

Series de Especialidad Clínica

Embolia de líquido amniótico

Steven L. Clark, MD

La embolia de líquido amniótico sigue siendo una de las condiciones más devastadoras en la práctica obstétrica, con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 40,000 partos, y una tasa de mortalidad informada que va del 20 al 60%. La fisiopatología parece implicar una respuesta materna anormal a la exposición al tejido fetal, asociada a rupturas de la barrera fisiológica materno fetal durante el parto. Aparentemente esta respuesta y su posterior daño se relacionan con la activación de mediadores pro- inflamatorios, similar a la observada en el síndrome clásico de respuesta inflamatoria sistémica. Los avances en nuestra comprensión de este síndrome siguen obstaculizados por la falta de criterios de diagnóstico universalmente reconocidos, por las similitudes clínicas de esta condición con otros tipos de padecimiento materno crítico agudo y por la presencia de un amplio espectro de gravedad de la enfermedad. Es probable que las series clínicas que utilizan bases de datos poblacionales o administrativos, que no incluyen la revisión de historias clínicas individuales por personas con experiencia en cuidados obstétricos críticos, sobreestimen la incidencia y subestimen la mortalidad de esta condición, por la inclusión de mujeres que no presentaron embolia de líquido amniótico. Los datos relativos a la presencia de factores de riesgo de embolia de líquido amniótico son inconsistentes y contradictorios; en la actualidad no se ha identificado ningún factor de riesgo presunto que pudiera justificar la modificación de la práctica obstétrica general para reducir el riesgo de esta condición. El tratamiento para la madre es principalmente sintomático, mientras que el parto inmediato para la madre que ha sufrido paro cardiorrespiratorio es fundamental para mejorar los efectos en el recién nacido.

(Obstet Gynecol 2014;123:337-48)

DOI: 10.1097/AOG.000000000000107

De los Servicios Clínicos para la Mujer y el Niño del Hospital Corporation of America, Nashville, Tennessee.

Educación médica continua disponible para este artículo en <http://links.lww.com/AOG/A466>.

Autor a quien se puede remitir correspondencia: Steven L. Clark, MD, Medical Director, Women's and Children's Clinical Services, The Hospital Corporation of America, P.O. Box 404, Twin Bridges, MT 59754; e-mail: Steven.clark1@hcahealthcare.com.

Declaración Financiera

El autor no informó de conflicto potencial de interés alguno.

© 2014 por The American College of Obstetricians and Gynecologists. Publicado por Lippincott Williams & Wilkins.

ISSN: 0029-7844/14

A pesar de estar reconocido como una entidad definida desde hace casi 100 años, el síndrome comúnmente denominado embolia de líquido amniótico sigue siendo una de las condiciones más enigmáticas y devastadoras en obstetricia. Aunque es poco frecuente en un sentido absoluto, los artículos más contemporáneos sobre muerte materna en países desarrollados informan la embolia de líquido amniótico como la principal causa de mortalidad en la población embarazada.¹⁻⁵ Además de su importancia clínica, la embolia de líquido amniótico es un ejemplo clásico de una condición cuyo origen se confundió durante muchos años por las menos que rigurosas revisiones por pares o arbitrajes, la publicación de casos clínicos de mala calidad y la falta de atención selectiva acerca de datos contradictorios que no confirmaban los supuestos tradicionales en relación con la fisiopatología de este síndrome.^{6,7} Durante más de medio siglo, estas prácticas condujeron a los investigadores que intentaron entender, prevenir o tratar este padecimiento, a una búsqueda inútil. En las últimas dos décadas, un trabajo de investigación más riguroso ha mejorado enormemente nuestra comprensión de esta condición.

CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

Aunque la aparición de un síndrome que sugería embolia de líquido amniótico se informa ya en 1926, esta condición recibió su primera descripción sistemática en 1941 en un pequeño estudio de pacientes informado por los patólogos Steiner y Luschbaugh.^{8,9} Estos autores informaron sobre 32 casos de mujeres que murieron por "choque obstétrico" durante el trabajo de parto. En ocho de ellas, el examen cuidadoso de la autopsia reveló células escamosas u otros restos de presunto origen fetal en la circulación arterial pulmonar materna, además de otros hallazgos. A pesar de las muy distintas presentaciones clínicas, estos autores consideraron que todas las pacientes habían muerto por un síndrome clínico específico, basándose únicamente en hallazgos histológicos pulmonares similares, y llegaron a la conclusión de que habían muerto como resultado de una "embolia pulmonar por líquido amniótico", lo cual dio lugar al término embolia de líquido amniótico.⁹

