fold increase in cesarean delivery without change in CP prevalence



Prevalence of CP/1000 births compared with cesarean rates over the past 50 years.<sup>68</sup>

CP, cerebral palsy.

MacLennan. *Cerebral palsies: new insights and causes. Am J Obstet Gynecol* 2015.

# Intervenciones antenatales

Administración materna de creatina

Administración materna de hidrógeno

Administración materna de N acetil cisteína

Administración materna de Melatonina

En investigación



## Valerie 2015

Trial name or title	Therapeutic effects of maternal melatonin administration on brain injury and white matter disease (PRE-MELIP)
Methods	Randomised controlled trial.
Participants	<b>Inclusion criteria:</b> women between 24 and 28 weeks' gestation, at imminent risk of preterm birth (cervical dilation greater than or equal to 3 cm and regular, painful contractions; or booked for elective caesarean section); who are at least 18 years old; have provided written consent; and are joining a security scheme <b>Exclusion criteria:</b> outborn deliveries; magnesium sulphate infusion; chronic renal and hepatic impairment before pregnancy; circumstances of maternal or fetal distress requiring emergency caesarean (eclampsia, placental praevia/abruption)
Interventions	<b>Intervention 1:</b> parenteral administration of melatonin: 10 µg to the woman. <b>Intervention 2:</b> parenteral administration of melatonin: 20 µg to the woman. <b>Control:</b> placebo administration to the woman.
Outcomes	<b>Primary:</b> white matter injury at 40 weeks corrected age by brain MRI with diffusion tensor sequence (TBSS analysis) <b>Secondary:</b> plasma melatonin levels in the mother, and newborn at birth; neurological evaluation at the age of 2 years by the revised Brunet-Lezine test; mortality at 28 days of life and at discharge
Starting date	March 2015.
Contact information	Biran Valérie: <a href="mailto:valerie.biran@rdb.aphp.fr">valerie.biran@rdb.aphp.fr</a> Hôpital Robert-Debré, Paris, France, 75019
Notes	Estimated study completion: February 2018. Estimated enrolment: 60 women.

# Manejo en sala de partos

## Clampeo tardío de cordón en <37 sem

- Disminuye la necesidad de transfusión de GR
- Mejora la presión arterial
- **Disminuye la tasa de hemorragia intraventricular**



Todavía hace falta demostrar resultados en neurodesarrollo a largo plazo



# Manejo en sala de partos

Recolección de células madre  
para posterior transfusión

En investigación



# Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews (Protocol)

Shepherd E, Middleton P, Makrides M, McIntyre SJ, Badawi N, Crowther CA

- Intervenciones nutricionales en el embarazo
- Intervenciones asesoramiento sobre conductas (alcohol, tabaco, etc.)
- Intervenciones para predecir PP y estrategias de prevención
- Screening y manejo del crecimiento y de la salud fetal.
- Diagnóstico y prevención de compromiso de salud fetal en el T de P
- Intervenciones de infecciones durante el embarazo
- Intervenciones para RPM y RPM-Pretérmino
- Otras intervenciones específicas de problemas médicos en el embarazo y el T de P.



---

## ¿Qué tendríamos que incorporar ya?

- Transferencia de un embrión en TRA
- ¡Screening de preeclampsia a las 12 semanas!
- ¡AAS en embarazos en riesgos de preeclampsia!
- ¡Progesterona en embarazos en riesgo de PP!
- ¡Screening de prematuridad a las 22 semanas!
- ¡Neuroprotección fetal ante PP <32 semanas!
- Continuar con corticoides

## Unidad de Medicina Fetal

Ignacio Abasolo  
Horacio Aiello  
Olivia Cambiaso  
Ma Eugenia Carducci  
Delfina Covini  
Sofía Grinenco  
Gustavo Izbizky  
Fernanda Lage  
Noelia Luque  
Pablo Marantz  
Carolina Martínez  
César Meller  
Laura Mercanzini  
Marcela Minitti  
Lucas Otaño  
Marcelo Pietrani  
Mercedes Saenz Tejeira  
Susana Soler  
Leandro Suárez  
Marina Ulla  
Lucía Vázquez  
Adriana Wojakowsky

## Unidad de Diagnóstico y Tratamiento Fetal

J Barretta (CCV)                      G Barrios (Patología)  
P Brenner                                E Caravello (CCV)  
C Cortines (Neurocir)                G Elmo (Cirugía)  
C Fustiñana (Neo)                      F De Badiola (Cirugía)  
S Fernández (Neo)                      P Iwanik (C Plástica)  
CO Konsol (Neurocir)                 D Liberto (Cirugía)  
P Lobos (Cirugía)                        J Makarovsky (CCV)  
G Mariani (Neo)                         E Ormaechea (Cirugía)  
A Pardo (Neo)                          L Peña (Neurocir)  
S Portillo (Neurocir)                  F Ruiz (Cirugía)  
M Urquizo (Cirugía)

## Unidad de Medicina Molecular,

### ICMBE

P Argibay  
R Cajal  
C Sesarini

# Gracias

[www.hospitalitaliano.org.ar/obstetricia](http://www.hospitalitaliano.org.ar/obstetricia)

Abril 2016



Muchas gracias

*Servicio de Obstetricia  
Hospital Italiano de Buenos Aires*

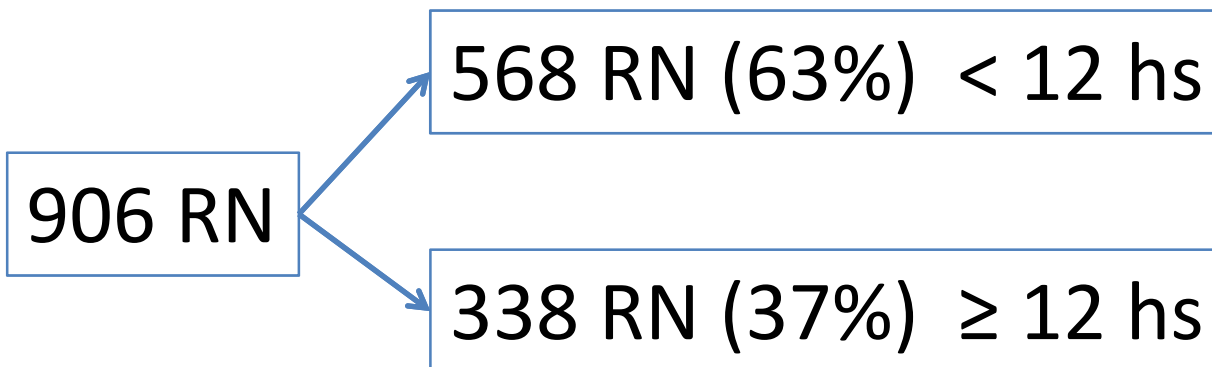


## OBSTETRICS

### **Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes**

Amy L. Turitz, MD; Gloria T. Too, MD; Cynthia Gyamfi-Bannerman, MD, MSc

Análisis secundario del “Randomized Clinical Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy” conducido por el NICHD Maternal.Fetal Medicine Units Network (Rouse et al. *NEJM* 2008;359:895)  
Resultado primario: PC de cualquier severidad a los 2 años.



