

Casos Clínicos

¿Se relaciona la obesidad en el embarazo con muerte fetal por insuficiencia placentaria?

Drs. Alfredo Ovalle S ¹, Trinidad Barriga M ¹, Elena Kakarieka W ²

¹. Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Neonatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

². Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

RESUMEN

Se presentan 4 casos de muerte fetal en pacientes obesas con embarazos de término, con hallazgos placentarios variados, que sugieren insuficiencia placentaria, que podrían estar asociados a la obesidad. Esta afirmación se basa en evidencias recientes que demuestran que la obesidad por intermedio de la disminución de los mediadores como apelina, leptina, reguladores del tono vascular placentario y de otros reguladores de la angiogénesis, alteran la función placentaria especialmente en embarazos de término y podrían estar implicados con inadecuado crecimiento fetal y con resultados adversos asociados con la obesidad. Comunicamos un mecanismo inusualmente descrito relacionado posiblemente con la obesidad y con resultado desfavorable del embarazo.

PALABRAS CLAVE Obesidad materna; Muerte fetal; Insuficiencia placentaria.

SUMMARY

We present 4 cases of fetal death in obese pregnant women with term pregnancies, with several placental findings suggesting placental insufficiency, that could be associated with obesity. According to recent evidence obesity could be associated with inadequate fetal growth and adverse outcomes especially at term pregnancies, through the decrease of mediators such as apelin, leptin, regulators of placental vascular tone and other regulators of angiogenesis altering placental function. We report a rarely described mechanism possibly related to obesity and unfavorable outcome of pregnancy.

KEY WORDS: Maternal obesity; Fetal death; Placental insufficiency.

INTRODUCCIÓN

La obesidad en el embarazo, definida como índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m², se asocia con aumento del riesgo de diabetes gestacional, hipertensión arterial, incremento de las cesáreas, hemorragias del postparto. Son más comunes condiciones fetales como macrosomía,

malformaciones congénitas y muerte fetal. Además, los hijos de las madres obesas tienen mayor riesgo que los nacidos de madres de peso normal, de resultados perinatales adversos, como muerte y trauma fetal al nacer, así como una larga estadía en la UCI neonatal (1-7).

La obesidad en el embarazo también se ha asociado con un mayor riesgo de infección de las heridas operatorias (8,9) de cistitis y de pielonefritis.

En reciente estudio encontramos que la embarazada obesa desde el primer trimestre de la gestación, tiene entre 2.5 a 4.5 veces más riesgo de morbilidad infecciosa en comparación con la paciente de peso normal. La obesidad es factor de riesgo independiente de aborto de II trimestre por infección bacteriana ascendente (IBA), de parto prematuro por IBA y de infecciones del parto y puerperio (10).

Investigaciones actuales sugieren que la obesidad altera la función placentaria al término del embarazo. En ratas preñadas obesas e insulino resistentes se demostró que a fines de la gestación disminuye la apelina placentaria (12). Estos cambios podrían actuar en la regulación del tono vascular placentario y estar relacionados con los resultados adversos de las embarazadas obesas. Otras publicaciones encontraron que la obesidad materna, altera la producción de leptina, y aumenta la resistencia de leptina a nivel placentario, las que se asocian con cambios de la función arterial placentaria. Estas variaciones funcionales, podrían afectar adversamente el intercambio de oxígeno y de transporte de nutrientes placentarios, poniendo en riesgo al feto (12-14). Finalmente la obesidad materna produce un ambiente lipotóxico de la placenta que está asociado con una disminución de los reguladores de la angiogénesis y un aumento de los marcadores de inflamación y del estrés oxidativo (15,16).

No existen publicaciones anatómo clínicas sobre la participación de la obesidad en la disfunción placentaria asociada con muerte fetal.

CASOS CLÍNICOS

Se presentan 4 casos de muerte fetal en embarazos de término en pacientes obesas, atendidas en el Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA), entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016. Los variados hallazgos de las biopsias placentarias encontrados, sugieren insuficiencia placentaria y podrían estar asociados a la obesidad y ser causantes del óbito fetal. Los datos se obtuvieron de la base de datos de las auditorías de las muertes fetales y de las biopsias placentarias del HCSBA, realizadas por los autores. El cálculo del

percentil de crecimiento fetal se hizo mediante las curvas Pittaluga-Alarcón (17), curvas antropométricas de población chilena. Se estimó como restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), el peso al nacer menor al percentil (pc) 10.