En las décadas siguientes, los supuestos de estos autores con respecto a la naturaleza patognomónica de tales hallazgos pulmonares y sus implicaciones fisiopatológicas fueron escasamente cuestionados. Las pacientes con hallazgos patológicos similares a los descritos en el informe de Steiner y Luschbaugh a menudo se les dio el diagnóstico de embolia de líquido amniótico, independientemente de la presentación clínica; los informes que describían los mencionados restos celulares en la circulación de mujeres con condiciones no relacionadas con embolia de líquido amniótico fueron ignorados en gran medida.^{6,7,10} Como resultado, aparecieron en la literatura médica numerosos casos clínicos que describían una increíble variedad de supuestas presentaciones de "embolia de líquido amniótico" basadas únicamente en la detección de células fetales u otros residuos de presunto origen fetal en las arterias pulmonares durante la autopsia.^{6,7} Sin embargo, una revisión acuciosa de los datos clínicos proporcionados en el informe original de Steiner y Luschbaugh revela que en siete de los ocho casos reportados, las pacientes parecen haber muerto de una condición semejante a sepsis o hemorragia por ruptura uterina no diagnosticada; sin embargo, se consideraron como casos índice de una nueva condición (embolia de líquido amniótico), basándose exclusivamente en los hallazgos histológicos pulmonares.^{6,7,9}

Con la introducción del catéter arterial pulmonar para cuidados críticos obstétricos en la década de los ochenta, se hizo posible un examen más frecuente de muestras histológicas de las arterias pulmonares en pacientes vivas. Durante esta década, varios informes documentaron hallazgos patológicos idénticos en mujeres embarazadas con una variedad de condiciones no relacionadas con embolia de líquido amniótico, ya fuera como resultado del paso de células fetales a la circulación materna durante un parto sin incidentes o atribuibles a la detección de células escamosas adultas, histológicamente indistinguibles, introducidas como subproducto de múltiples sitios de acceso vascular, lo cual es común en pacientes graves en condición crítica.^{6,7,11} Dicho análisis llevó al colapso del bien intencionado pero erróneo diagnóstico de castillo de naipes construido sobre la detección de células escamosas en la circulación arterial pulmonar materna. Estas observaciones pusieron en duda la validez de los casos notificados entre 1941 y 1985, en los que el diagnóstico de embolia de líquido amniótico se basaba únicamente en los hallazgos patológicos. Parece ser que una temprana pero en general ignorada advertencia de Eastman en 1948 fue bastante profética: "Tengamos cuidado de no hacer del diagnóstico de embolia de líquido amniótico un cesto de basura para los casos de muerte inexplicable durante el parto."¹²

La confusión en torno a la naturaleza fisiopatológica de la embolia de líquido amniótico se vio agravada por un gran número de estudios en animales, publicados en las décadas posteriores a la descripción inicial de esta condición (Tabla 1).^{6,7,13-16} Estos estudios por lo general referían los cambios fisiopatológicos resultantes de la inyección de líquido amniótico o meconio humano, entero o filtrado, en la circulación central de diversas especies animales^{6,7} (Tabla 1). La mayoría de los estudios asumieron un simple mecanismo mecánico de lesiones basado en los supuestos originales de Steiner y Luschbaugh, que se puede resumir de la siguiente manera: el líquido amniótico es forzado de alguna manera hacia la circulación materna provocando la obstrucción del flujo sanguíneo arterial pulmonar, ya que los restos celulares del líquido amniótico son filtrados por los capilares pulmonares. Dicha obstrucción conduce a hipoxia, insuficiencia cardíaca derecha y muerte.

A pesar de dicho supuesto, estos estudios demostraron en realidad un grupo increíblemente heterogéneo de cambios fisiológicos en los sujetos animales. Desafortunadamente, los hallazgos que no cumplieron con el mecanismo tradicional supuesto de lesión fueron por lo general ignorados, o bien considerados como aberraciones.^{6,7,10} Lo más dramático fue que los únicos dos estudios realizados en primates utilizando líquido amniótico autólogo u homólogo no demostraron efectos fisiológicos adversos en