OBSTETRICS**Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes**

Amy L. Turitz, MD; Gloria T. Too, MD; Cynthia Gyamfi-Bannerman, MD, MSc

Resultados	< 12 hs (n=568)	≥ 12 hs (n=338)	P
EG (sem)	29,4	30,6	0,001
Peso RN (grs)	1343	1583	0,001
CP	2,3 %	4,4 %	0,07

## OBSTETRICS

## Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes

Amy L. Turitz, MD; Gloria T. Too, MD; Cynthia Gyamfi-Bannerman, MD, MSc

Variable	OR ajustado PC	IC 95%	P
Intervalo <12 hs	0,41	0,18-0,91	0,03
Control prenatal	0,86	0,18-4,02	0,85
EG	0,96	0,94-0,99	0,001
A			0,05
Preeclampsia	0,001		0,99
Sepsis	0,67	0,24-1,87	0,44
Cesárea	1,94	0,88-4,25	0,10

**¿Repetir la intervención?**

# Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review)

Roberts D, Dalziel SR

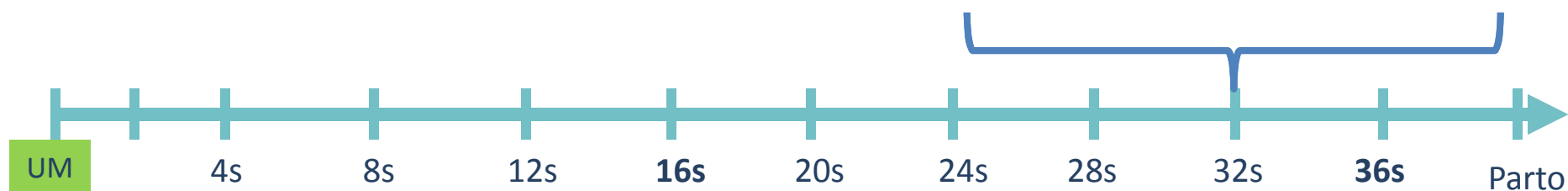
El uso de corticoides para la maduración pulmonar fetal debe ser utilizado de rutina en mujeres en riesgo de parto pretérmino ya que se asocia con reducción de los siguientes resultados:

- **Muerte neonatal** (RR 0.69, IC 95% 0.58-0.81)
- **Síndrome de distress respiratorio** (RR 0.66, IC 95% 0.59-0.73)
- **Hemorragia intraventricular** (RR 0.54, IC 95% 0.43-0.69)
- **Enterocolitis necrotizante** (RR 0.46, IC 95% 0.29-0.74)
- **Ingreso a UCIN** (RR 0.80, IC 95% 0.65-0.99)
- **Infecciones sistémicas en primeras 48 hs de vida** (RR 0.56, IC 95% 0.38-0.85)

# Intervenciones obstétricas

¿Prematuro?  
¿RCIU?  
¿Anomalía fetal?

Periparto





# Intervenciones obstétricas

¿Prematuro?  
¿RCIU?  
¿Anomalía fetal?

- Lugar y momento apropiado
- Planificación multidisciplinaria del parto y la recepción del RN

Periparto

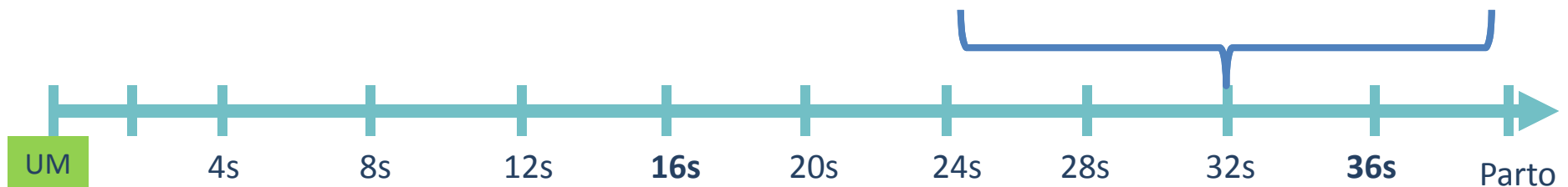
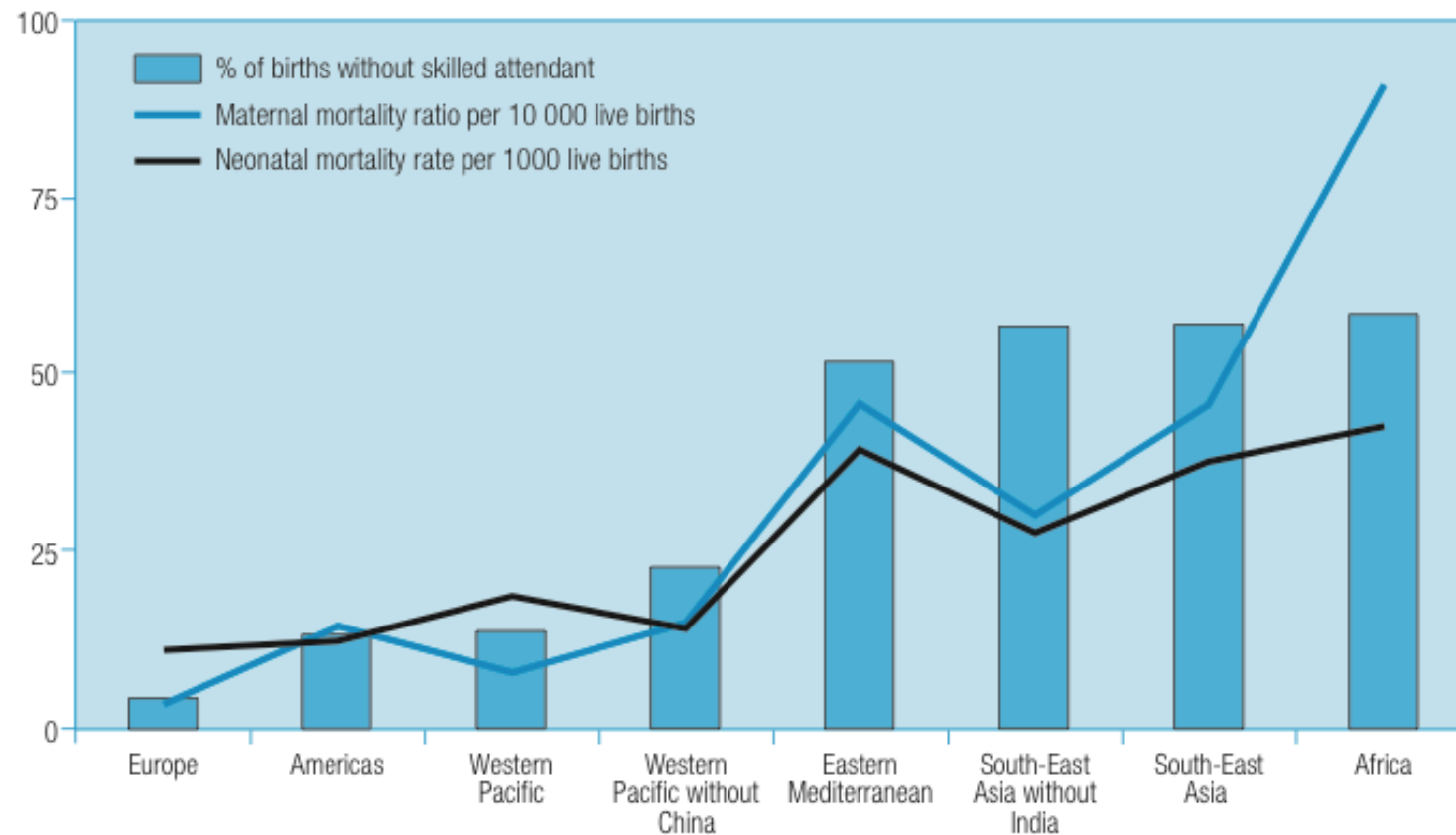