Caso 1. Múltipara (M) 2. 28 años, control regular en Consultorio Los Nogales, Obesidad II, Índice Masa Corporal (IMC) 36.4 kg/m², sin derivación policlínico de alto riesgo obstétrico (PAR), exámenes: prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), tiroides, VDRL, urocultivo) normales. Dos ecografías (ECO) del extra sistema normales. Muerte fetal ante parto a las 39.1 semanas, recién nacido (RN), 3680gr. Óbito por hipoxia aguda e insuficiencia placentaria posiblemente asociado a obesidad (Biopsia: edema vellositario extenso, retardo de la maduración vellositaria, impregnación meconial de membranas).

Caso 2. Primípara 25 años, Obesidad II, IMC 38.3 kg/m². Control regular Consultorio Iván Inzunza, sin derivación PAR. Insulino resistencia pregestacional tratada con metformina hasta las 11 semanas. PTGO y sobrecarga insulina normales a las 22 semanas. Urocultivo negativo. ECO (6) del extra sistema, con descenso del peso fetal estimado, pc 75-90 (31 semanas), pc 50-75(37 semanas) y pc 10 al nacer. Muerte fetal ante parto a las 40 semanas, (RN 3030gr), por hipoxia aguda e insuficiencia placentaria posiblemente asociada a obesidad (Biopsia: extensas zonas de vellosidades avasculares, impregnación meconial de membranas ovulares, vasculopatía fetal trombótica, depósito masivo de fibrinoide perivellositario basal difuso, compatible con infarto del lecho placentario).

Caso 3. M2, 30 años. Obesidad tipo I, IMC 32.5 kg/m². Control regular en Consultorio N. Voullieme y PAR. Cerclaje profiláctico 13 semanas, progesterona hasta las 36 semanas (antecedente de 2 partos prematuros, 1 por IBA). Diabetes gestacional controlada con dieta (glicemias normales hasta el parto). ECO del servicio normales a las 8,12,15 y 22 semanas incluyendo doppler, y a las 35 semanas, pc 50-75. Normotensa. Exámenes normales, Urocultivo negativo. Dos episodios de infección vaginal (candida y bacilos Gram negativos) tratados. Glóbulos blancos y PCR al ingreso normales. Muerte fetal anteparto a las 38.4 semanas, (RN 3480gr.) por hipoxia aguda e insuficiencia placentaria posiblemente asociada a obesidad (Biopsia: retraso de maduración vellositaria

y edema vellositario focal). Sin participación de diabetes (glicemias normales), ni de infección intramniótica (ausencia de funisitis).

Caso 4. M2, 29 años, Obesidad II, IMC 37.2 kg/m², PTGO normal. Controlada regularmente en Consultorio N°5. Sin ECO 11-14 ni 22-24 semanas. No derivada a PAR. Muerte fetal ante parto a las 36.4 semanas, por hipoxia crónica, RN 2350gr, (RCIU severa) menor al pc 3 e insuficiencia placentaria posiblemente asociada a obesidad (Biopsia: edema vellositario extenso, impregnación meconial de membranas ovulares, depósito aumentado de fibrinoide subcorial, con hemorragia subcorial).

Definiciones de los hallazgos placentarios encontradas en estas pacientes (18-20).

1. Edema, inmadurez, retraso madurez: vellosidades inmaduras, con edema del estroma, aumento del diámetro vellositario con prominencia del citotrofoblasto. Manifestación común en diabetes gestacional. Se puede asociar también con hipoperfusión materna.

2. Vellosidades terminales avasculares. Puede estar asociado a diabetes. Puede ser causa de muerte fetal.

3. Depósito masivo de fibrinoide perivellositario-infarto del lecho placentario (lesión no vascular): depósito de fibrina, compuesto por fibronectina, colágeno IV, laminina, producidos por el trofoblasto extravellositario, que rodea y atrapa vellosidades o grupo de vellosidades. Afecta la función placentaria con RCIU y puede causar óbito en el tercer trimestre. Puede asociarse con infección congénita, autoinmunidad.

4. Vasculopatía fetal trombótica: trombos oclusivos y murales producidos en las ramas de las arterias umbilicales, tributarias de la vena umbilical y en los vasos troncales. Puede estar asociado a diabetes, coagulopatías. Secundariamente se producen cambios regresivos en los vasos fetales y vellosidades terminales.

DISCUSIÓN

Los casos clínicos presentados corresponden a embarazadas obesas, con muerte fetal ocurrida al término del embarazo y antes del parto.

