



DISFUNCIÓN DIASTÓLICA FETAL EN ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS DE PRETÉRMINO

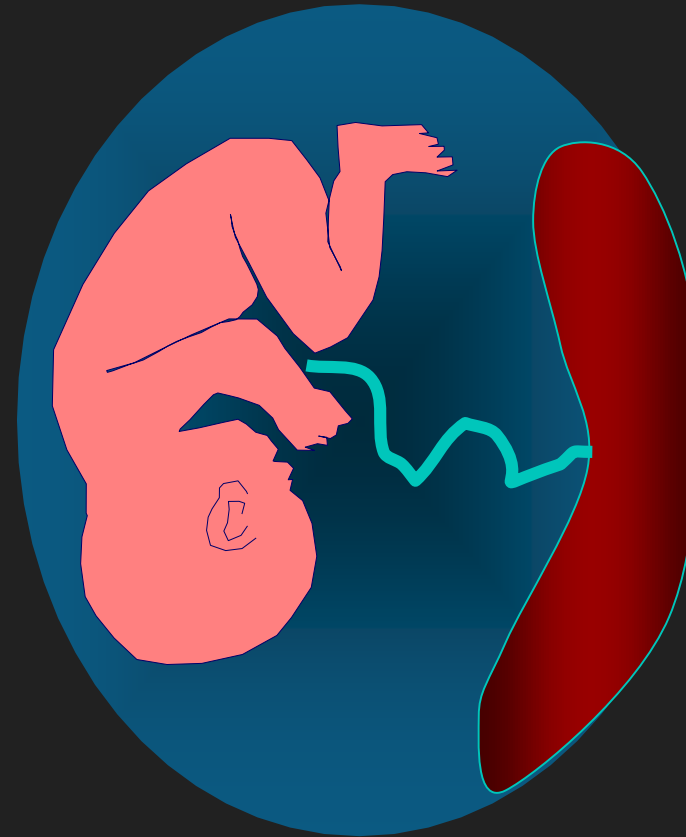
MARCADOR DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL SISTÉMICA

Dr Luis A. Medina H
UMR/UMP
Servicio de Obstetricia y
Ginecología Clínica Las
Condes

Rotura prematura de las membranas



- Definición
 - Rotura de amnios y corion
 - Antes del inicio del T de P
- Frecuencia
 - 10% de todos los partos
 - Terminó 80%, PreTerm 20%
- Importancia
 - Prematuridad
 - Morbilidad infecciosa



Definiciones

- Infección intra-amniótica: cultivo positivo en líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis transabdominal
- Corioamnionitis clínica: cuadro clínico caracterizado por fiebre y otros síntomas y signos característicos.
- Corioamnionitis histológica: infiltrado leucocitario de las membranas fetales y plato corial de la placenta.

Infección y respuesta inflamatoria sistémica fetal

- 1/3 de los casos con RPM de pretérmino tiene bacteremia fetal
- 40% muestra un cuadro inflamatorio sistémico definido como una elevación en la concentración de citokinas en plasma fetal.
- Asociado a un incremento en la incidencia de morbilidad neonatal severa
- Actualmente es un problema diagnóstico y terapéutico.

Infección / Inflamación consecuencias

Corto Plazo

- Muerte Neonatal
- Sepsis Neonatal
- Hemorragia Intraventricular
- Patología respiratoria
- Enterocolitis necrotizante

Gomez, R.; Romero, R et al The fetal inflammatory response syndrome.
Am J Obstet Gynecol, 1998;179:194-202
Mittendorf R, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2003;1438-44