Figure 1.2 Neonatal and maternal mortality are related to the absence of a skilled birth attendant



# Prematurez: impacto en salud pública

En Argentina nacen:

757.482 recién nacidos vivos / año 100 %

64.386 son prematuros (< 37 sem) 8,5 %

57.568 pesan < 2500 grs al nacer 7,6 %

8.305 pesan < 1500 grs al nacer 1,1 %



# ART and reproductive risks

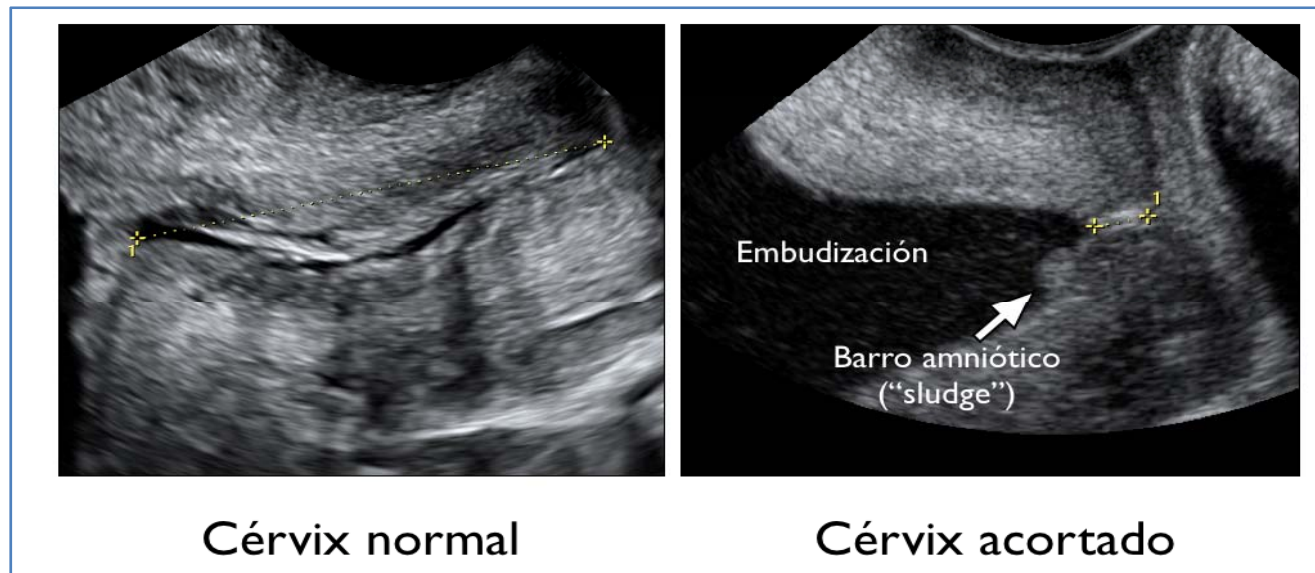
Compared to natural conceptions ART was associated with increased risks of:

- Multiple gestation
- Miscarriage
- Ectopic pregnancy
- Congenital anomalies
- Preterm birth
- Low birth weight
- Gestational diabetes
- Pre-eclampsia

Adverse outcomes more evident in singleton than in twin pregnancies

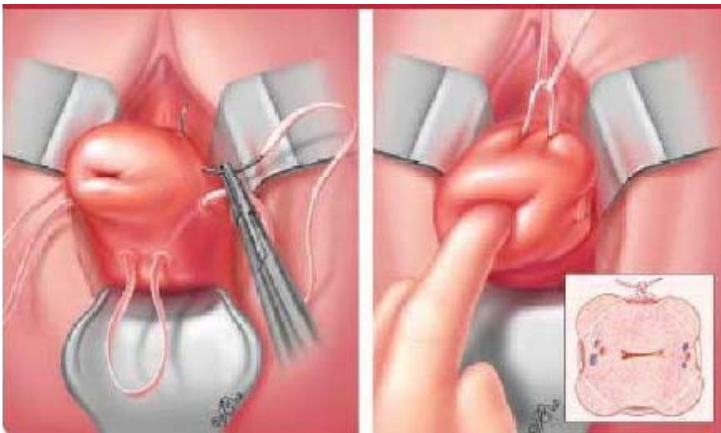
# Tamizaje de longitud cervical en 2do trimestre y progesterona en cuello corto

- Tamizaje de longitud cervical a las 20-24 semanas (muy alto riesgo de PP) y la administración de progesterona (vaginal o IM) en pacientes con cuello corto (<20-25 mm) disminuye incidencia de PP <34 sem y complicaciones neonatales severas en alrededor de 40 a 50%.