Investigaciones recientes sugieren que la obesidad altera la función placentaria al término de la gestación a través de la reducción de mediadores como la apelina y la leptina que regulan el tono vascular placentario (11-14). Además la obesidad materna se asocia con, disminución de los reguladores de la angiogénesis y aumento de los marcadores de inflamación y de estrés oxidativo (15,16). Estos cambios podrían afectar adversamente la función placentaria de intercambio de oxígeno y de transporte de nutrientes y podrían estar relacionados con inadecuado crecimiento fetal y con los resultados adversos presentes en la embarazada obesa.

Por otro lado, los hallazgos histológicos encontrados en las biopsias placentarias de las pacientes obesas con muerte fetal (que también se encuentran en las pacientes diabéticas-insulinorresistentes), son variados: edema, inmadurez vellositaria, retraso de la maduración vellositaria, depósito masivo de fibrinoide perivellositario, vasculopatía fetal trombótica, vellosidades terminales avasculares. De acuerdo a la evidencia actual, estos hallazgos placentarios sugieren una disfunción placentaria con hipoperfusión local, que posiblemente puedan estar asociados a la causa del óbito fetal ocurrido en estas pacientes (18—20).

Este estudio clínico, con resultados morfológicos placentarios, representaría la primera publicación en nuestro medio en señalar la asociación entre obesidad e insuficiencia placentaria como posible causa de muerte fetal al término del embarazo. Este hallazgo es muy importante para la Obstetricia porque permite presentar un mecanismo poco conocido de resultado adverso de la gestación relacionado con la obesidad, epidemia creciente a nivel mundial. Además sugiere que se debe hacer vigilancia rigurosa de la función placentaria al final del embarazo en estas pacientes, para determinar el momento del parto y así evitar el óbito fetal.

Futuras investigaciones que incluyan estudio histológico placentario y autopsia fetal deberán hacerse, para corroborar los hallazgos encontrados en esta comunicación y para entender la fisiopatología de estas muertes fetales.

En resumen, se presentan casos de muerte fetal en pacientes obesas con embarazo de término, con hallazgos placentarios variados, que sugieren insuficiencia placentaria y que pueden asociarse con

obesidad. Evidencias actuales sugieren que los resultados adversos presentados, ocurren al término de la gestación probablemente por disminución de reguladores del tono vascular placentario y de otros reguladores de la angiogénesis atribuibles a la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG* 2013; 120(8): 932-939.
2. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev* 2008; 9(6): 635-683.
3. Ouzounian JG. Risk factors for neonatal brachial plexus palsy. *Semin Perinatol* 2014; 38(4): 219-221.
4. Stamilio DM, Scifres CM. Extreme obesity and postcesarean maternal complications. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1): 227-232.
5. Yao R, Ananth CV, Park BY, Pereira L, Plante LA. Perinatal Research Consortium. Obesity and the risk of stillbirth: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(5): 457.e1-9.
6. Leth RA, Uldbjerg N, Nørgaard M, Møller JK, Thomsen RW. Obesity, diabetes, and the risk of infections diagnosed in hospital and post-discharge infections after cesarean section: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(5): 501-509.
7. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(8): 1175-1182.
8. Tipton AM, Cohen SA, Chelmow D. Wound infection in the obese pregnant woman. *Semin Perinatol* 2011; 35(6):345-349.
9. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(3): 333-340.
10. Ovalle A, Martínez MA, Fuentes A, Marques X, Vargas F, Kakarieka E. et al. Obesity, a risk factor for ascending bacterial infection during pregnancy. *Rev Med Chil.* 2016; 144(4): 476-482.
11. Hanssens S, Marx-Deseure A, Lecoutre S, Butruille L, Fournel A, Knauf C, et al. Maternal obesity alters the adrenergic system at the fetomaternal interface. *Placenta.* 2016; 39: 41-44.
12. Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A. Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta.* 2013; 34(3): 205-211.
13. Farley DM, Choi J, Dudley DJ, Li C, Jenkins SL, Myatt L, et al. Placental amino acid transport and placental leptin resistance in pregnancies complicated by maternal obesity. *Placenta.* 2010; 31(8): 718-724.
14. Hayward CE, Higgins L, Cowley EJ, Greenwood SL, Mills TA, Sibley CP, et al. Chorionic plate arterial function is altered in maternal obesity. *Placenta.* 2013; 34(3):281-7
15. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014; 35(3):171-177.
16. Elfeky O, Longo S, Lai A, Rice GE, Salomon C. Influence of maternal BMI on the exosomal profile during gestation and their role on maternal systemic inflammation. *Placenta.* 2017; 50: 60-69.
17. Alarcón J, Alarcón Y, Hering E, Buccioni R: Curvas antropométricas de RN chilenos. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79(4): 364-372.
18. Huang L, Liu J, Feng L, Chen Y, Zhang J, Wang W. Maternal prepregnancy obesity is associated with higher risk of placental pathological lesions. *Placenta.* 2014; 35(8): 563-569.