Infección / Inflamación consecuencias

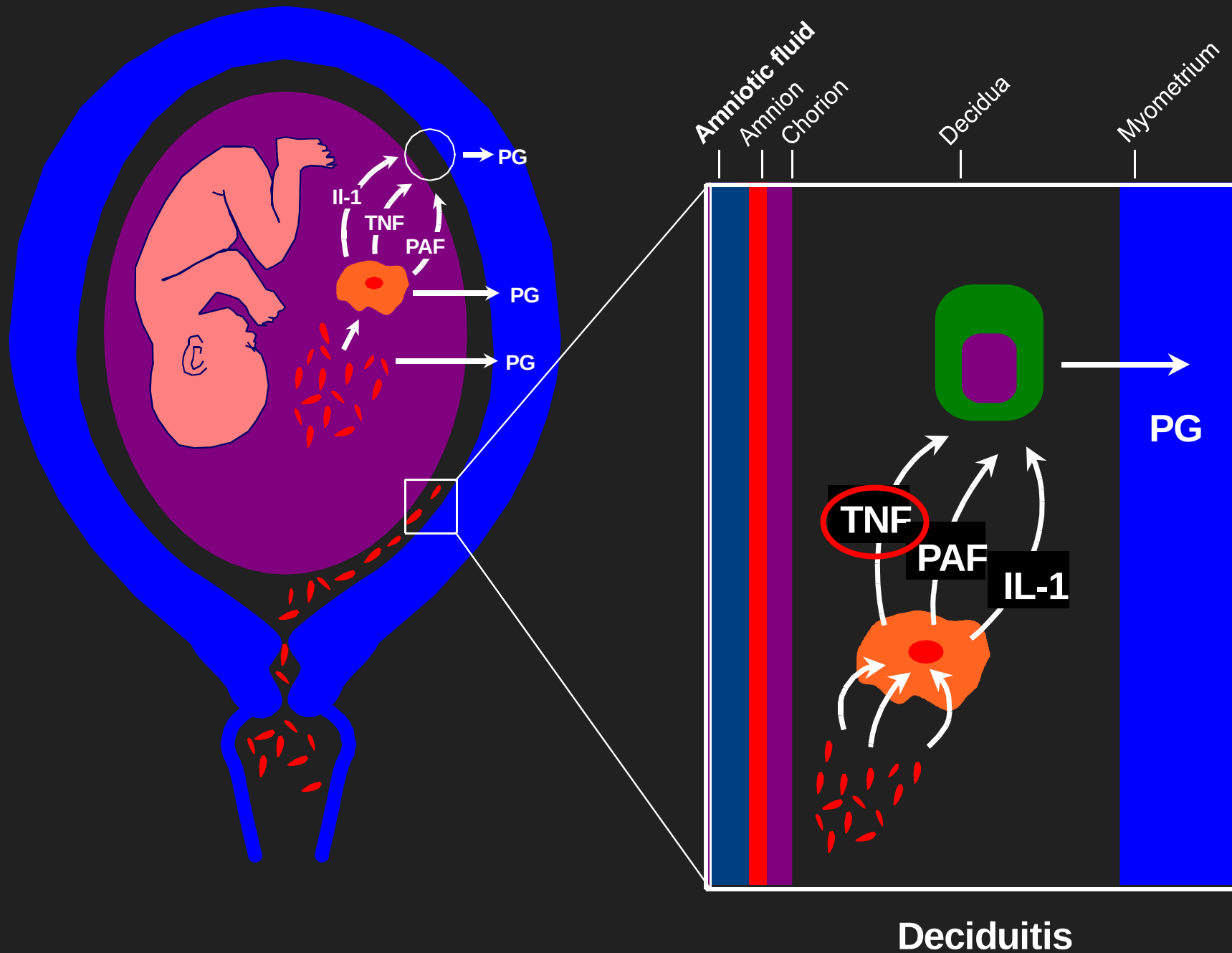
Largo Plazo

- Parálisis Cerebral
- Displasia Broncopulmonar

Gomez, R.; Romero, R et al The fetal inflammatory response syndrome.
Am J Obstet Gynecol, 1998;179:194-202
Mittendorf R, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2003;1438-44

FIRS





SIRS VERSUS FIRS

TABLE 1

Comparison between diagnostic criteria for SIRS and FIRS

SIRS ^{1,2}	Two or more of the following: 1. Changes in temperature >38°C (fever) or <36°C (hypothermia) 2. Heart rate changes >90 bpm (tachycardia) 3. Respiratory rate or PaCO₂ changes >20 breaths/min (tachypnea) or PaCO₂ <32 mm Hg (hypocapnia) 4. White blood cell count changes >12,000 cells/mm³ (leukocytosis) or <4000 cells/mm³ (leukopenia), or more >10% immature (band) cells
FIRS ^{3,4}	At least one of the following: 1. Fetal plasma interleukin-6 (IL-6) concentration IL-6 >11 pg/mL 2. Histopathologic hallmarks: Histologic chorioamnionitis and funisitis

¹ American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74; ² Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. Crit Care Med 1997;25:1789-95; ³ Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998;179:194-202; ⁴ Romero R, Gomez R, Ghezzi F, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. Am J Obstet Gynecol 1998;179:186-93.

Mastrolia. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? Am J Obstet Gynecol 2016.

¿CÓMO
REEMPLAZAMOS
ESTO?



iAL RESCATE!



FORMAS EN QUE EL ULTRASONIDO HA APORTADO A EL ESTUDIO NO INVASIVO EN SOSPECHA DE FIRS

ORGANO FETAL	PARÁMETRO	TIPO DE ALTERACIÓN	FISIOPATOLOGÍA
CORAZÓN	RELACIÓN E/A TEI STRAIN	AUMENTO AUMENTO INVERSIÓN DE PEAK SISTOLICO	ALTERACIÓN A NIVEL DELA COMPLIANCE BENTRICULAR IZQUIERDA
PULMÓN	RESISTENCIA ART PULMONAR	DISMINUCIÓN	VASODILATACIÓN COMO RESPUESTA A FENÓMENOS INFLAMATORIOS PULMOANRES
TIMO	VOLUMEN	DISMINUCIÓN	MIGRACIÓN LINFOCITARIA Y DISMINUCIÓN DE LA RELACION CORTICOMEDULAR
BAZO	PATRON DE FLUJO VENOSO	PATRÓN PULSÁTIL	CAMBIOS EN LA COMPLIANCE DEL SISTEMA CENTRAL DE VENAS
GLANDULA SUPRARRENAL	VOLUMEN	AUMENTO	AUMENTO DE LA ACTIVIDAD GLANDULAR
RIÑÓN	VOLUMEN L.A.	OLIGOAMNIOS	REDISTRIBUCIÓN DE FLUJO SISTÉMICO



Diseño del Estudio

Estudio Retrospectivo

- Casos: Pacientes con Rotura prematura de membranas de Pretérmino (RPO) con infección intraamniótica (n=25) y sin infección intraamniótica (n=42)
- Controles: Pacientes sanos (n=150)

Válvulas auriculoventriculares

Se obtiene a partir de imagen de 4 cámaras.

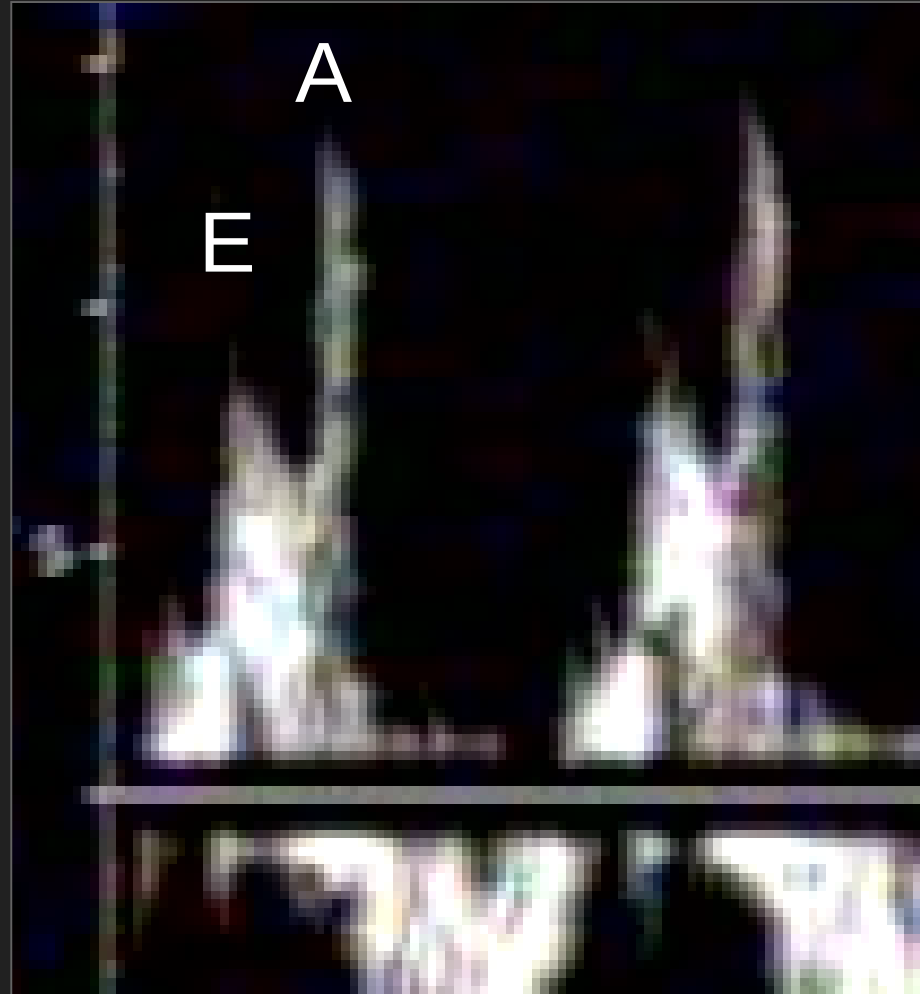
Medición en el sitio de máxima abertura de la válvula.