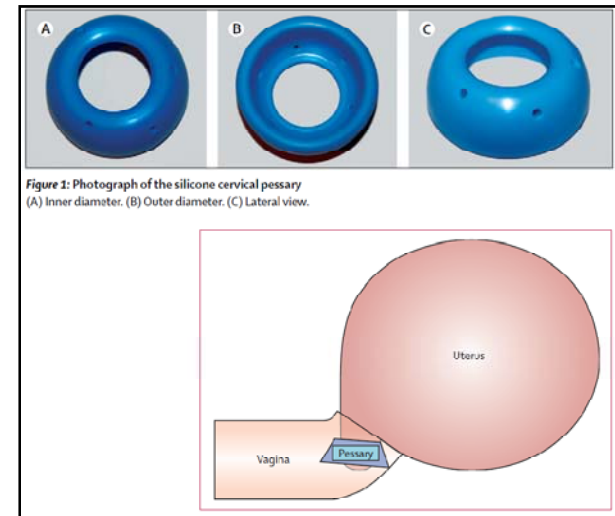


# ¿Cerclaje o pesario en antecedentes PP o cuello corto?

- **Cerclaje electivo** en 1er trimestre en pacientes con 3 abortos tardíos previos (Cochrane 2008)
- **Cerclaje de emergencia** en cuello corto: ineficiente (Cochrane 2008). Controvertido
- **Pesario de Arabin** en cuello corto: promisorio. Reduciría 80% PP



Cerclaje de Mc Donald



Pesario de Arabin (Lancet 2012)

# Uteroinhibición en amenaza de parto prematuro

**APP:** Contracciones uterinas (1 en 10') por 1 hora, con borramiento cervical de 50% y/o dilatación <de 4 cm

**Uteroinhibición:** Prolonga el embarazo por 24-48 hs y hasta 1 semana permitiendo:

- Administrar corticoides

- Prevención de EBH

- Sulfato de magnesio (neuroprotección) (si parto inminente)

- Planificar parto en centro con neonatología adecuada

**Precaución:** descartar contraindicaciones de uteroinhibición

# Uteroinhibición en amenaza de parto prematuro

## Uteroinhibidores o tocolíticos

- ✓ B- adrenergicos-receptores agonista
- ✓ Bloqueadores de canales de Calcio
- ✓ Inhibidores de la ciclooxigenasa
- ✓ Antagonistas de receptores de oxitocina

**Precaución:** Tener en cuenta los efectos colaterales de las distintas drogas y las contraindicaciones clínicas de cada una



# Neuroprotección en parto prematuro inminente <32-33 semanas

- La administración de sulfato de magnesio en parto prematuro inminente disminuye la incidencia de parálisis cerebral y disfunción motora en alrededor de 40 %.
- No disminuye mortalidad neonatal.

<sup>1</sup>Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.

## Corticoides en amenaza de parto prematuro o alto riesgo de parto prematuro

- Betametasona (preferentemente) o dexametasona disminuyen la incidencia de complicaciones neonatales severas de la prematurez (muerte, distrés respiratorio, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante) en alrededor de 50 %.
- No se recomienda el uso de dosis repetidas.
- El “repique” es una práctica frecuente sin evidencias sólidas que lo justifiquen

# ATB en RPM pretérmino

Los antibióticos (eritromicina preferentemente)

- Aumentan el tiempo de latencia
- Disminuyen los marcadores mayores de morbilidad neonatales (pero **no** la mortalidad)

---

## ¿Qué tendríamos que incorporar ya?

- ¿Screening de preeclampsia a las 12 semanas?
- ¿AAS en embarazos en riesgos de preeclampsia?
- ¿ Progesterona en embarazos en riesgo de PP?
- ¿Screening de prematurez a las 22 semanas?
- ¿Neuroprotección fetal ante PP inminente <32 semanas?

## Unidad de Medicina Fetal

### Servicio de Obstetricia

Jefe: Prof. Dr. Lucas Otaño

### Servicio de Diagnóstico por Imágenes

Jefe: Prof. Dr. Ricardo García Mónaco



Potosí 4135 - C1199ACK  
Buenos Aires - Argentina  
Tel. (011) 4958-5800 - Fax (011) 4958-4421  
medicina.fetal@hospitalitaliano.org.ar  
www.hospitalitaliano.org.ar/medicinafetal

┌ Dr. Lucas Otaño └

┌ └

Fecha de nacimiento:	21 de diciembre de 1983
Fecha de la exploración:	18 de febrero de 2013

Tel. Privado: [REDACTED]

Teléfono móvil: [REDACTED]

**Médico de referencia:** Dr. Lucas Otaño

## Historia

Origen étnico: Blanco (Europeo, Oriente Medio, Africano del Norte, Hispano).

Paridad: 0.

Peso materno: 75,9 kg; Altura: 173,0 cm.

Fumadora durante este embarazo: no; Historia de Diabetes Mellitus: no; Hipertensión crónica: no; Lupus eritematoso sistémico: no;

Síndrome antifosfolípidos: no; Antecedente familiar de preeclampsia (madre): no.

Concepción: espontánea;

**Fecha de última menstruación:** 20 de noviembre de 2012





FPP por fechas: 27 de agosto de 2013

## Ecografía del primer trimestre

Sistema ecográfico: Toshiba Xario. Sonda: 3.5 MHz. Visualización: buena.

**Edad gestacional:** 12 semanas + 6 días por fechas

FPP por ecografía: 27 de agosto de 2013

Hallazgos	Feto vivo	
Actividad cardiaca fetal	visualizada	
FCF	162 lpm	
Longitud céfalo nalgas (LCN)	62,0 mm	
Translucencia nucal (TN)	1,20 mm	
Diámetro biparietal (DBP)	20,9 mm	
Translucencia intracraneal	presente, 2,1 mm	
IP Ductus Venoso	0,80	
Placenta	posterior baja	
Líquido amniótico	normal	
Cordón	3 vasos, Inserción del cordón: central	

### Marcadores cromosómicos:

Hueso nasal: presente; Doppler tricuspídeo: normal.