19. Perrin VDK. Pathology of the Placenta. Chapter: Placenta as a Reflection of maternal disease. New York: Churchill-Livingstone Inc 1984; 57-70.
20. Keeling JW. Fetal and Neonatal Pathology. Chapter: Placenta and Umbilical Cord. Berlin Heidelberg: Spriger-Verlag 1987; 45-67.

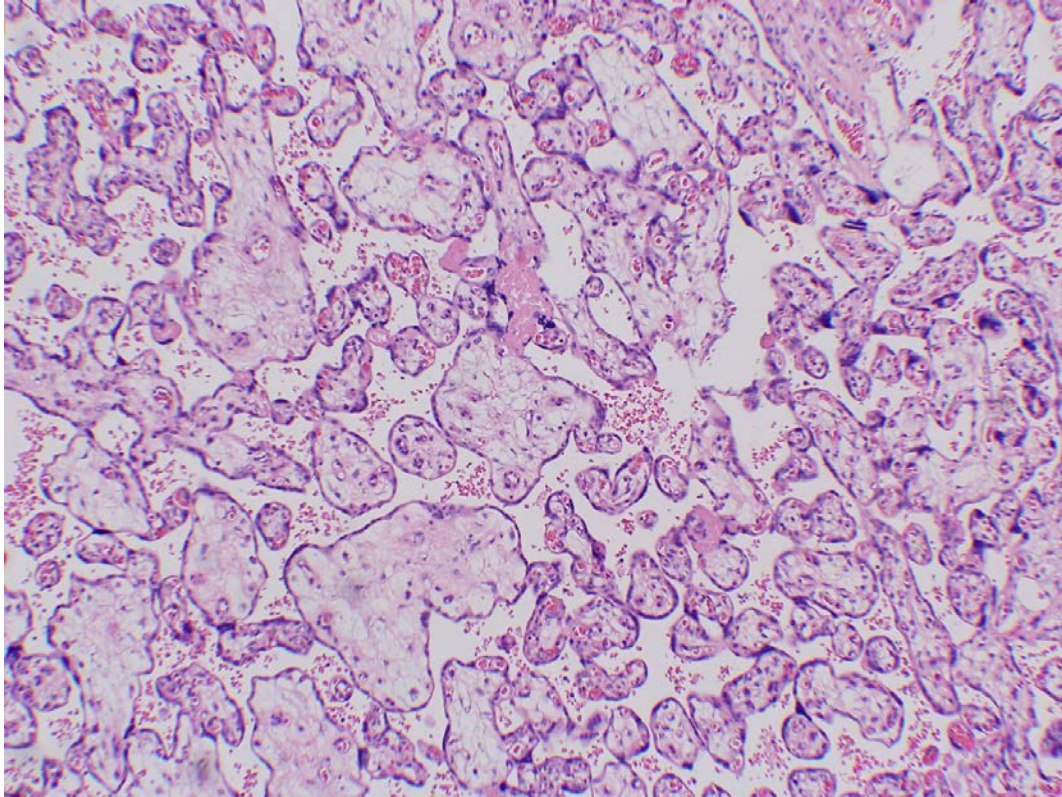


Lámina 611: Edema e inmadurez vellositaria. Hematoxilina Eosina (HE). Aumento al microscopio (AM) 10X.