Flujo diastólico en 2 peaks (E y A)

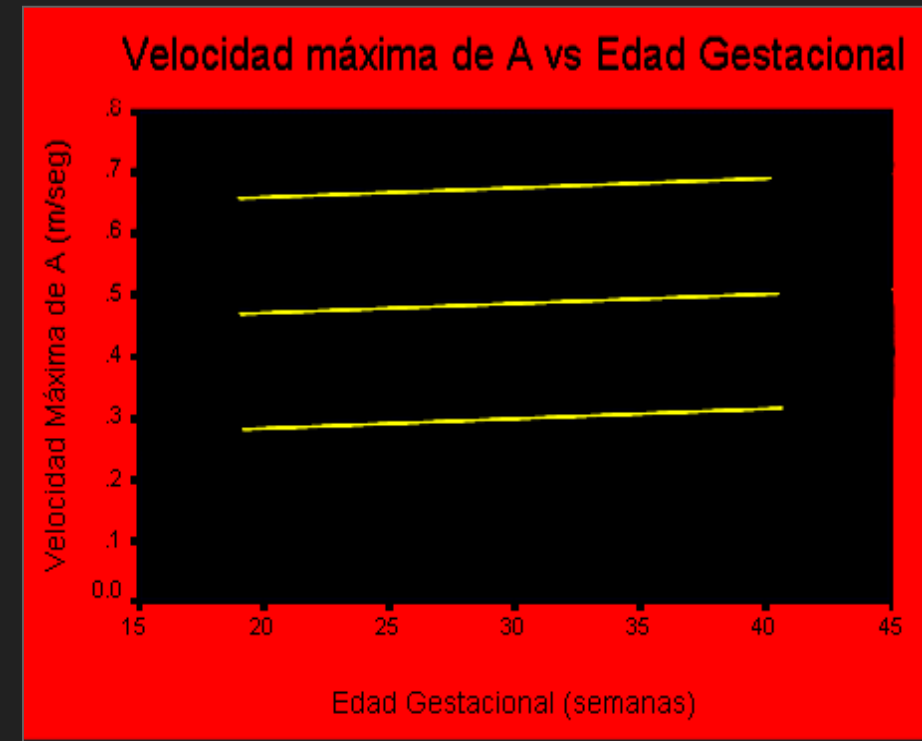
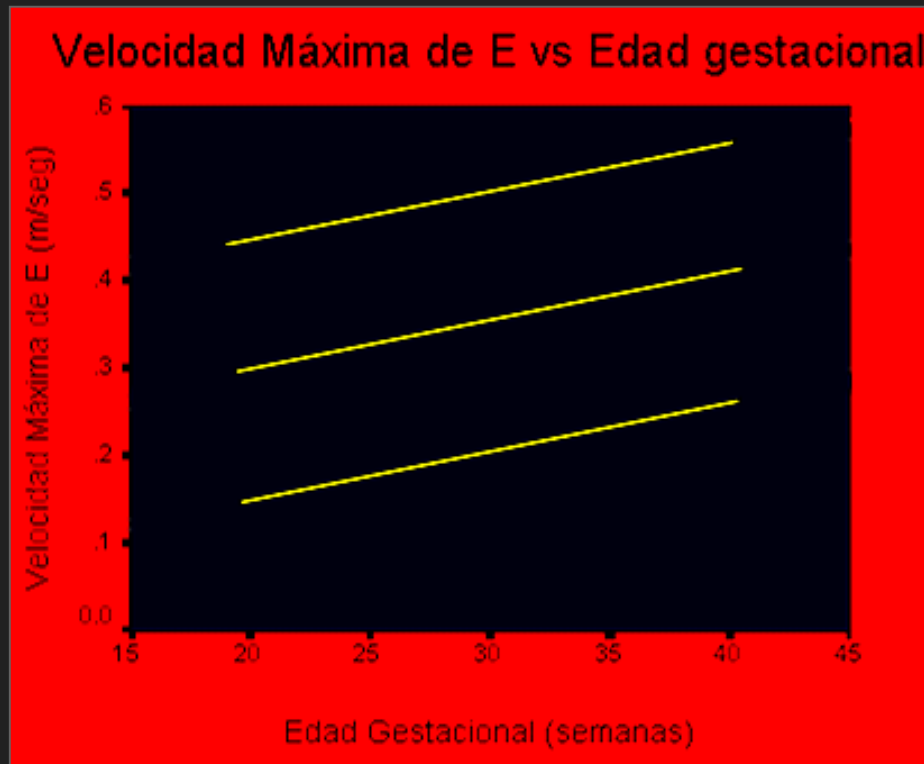
La relación E/A es menor a 1

La relación E/A cambia durante la gestación hasta hacerse cercana a 1 al fin de ella