lo absoluto, a pesar de la infusión en un estudio, de un volumen de líquido amniótico que representaría el 80% del volumen uterino completo.^{13,14} También se ignoró en gran medida un informe en el que se inyectó líquido amniótico humano a mujeres en estado terminal con carcinoma de ovario, una vez más, sin efectos nocivos.¹⁵ Tal vez la evaluación más razonable de estos estudios sería concluir que la inyección de grandes cantidades de líquido amniótico o de materia fecal del feto de una especie en la circulación central de mamíferos pequeños de una especie diferente en ocasiones causa efectos fisiológicos adversos. La relevancia de esta observación para el síndrome humano de embolia de líquido amniótico es, en el mejor de los casos, dudosa. Una evaluación objetiva de este conjunto de evidencias muestra con bastante claridad que el paso de líquido amniótico homólogo a la circulación central de los primates y los humanos es generalmente inocuo, incluso en grandes volúmenes.¹³⁻¹⁵ Algunos estudios más recientes realizados cuidadosamente en animales, utilizando inyección de material fetal homólogo y autólogo también han arrojado hallazgos fisiológicos bastante diferentes al modelo tradicional aquí descrito.^{7,16}

Tabla 1. Modelos Animales de Embolia del Líquido Amniótico

Autor del estudio	del Año	Animal	Anestesiada	Pre-ñada	Efectos				
					LA Filtrado	LA Entero	Especie de LA	Cambios hemodinámicos	Coagulopatía *
Steiner	1941	Coneja o perra	No	No	No	Sí	Humano	No examinado (muerte)	No
Cron	1952	Coneja	No	No	No examinado	Sí	Humano	No examinado (muerte)	No
Schneider	1953	Perra	No	No	No examinado	Sí	Humano	No examinado (muerte)	Sí
Jacques	1960	Perra	Sí	No	No examinado	Sí	Humano o perro	Sí	Sí
Halmagyi	1962	Oveja	Sí	No	No	Sí	Humano	Sí	No
Attwood	1965	Perra	Sí	No	Sí	Sí	Humano	Sí	Sí
Stolte	1967	Mona	Sí	Sí	No	No	Humano o mono	No	No
Macmillan	1968	Coneja	No	No	No	Sí	Humano	No examinado (muerte)	No
Reis	1969	Oveja	Sí	Sí	Sí	Sí	Oveja	Sí	No
Dutta	1970	Coneja	Si	No	No examinado	Sí	Humano	No examinado (muerte)	No
Adamsons	1971	Mona	Sí	Sí	No examinado	No	Mono	No	No
Kitzmler	1972	Gata	Sí	No	No	Sí	Humano	Sí	No
Spence	1974	Coneja	No	Sí	No	No	Conejo	No	No
Reeves	1974	Ternera	No	No	No examinado	Sí	Ternera	Sí	No
Azegami	1986	Coneja	No	No	No	Sí	Humano	No examinado (muerte)	No
Richards	1988	Rata†	Sí	No	Sí	No examinado	Humano	Flujo coronario	No examinado
Hankins	1993	Cabra	Sí	Sí	Sí	Sí	Cabra	Sí	No
Petroianu	1999	Cerda miniatura	Sí	Sí	Sí	Sí	Cerdo miniat.	No examinado	Sí
Rannou	2011	Coneja	Sí	Sí	No	Sí	Conejo	No	Sí

LA, líquido amniótico.

Adaptado con el permiso de Lippincott Williams y Wilkins/Wolters Kluwer Health: Clark SL. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1990;360-8; modificado de Dildy GA, Belfort MA, Clark SL. Anaphylactoid syndrome of pregnancy (amniotic fluid embolism). In: Belfort M, Saade G, Foley M, Phelan J, Dildy G, editors. *Critical care obstetrics*. 5th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2010. p. 466-74; modificado de Clark SL Amniotic fluid embolism. En: Clark SL, Phelan JP, Botton DB, editors. *Critical care obstetrics*; Oradell (NJ): Medical Economics; 1987; y modificado de Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Clin Perinatol* 1986;13:801-11.

*En la mayoría de las pacientes.
†Preparación de corazón aislada.

En este contexto de criterios de diagnósticos erróneos y modelos deficientes en animales, no es sorprendente que durante décadas se haya avanzado poco en la comprensión, diagnóstico o tratamiento de esta condición. La era moderna de la embolia de líquido amniótico fue anunciada en la década de los ochenta con la publicación de varios estudios que fueron posibles gracias al desarrollo de técnicas clínicas para el cateterismo de la arteria pulmonar de mujeres en estado crítico, investigaciones científicas básicas sobre la fisiología materno fetal y el establecimiento del primer registro sistemático de casos de embolia de líquido amniótico.^{10,11,17-19} Estos estudios revelaron varios resultados sorprendentes que condujeron a una reevaluación y rechazo de teorías previas de su patogénesis.