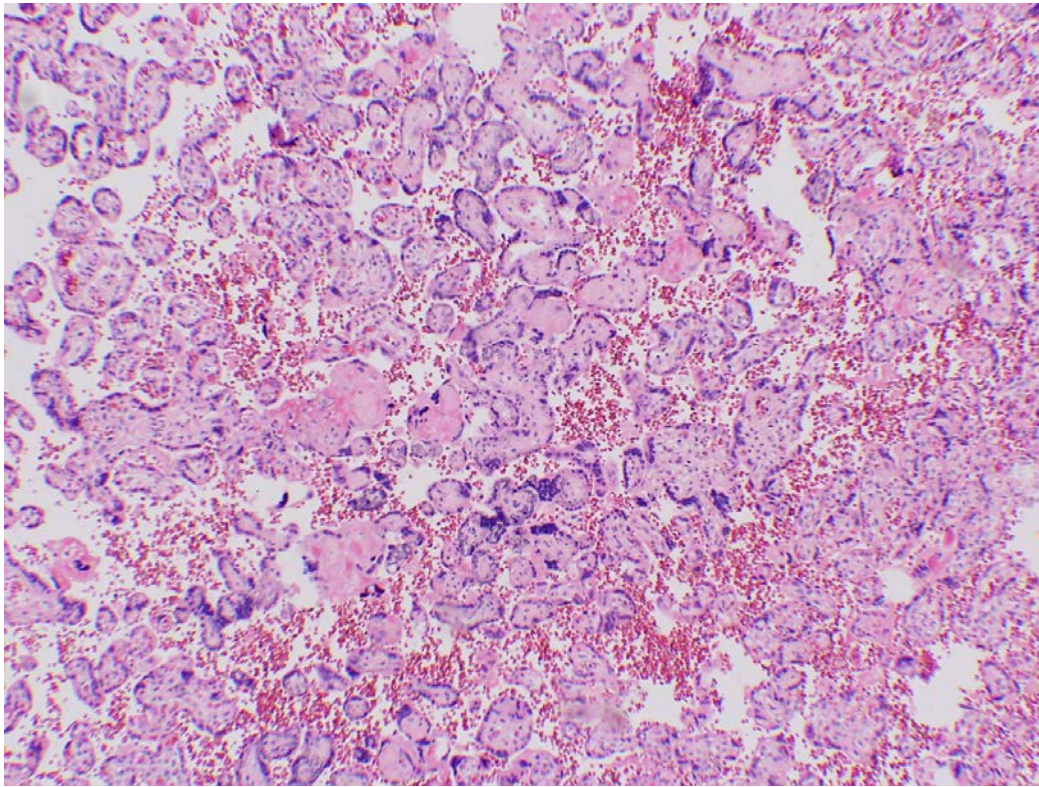


Lámina 614: Vellosidades terminales avasculares HE AM 10X

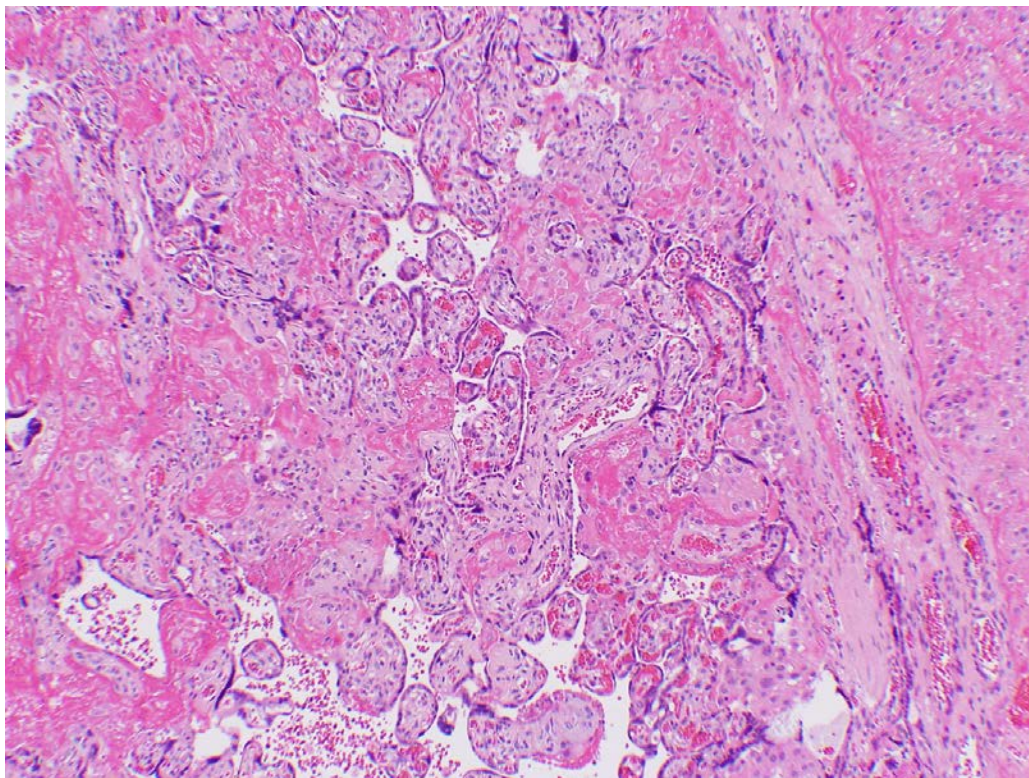


Lámina 615: Depósito masivo de fibrinoide perivillositario HE AM 10X



Lámina 617: Vasculopatía fetal trombótica HE AM 4X