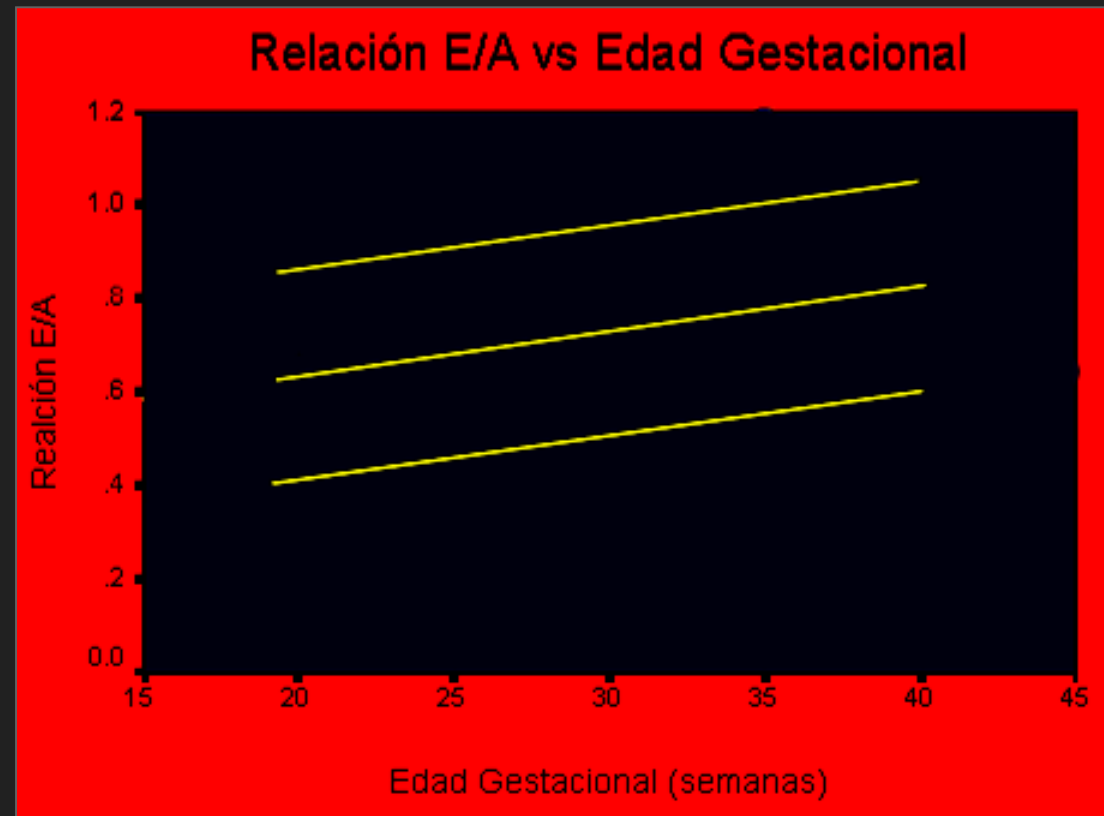
Esta relación es considerada un índice de la función diastólica y expresa la compliance ventricular y la precarga