### Anatomía fetal:

Cráneo/Cerebro: apariencia normal; Columna: apariencia normal; Abdomen: apariencia normal; Estómago: visible; Vejiga: visible; Manos: ambas visibles; Pies: ambos visibles.

## Bioquímica de suero materno

Muestra tomada el: 18 de febrero de 2013. Equipo: Delfia Xpress.

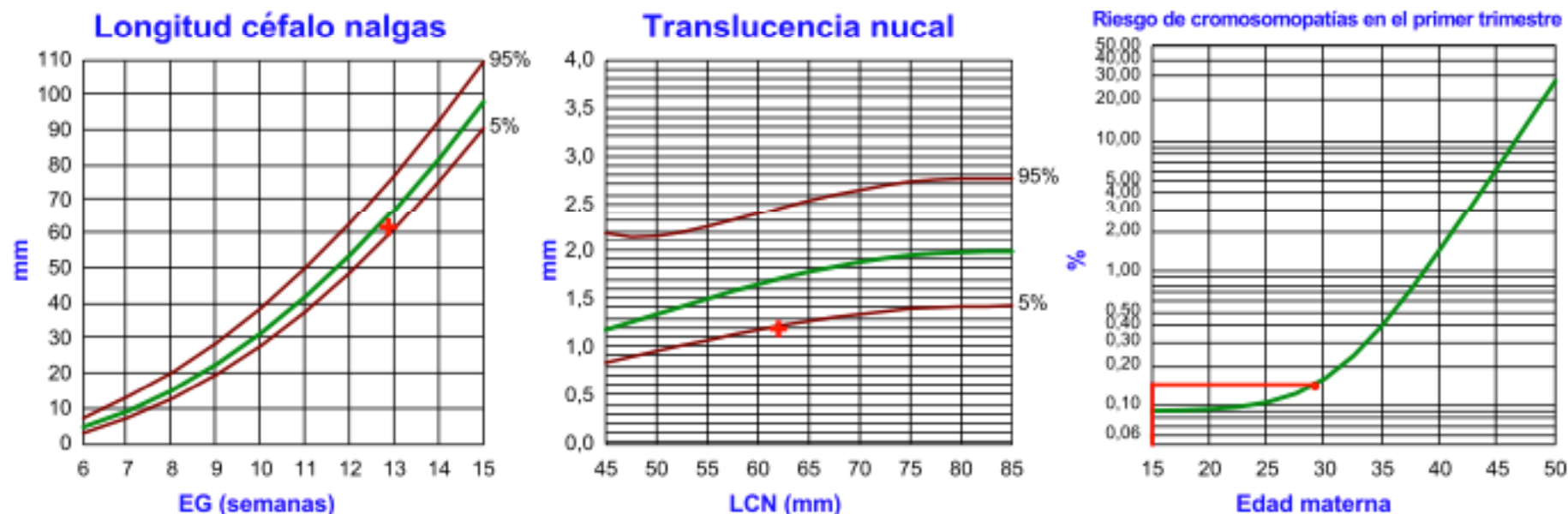
Beta hCG libre	14,50 UI/l	equivalente a 0,470 múltiplos de la mediana (MoM)
PAPP-A	2,900 UI/l	equivalente a 1,353 múltiplos de la mediana (MoM)
<b>IP medio de las Arterias uterinas:</b>	1,17	equivalente a 0,740 múltiplos de la mediana (MoM)
<b>Presión arterial media:</b>	94,4 mmHg	equivalente a 1,080 múltiplos de la mediana (MoM)

Condición	Riesgo basal	Riesgo ajustado
Trisomía 21	1: 714	1: 14287
Trisomía 18	1: 1729	<1: 20000
Trisomía 13	1: 5428	<1: 20000
Preeclampsia antes de las 34 semanas		1: 2835
Restricción del crecimiento intrauterino antes de las 37 semanas		1: 1158
Parto espontáneo antes de las 34 semanas.		1: 139

El riesgo basal se basa en la edad materna (29 años). El riesgo ajustado es el riesgo en el momento del cribado, calculado según el riesgo basal, factores ecográficos (tamaño de la translucencia nuchal fetal, hueso nasal, Doppler tricuspídeo, Doppler del ductus venoso, actividad cardíaca fetal) y bioquímica en suero materno (PAPP-A, beta-hCG libre).

El riesgo de preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino están basados en características demográficas maternas, historia médica y obstétrica, Doppler de las arterias uterinas, la presión arterial media (PAM) y PAPP-A.

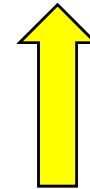
El riesgo estimado ha sido calculado por el software FMF-2012 (versión 2.5) y está basado en los hallazgos procedentes de una extensa investigación coordinada por la Fetal Medicine Foundation (UK Registered charity 1037116). El riesgo es sólo válido si la exploración ecográfica fue realizada por un ecografista que haya sido acreditado por la Fetal Medicine Foundation y que haya enviado resultados de manera regular para ser auditados (véase [www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)).



# Parto pretérmino inminente

**Corticoides**

**Sulfato de Mg**





# Parto pretérmino inminente

**Sulfato de magnesio**

Scientific Advisory Committee  
Opinion Paper 29  
August 2011



Royal College of  
Obstetricians and Gynaecologists  
Bringing to life the best in women's health care

**Magnesium sulphate to prevent  
cerebral palsy following preterm birth**

**SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE**

No. 258, May 2011

**Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection**

# Neuroprotección

## Sulfato de magnesio

Mecanismo de acción

?

Reducción de la parálisis cerebral<sup>1</sup>

RR 0.68  
(IC 0.54-0.87)

Indicaciones

En caso de nacimiento espontáneo o programado  
**≤ 31+6 semanas (SOGC)**

---

<sup>1</sup>Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.

# Neuroprotección

## Sulfato de magnesio

- En caso de que no ocurra el nacimiento, suspender MgSO<sub>4</sub> a las **24** hs.
- Dosis: iguales a preeclampsia
- En nacimiento programado iniciar **4** hs antes
- La evidencia es insuficiente para recomendar más de un ciclo
- Informar a neonatología sobre el efecto neonatal temprano: hipotonía, apneas.

## Servicio de Obstetricia

# Guía para el uso de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal

.Fecha de realización: Julio 2013

.Autores:

- Juan Pedro Lejarraga
- César Meller
- Gustavo Izbizky

**Criterio de selección:**

Edad gestacional  $\leq$  32 semanas  
Factor de riesgo significativo (RCIU; Corioamnionitis; Infección materna)

**Criterio de finalización:**

Trabajo de parto espontáneo con o sin ruptura prematura de membranas  
Finalización electiva del embarazo dentro de las próximas 24 horas  
Indicación de la finalización electiva: \_\_\_\_\_

**Criterios de exclusión:**

Falta de voluntad de intervenir en beneficio del feto  
Contraindicación materna para recibir  $\text{SO}_4\text{Mg}$  (\_\_\_\_\_)

**Asesoramiento:**

Efectos adversos del  $\text{SO}_4\text{Mg}$   
Falta de beneficio en la sobrevida perinatal  
Reducción significativa del riesgo de parálisis cerebral moderada-severa  
Asegurar cuidados habituales (corticoides, tocolíticos, antibióticos)  
Asesoramiento por neonatólogo

**Consideraciones específicas de la terapia:**

Se consideró el efecto de la administración de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  concomitantemente con otros ~~agentes tocolíticos~~, como bloqueantes de calcio  
Se ajustó la dosis de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en embarazadas con insuficiencia renal  
Vigilancia de efectos adversos (\_\_\_\_\_)

**Régimen utilizado:**

Régimen de Sibai  
4 g de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  en bolo (EV) a pasar en 20 minutos  
Seguido de 1 g/hr de  $\text{SO}_4\text{Mg}$  EV hasta el nacimiento o las 24 hs del inicio  
Modificación del régimen:  
Descripción detallada de los cambios y justificación

# RCIU

- Dos tipos de RCIU de acuerdo a: EG y Doppler umbilical
  - **Precoz (<34 sem)**
  - **Tardío (>34 sem)**


# RCIU precoz y tardío

**RCIU precoz (<34 sem):** PEG con Doppler umbilical anormal: **fácil de identificar, difícil de tratar**

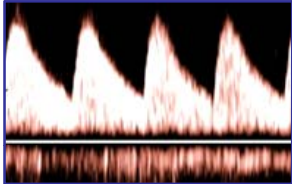
**RCIU Tardío (>34 sem):** PEG con Doppler umbilical normal: **difícil de identificar, fácil de tratar**

# RCIU precoz y tardío

## RCIU precoz (<34 sem)

- RCIU severo y precoz
- Infrecuente 
- Problema de manejo
- Insuficiencia placentaria severa
- Hipoxia severa: adaptación CV
- Asociación con PE
- Alta morbimortalidad

## RCIU tardío (≥34 sem)

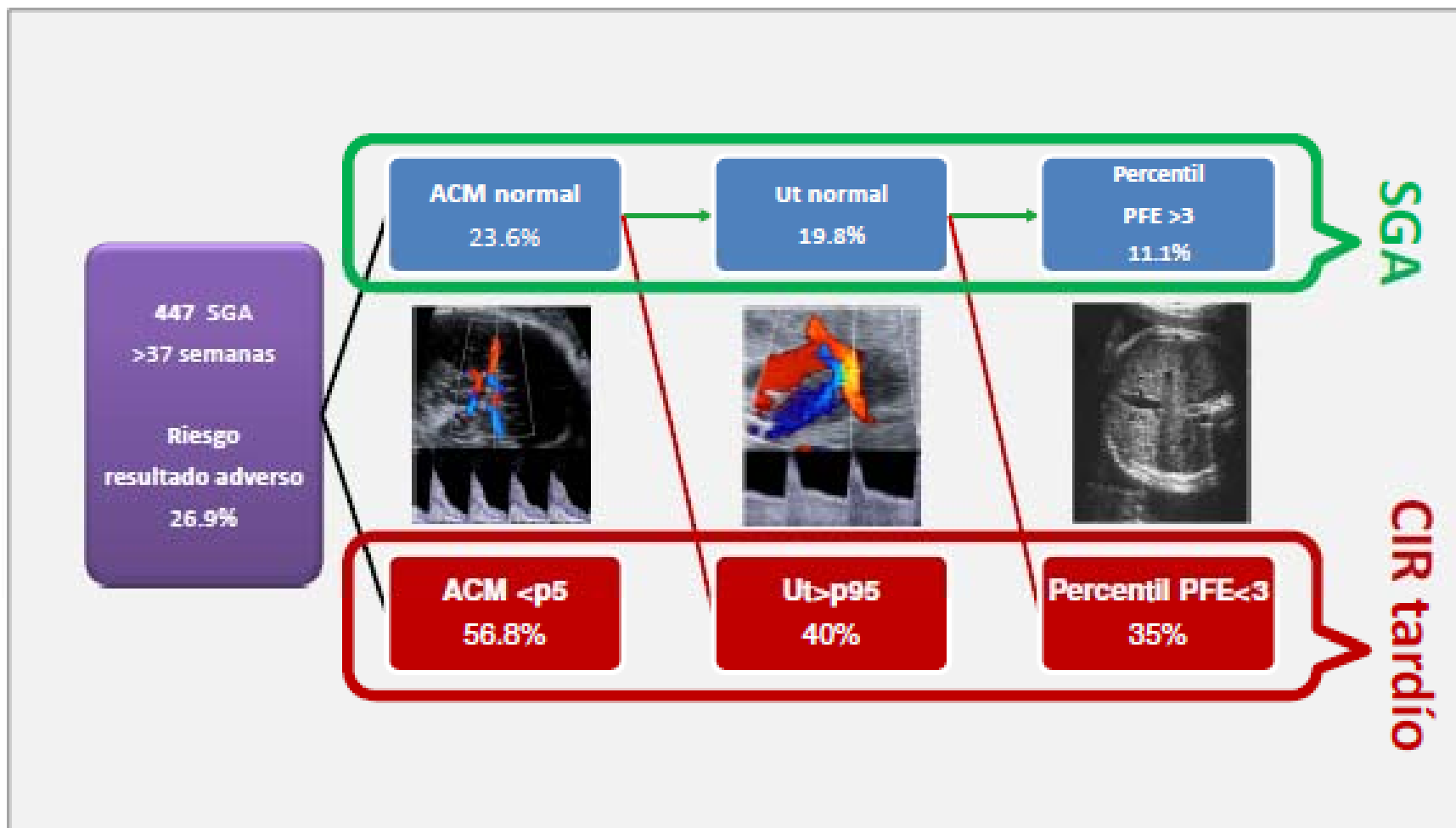
- RCIU no severo 
- Frecuente
- Problema: Diagnóstico
- Insuficiencia placentaria moderada
- Moderada hipoxia: no adaptación CV
- Baja mortalidad, moderada morbilidad