Válvula Auriculoventricular Mitral



Válvula Auriculoventricular Mitral

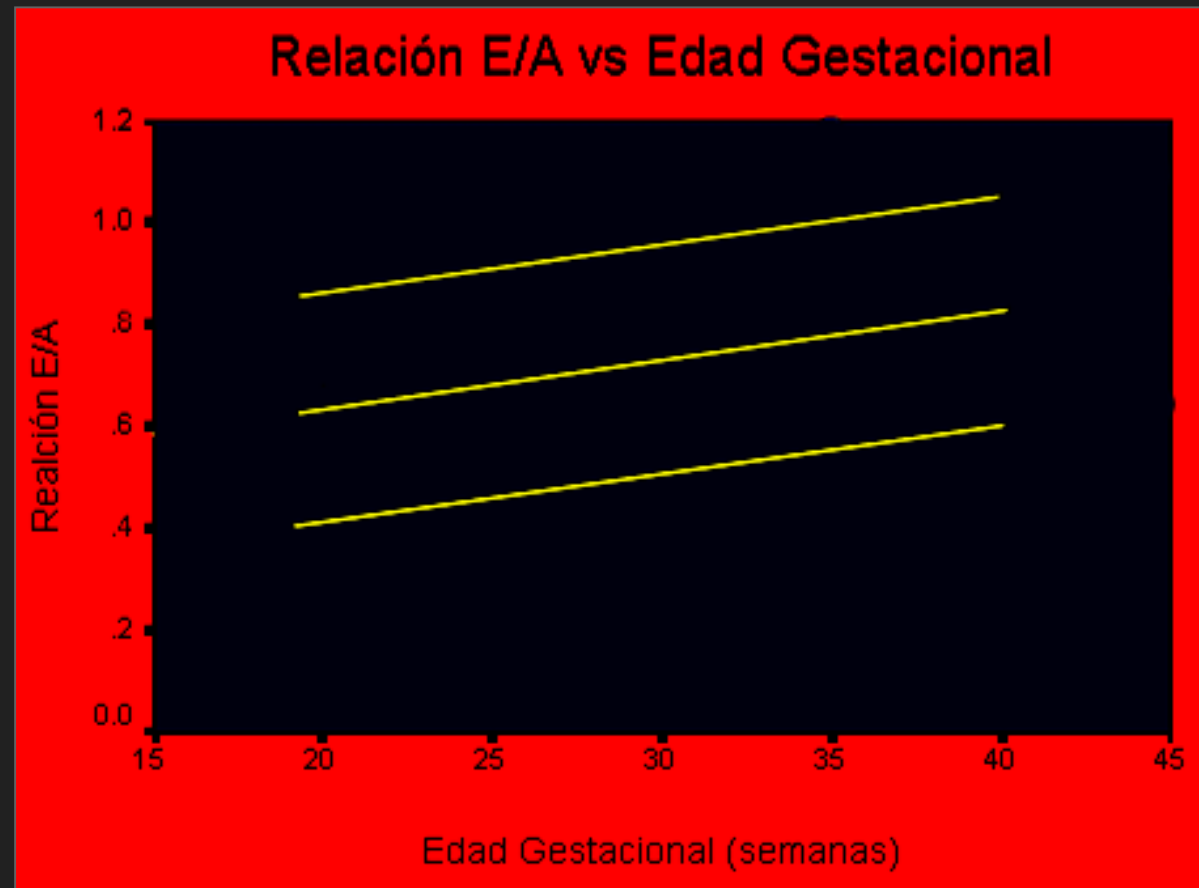


Resultados

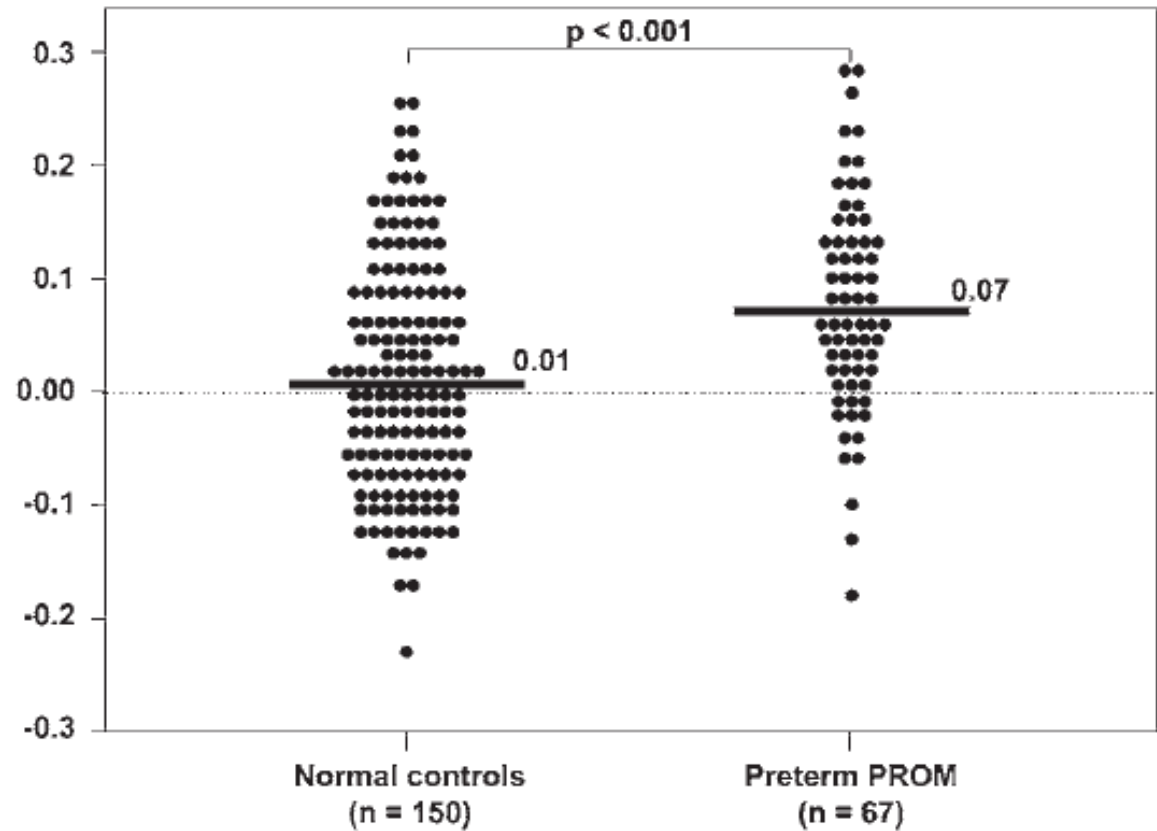
	Controles (n=150)	Casos (n=67)	p
Edad Materna en años (Promedio DS)	25.6 (6.2)	25.9 (6.8)	ns
Paridad Mediana (rango)	1 (0-7)	1 (0-9)	ns
Edad gestacional en semanas (promedio, DS)	39.4 (1.2)	31.2 (3.4)	0.001
Peso Nacimiento en gramos (promedio DS)	3398 (402)	1697 (584)	0.001