# RCIU tardío

- Representan **5-7%** de los recién nacidos
- Más del **40%** de las muertes intrauterinas tardías
- Menos del **50%** se detectan en etapa prenatal
- Alteraciones cardiológicas, metabólicas y del neurodesarrollo a largo plazo

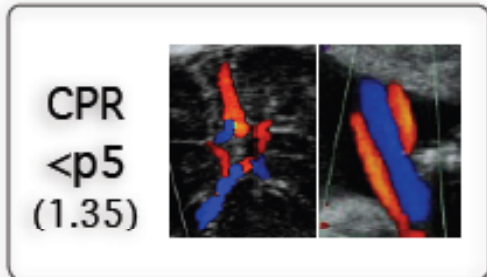
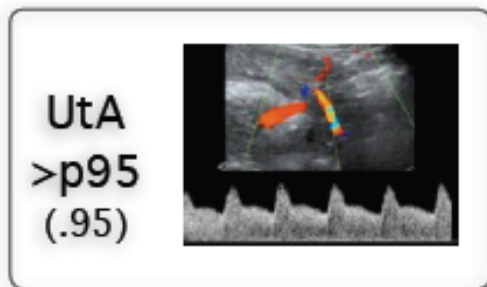


# RCIU tardío

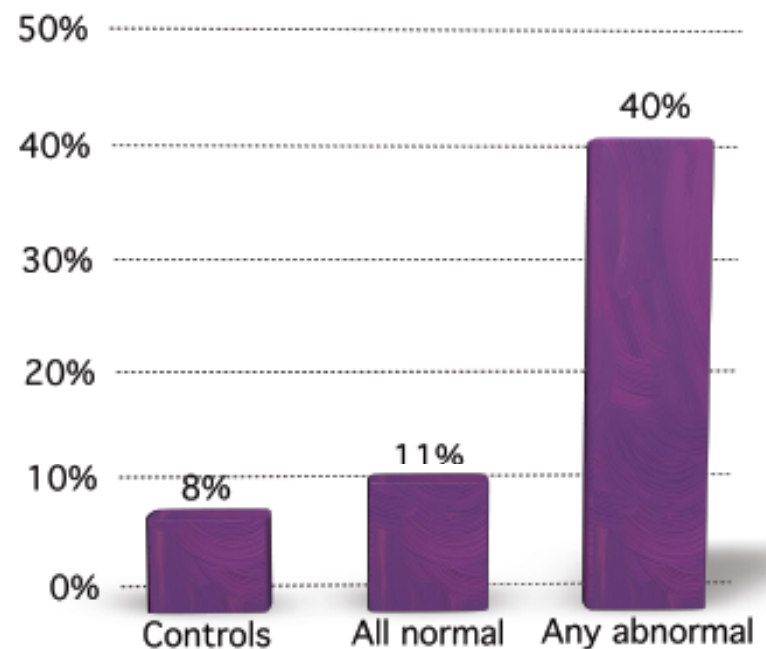


## 2. RCIU vs. PEG

### Criterios pronosticos para malos resultados neonatales CS por distress y/o acidosis neonatal



EFW CENTILE <3



*N=509 SGA + 509 controls*

Ser pequeño **temprano** en el embarazo

es un problema

Mortalidad

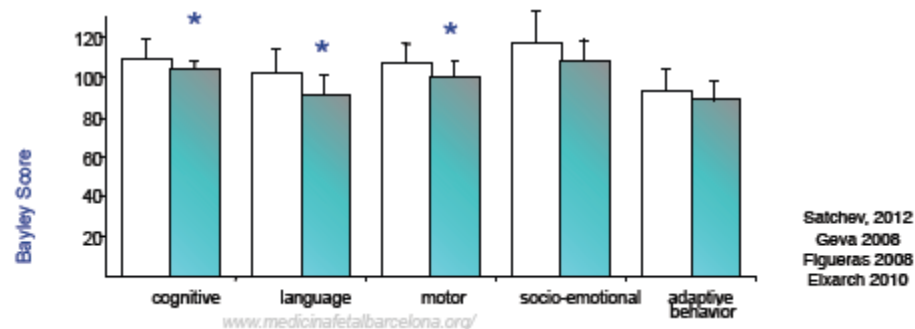
Morbilidad Neurológica

Ser pequeño **tarde** en el embarazo

**TAMBIEN** es un problema

Resultados adversos perinatales

Neurodesarrollo





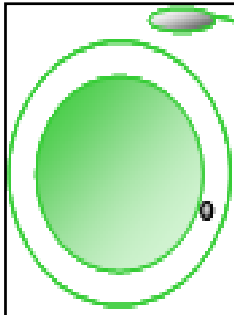
# Infertility and ART

- Since 1978, around 5.000.000 ART babies were born.
- Infertility affects 10 to 15 % of 10 couples.
- ART became routine medical practice.
- Births following ART account for 1,5 to 4 % of all births in developed countries.

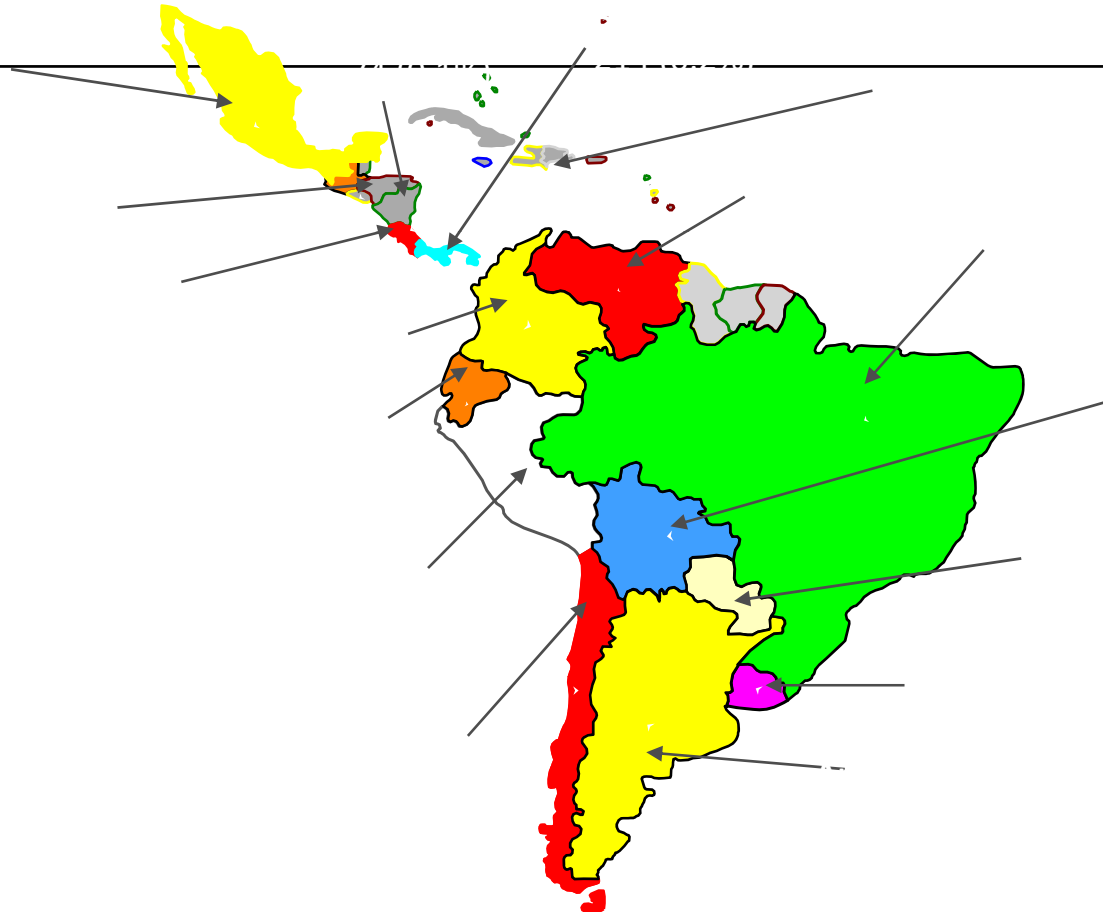


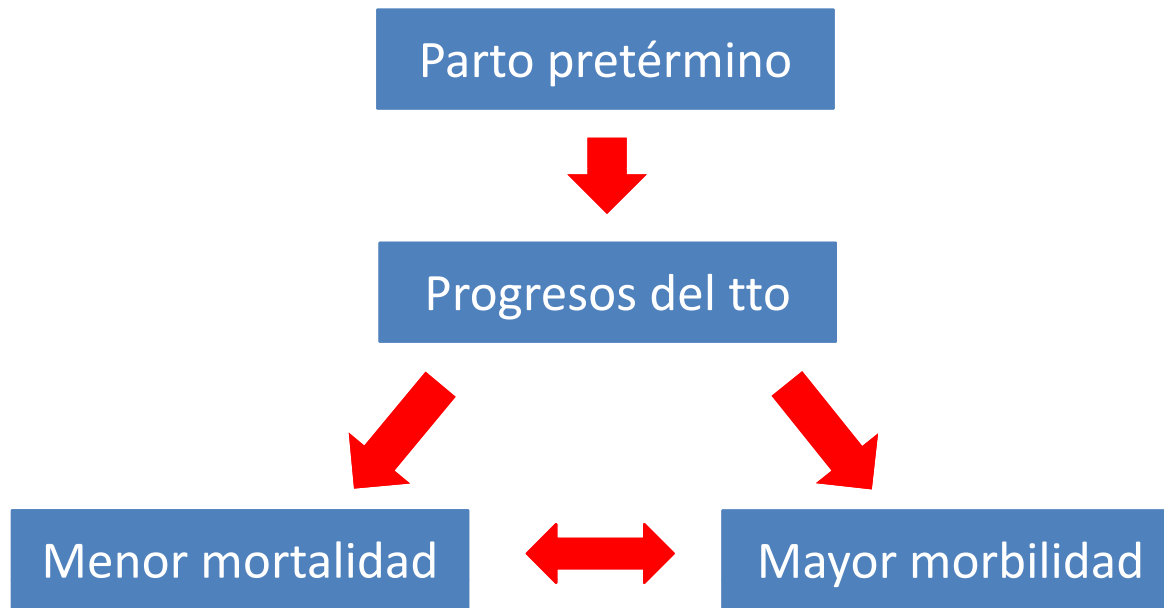
# Infertility and ART

- Use of ART services has been steadily increased likely due to:
  - Advances in ART procedures
  - Increased access to fertility services
  - Indications expanded
  - Delayed child bearing



## *Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida*





## Neurodesarrollo?

Costos para el sistema de salud

Impacto económico global

Pérdida de productividad económica



# Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy (Review)

Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL

Comparado con no realizar tratamiento el cerclaje cervical reduce la incidencia de parto pretérmino en mujeres en riesgo (RR 0.80; 95% CI 0.69-0.95) sin reducir en forma significativa la mortalidad perinatal (RR 0.78; 95% CI 0.61-1.00) o la morbilidad neonatal (RR 0.95; 95% CI 0.63-1.43)



# Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery (Review)

Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW

No mostró una disminución significativa de parto pretérmino <37 semanas RR 0.59, 95% CI 0.26-1.32 o < 34 semanas RR 0.55, 95% CI 0.25-1.20

Hasta la fecha la evidencia es insuficiente para recomendar screening rutinario de longitud cervical para prevención de parto pretérmino



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1*

# Parto pretérmino *espontáneo*

Predicción

Longitud cervical

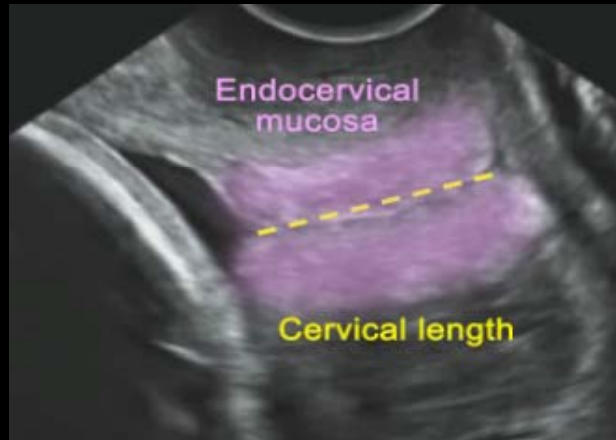
Ecografía TV

Vejiga vacía

Transductor en el fórnix anterior



LC normal



LC acortada

# Intervenciones médicas/farmacológicas

Prevención de RCIU

**AAS  $\leq$  16 semanas**  
**Reducción RCIU**  
**RR 0,44 (0,30 – 0,65)**



# Riesgos desproporcionados en múltiples

- 3 % de los nacimientos
- 15 % de la mortalidad perinatal
- 10 % de los partos prematuros
  - 17 % de los PP < 33 sem
  - 23 % de los PP < 32 sem