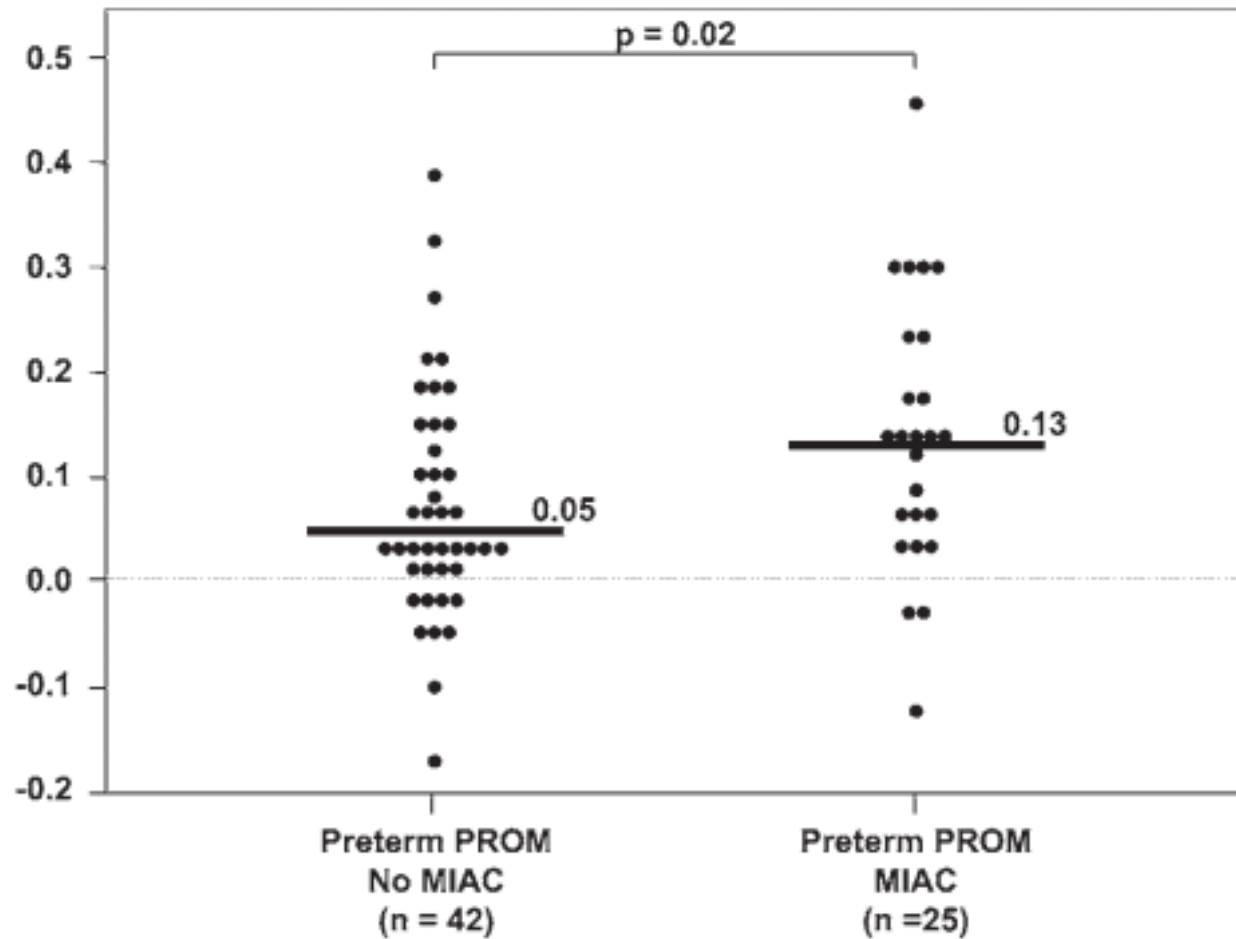
Resultados

Válvula Mitral



Delta Relación E/A válvula mitral , Casos vs controles





Delta
Relación
E/A válvula
mitral ,
IIA vs NO IIA

Table 2 Fetal echocardiography of the mitral valve in patients with preterm premature rupture of membranes (PROM) and controls

Doppler parameter (delta values)	Control (n = 150)	Preterm PROM (n = 67)	p Value
Mitral valve E peak velocity	0.008 (−0.136 to 0.207)	0.027 (−0.126 to 0.217)	0.2
Mitral valve A peak velocity	−0.0095 (−0.198 to 0.295)	−0.035 (−0.19 to 0.296)	0.01*
Mitral valve E/A peak velocity ratio	0.009 (−0.228 to 0.262)	0.067 (−0.171 to 0.452)	< 0.001*
Mitral valve E VTI	0 (−0.015 to 0.019)	−0.002 (−0.01 to 0.025)	0.3
Mitral valve A VTI	0 (−0.014 to 0.20)	−0.004 (−0.015 to 0.014)	0.01*
Mitral valve E/A VTI ratio	0.0175 (−0.528 to 0.971)	0.17 (−0.549 to 0.656)	0.002*
Mitral valve E/A VTI ratio	0.0005 (−0.034 to 0.034)	0.015 (−0.022 to 0.037)	0.6

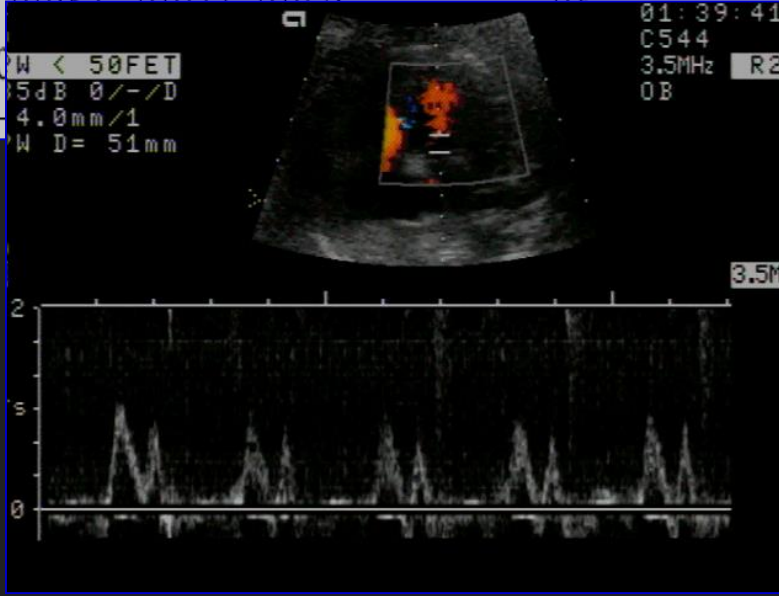
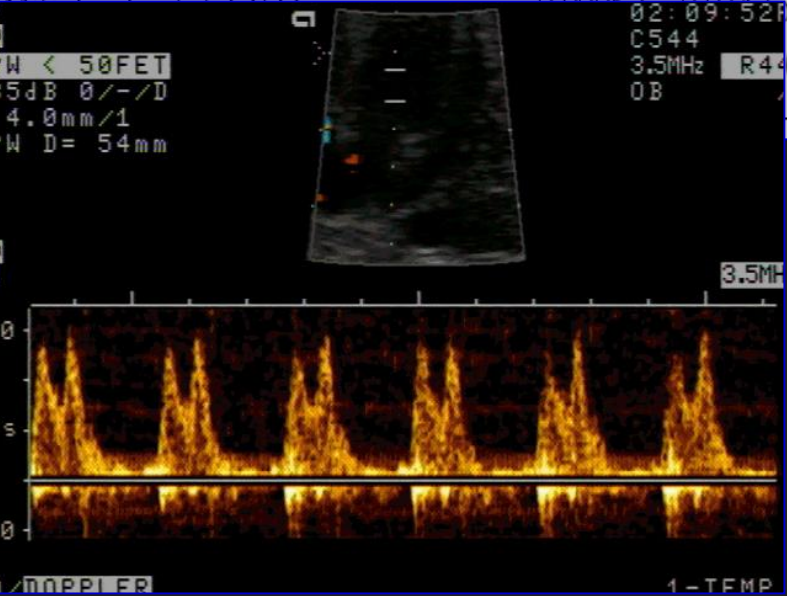


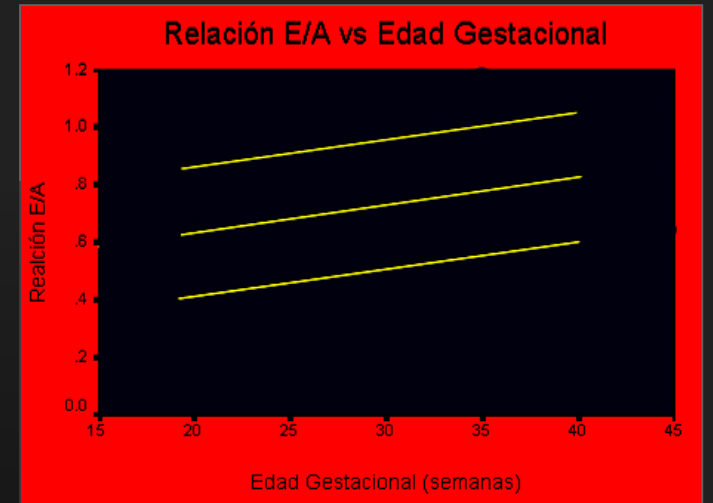
Table 3 Fetal echocardiography of the mitral valve in patients with preterm premature rupture of membranes (PROM) with and without microbial invasion of the amniotic cavity (MIAC)

Doppler parameter (delta values)	Preterm PROM without MIAC (n = 42)	Preterm PROM with MIAC (n = 25)	p Value
Mitral valve E peak velocity	0.028 (−0.11 to 0.158)	0.025 (−0.126 to 0.217)	0.6
Mitral valve A peak velocity	−0.034 (−0.15 to 0.296)	−0.038 (−0.19 to 0.142)	0.4
Mitral valve E/A peak velocity ratio	0.049 (−0.171 to 0.372)	0.131 (−0.129 to 0.452)	0.02*
Mitral valve E VTI	0.002 (−0.01 to 0.024)	0.002 (−0.01 to 0.025)	0.5
Mitral valve A VTI	−0.004 (−0.012 to 0.014)	−0.007 (−0.015 to 0.014)	0.03*
Mitral valve E/A VTI ratio	0.05 (−0.549 to 0.537)	0.202 (−0.19 to 0.656)	0.06
Mitral valve total VTI	0.002 (−0.022 to 0.023)	−0.003 (−0.022 to 0.037)	0.4
Mitral valve A VTI/total VTI ratio	−0.054 (−0.13 to 0.04)	−0.0594 (−0.16 to 0.07)	0.2

Discusión

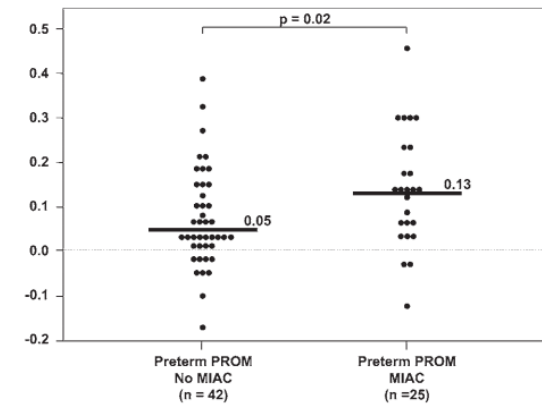
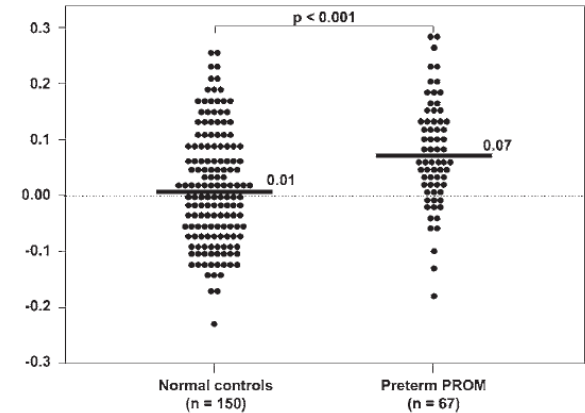
RELACIÓN E/A EN LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA EN EL FETO

- Aumento de la Compliance ventricular
- Reducción de la rigidez ventricular
- Representa aumentos en la precarga ventricular



Fetos con Rotura Prematura de Membranas e Infección intraamniótica

- Mayor compliance Ventricular
- Aumento de la Precarga
- ¿Efecto de los fenómenos Inflamatorios sistémicos?



FIRS



Discusión

- MODIFICACIONES DEL DIÁSTOLE
FUNCIÓN ADAPTATIVA

-

- EFECTO DIRECTO DE CITOQUINAS
INFLAMATORIAS

EVIDENCIA ACTUAL

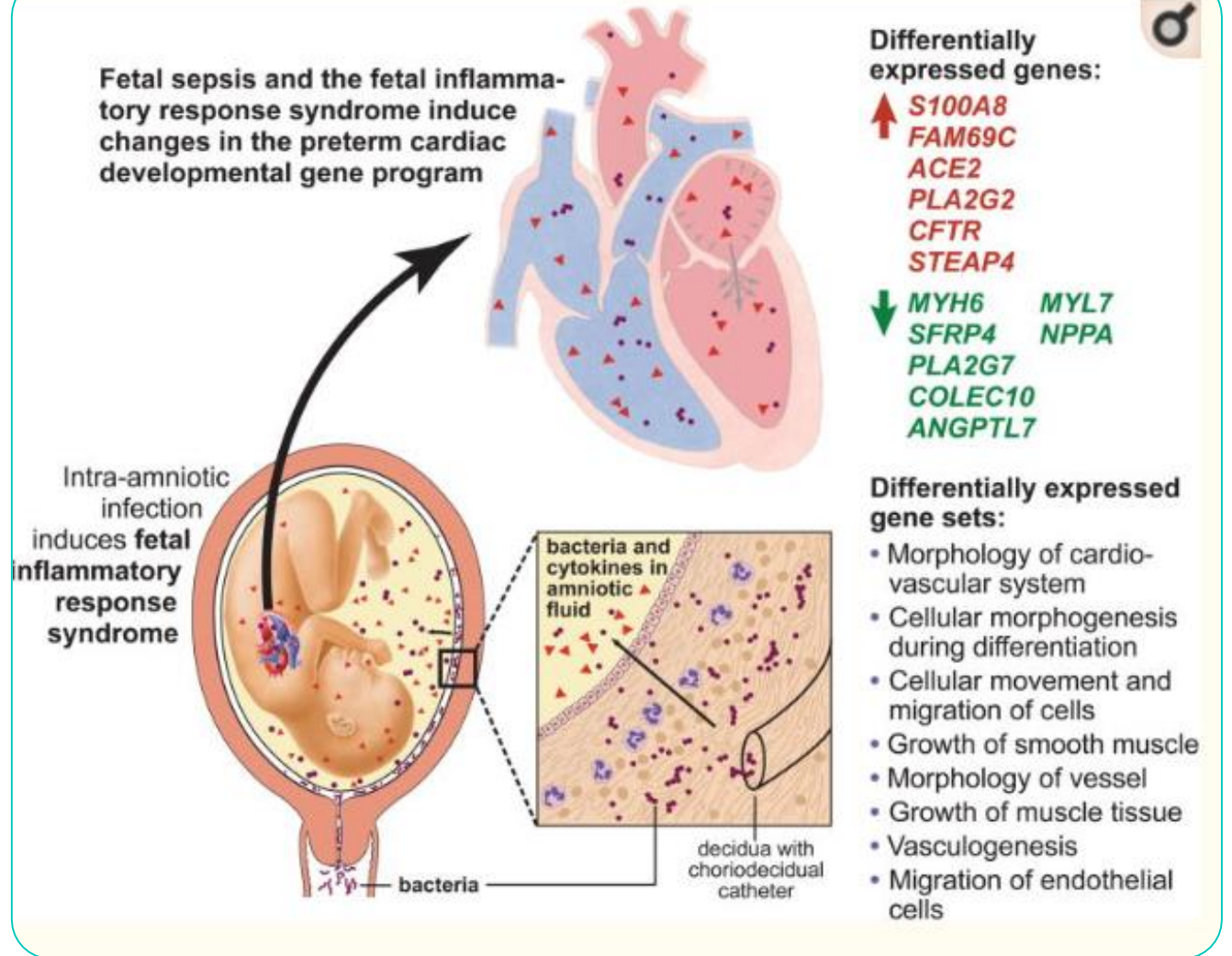
Evidence of Cardiac Involvement in the Fetal Inflammatory Response Syndrome: Disruption of Gene Networks Programming Cardiac Development in Nonhuman Primates

Am J Obstet Gynecol. 2018 Apr; 218(4): 438.e1–438.e16.

Table 2

Select differentially expressed probe sets in the fetal heart of animals developing the fetal inflammatory response syndrome versus saline controls

Probe ID	Gene Name	Symbol	ANOVA Model		IL-6 Model	
			Log2 Fold Change	p value	Model Coefficient *	p value
13782964	Myosin Heavy Chain 6	MYH6	-2.72	0.05**	-0.47	2.0×10^{-5}
13728400	Secreted frizzled-related protein 4	SFRP4	-2.13	0.002	-0.28	1.6×10^{-5}
13746553	Phospholipase A2, Group VII	PLA2G7	-1.58	0.02	-0.23	8.8×10^{-4}
13807788	Glutamate receptor, Ionotropic, AMPA 3	GRIA3	-1.53	7×10^{-4}	-0.19	3.3×10^{-5}
13593196	Natriuretic peptide A	NPPA	-1.51	0.001	-0.14	0.01
13789400	Collectin sub-family member 10	COLEC10	-1.49	0.002	-0.14	0.02
13728244	Myosin regulatory light chain 2, atrial isoform-like	MYL7	-1.49	0.005	-0.19	5.5×10^{-4}
13580672	Angiopoietin-like 7	ANGPTL7	-1.35	0.002	-0.1	0.005
13765171	Iroquois homeobox 4	IRX4	1.16	8×10^{-4}	0.11	0.008
13729406	STEAP family member 4	STEAP4	1.20	9×10^{-4}	0.14	6.1×10^{-4}
13730121	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	CFTR	1.44	8×10^{-4}	0.18	5.5×10^{-5}
13593639	Phospholipase A2, Group IIA	PLA2G2	1.50	0.04	0.19	0.01
13809224	Angiotensin I converting enzyme 2	ACE2	1.75	0.009	0.12	0.1**
13690264	Family with sequence similarity 9, member c	FAM69C	1.84	0.004	0.17	0.02
13599257	S100 calcium binding protein A8	S100A8	2.64	0.004	0.30	0.001



FORMAS EN QUE EL ULTRASONIDO HA APORTADO A EL ESTUDIO NO INVASIVO EN SOSPECHA DE FIRS

ORGANO FETAL	PARÁMETRO	TIPO DE ALTERACIÓN	FISIOPATOLOGÍA
CORAZÓN	RELACIÓN E/A TEI STRAIN	AUMENTO AUMENTO INVERSIÓN DE PEAK SISTOLICO	ALTERACIÓN A NIVEL DELA COMPLIANCE VENTRICULAR IZQUIERDA
PULMÓN	RESISTENCIA ART PULMONAR	DISMINUCIÓN	VASODILATACIÓN COMO RESPUESTA A FENÓMENOS INFLAMATORIOS PULMONARES
TIMO	VOLUMEN	DISMINUCIÓN	MIGRACIÓN LINFOCITARIA Y DISMINUCIÓN DE LA RELACION CORTICOMEDULAR
BAZO	PATRON DE FLUJO VENOSO	PATRÓN PULSÁTIL	CAMBIOS EN LA COMPLIANCE DEL SISTEMA CENTRAL DE VENAS
GLANDULA SUPRARRENAL	VOLUMEN	AUMENTO	AUMENTO DE LA ACTIVIDAD GLANDULAR
RIÑÓN	VOLUMEN L.A.	OLIGOAMNIOS	REDISTRIBUCIÓN DE FLUJO SISTÉMICO