FISIOPATOLOGÍA

Un cuidadoso monitoreo hemodinámico central de mujeres con embolia clásica de líquido amniótico revela un cuadro hemodinámico muy diferente y más complejo que el modelo original que implica una simple obstrucción del lecho arterial pulmonar.¹⁸⁻²⁰ El origen fisiológico de esta secuencia de alteraciones hemodinámicas no ha sido completamente comprendido, pero parece implicar una secuencia compleja de reacciones fisiopatológicas resultantes de la activación anormal de sistemas mediadores pro inflamatorios similares a los presentes en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que sigue al casi universal paso de antígenos fetales a la circulación materna durante el proceso de parto^{6,7,10,21,22} (Fig. 1). Los informes de caso en los que se pudo hacer rápidamente una ecografía cardíaca transesofágica, así como modelos animales cuidadosamente desarrollados, indican la presencia de un período inicial transitorio de hipertensión pulmonar y sistémica.^{16,23} A partir de entonces, una profunda depresión de la función ventricular izquierda con presiones arteriales pulmonares normales parecen ser las alteraciones hemodinámicas dominantes en la embolia de líquido amniótico humano en mujeres que sobreviven el tiempo suficiente para que se establezca un monitoreo hemodinámico central.¹⁸⁻²⁰ La depresión miocárdica puede implicar hipoxia miocárdica secundaria a una lesión pulmonar o paro cardíaco, inducidos por embolia de líquido amniótico o puede incluir espasmo de la arteria coronaria e isquemia miocárdica directa, como se ha demostrado en el modelo de esta enfermedad utilizando ratas.^{10,24}

Las manifestaciones pulmonares de la hipoxia parecen tener su origen en un período inicial de derivación profunda, a menudo seguido (en las supervivientes) por patrones de lesión pulmonar compatibles con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Es importante destacar que las manifestaciones cardíacas y pulmonares de esta condición no pueden ser vistas como distintas una de otra: la disfunción en cualquiera de uno de los sistemas de órganos generalmente afectará al otro.

Las pacientes cuyo cuadro clínico inicial no incluye un paro cardíaco fatal a menudo desarrollan una coagulopatía, que puede ser en última instancia la causa principal de muerte. La coagulopatía es el tercer elemento de la tríada clásica de signos y síntomas que conforman el síndrome de embolia de líquido amniótico.^{6, 7,10} Consistentemente con la naturaleza variable de las manifestaciones clínicas de la embolia de líquido amniótico, también se ha observado que ciertas pacientes desarrollan coagulación intravascular diseminada, severa aguda en aislamiento en el momento del parto y exanguinación sin evidencia clínica perceptible de disfunción cardiopulmonar primaria.^{6,7} La naturaleza de esta coagulopatía sigue siendo parcialmente comprendida y su evidencia, contradictoria. Se ha demostrado que el líquido amniótico acorta el tiempo de coagulación *in vitro* e induce la agregación plaquetaria y la liberación del factor plaquetario III, así como la activación tanto del factor X como de la cascada de complemento.^{6,7} El líquido amniótico es también una fuente del factor tisular iniciador de la coagulación y ha mostrado inducir trombocitopenia transitoria en el modelo con conejos.^{25,26} Sin embargo, los investigadores han llegado a conclusiones contradictorias en cuanto a si la cantidad de pro coagulante en líquido amniótico claro es suficiente para causar una coagulopatía clínicamente significativa.^{6,7,25} Los niveles altos de inhibidor de la ruta del factor tisular que se encuentran en el líquido amniótico durante el periodo tardío del embarazo inhibirían la actividad pro coagulante y de hecho es posible que contribuyan a lo poco común de esta condición.²⁷

Es notable que las dos únicas condiciones en obstetricia conocidas clásicamente por causar coagulopatía consuntiva aguda severa (y no dilucional) sean la embolia de líquido amniótico y casos poco comunes de desprendimiento masivo de la placenta. Ambos implican presumiblemente liberación de tejido fetal, tromboplastina placentaria, o ambos, hacia la circulación materna. Debe suponerse que la coagulopatía en estos dos casos tiene mecanismos fisiopatológicos similares. También es intrigante que muchos casos de

placenta acreta incluyan colapso cardiovascular y coagulopatía materna, que se producen antes de un cierto grado de pérdida de sangre o de un choque que normalmente se requiere para su desarrollo, lo que sugiere que la línea entre placenta acreta, desprendimiento de placenta, y embolia de líquido amniótico no siempre está definida y puede implicar una secuencia similar de mediadores inflamatorios, activación de la cascada de coagulación o ambos, en respuesta a la exposición a antígenos fetales.

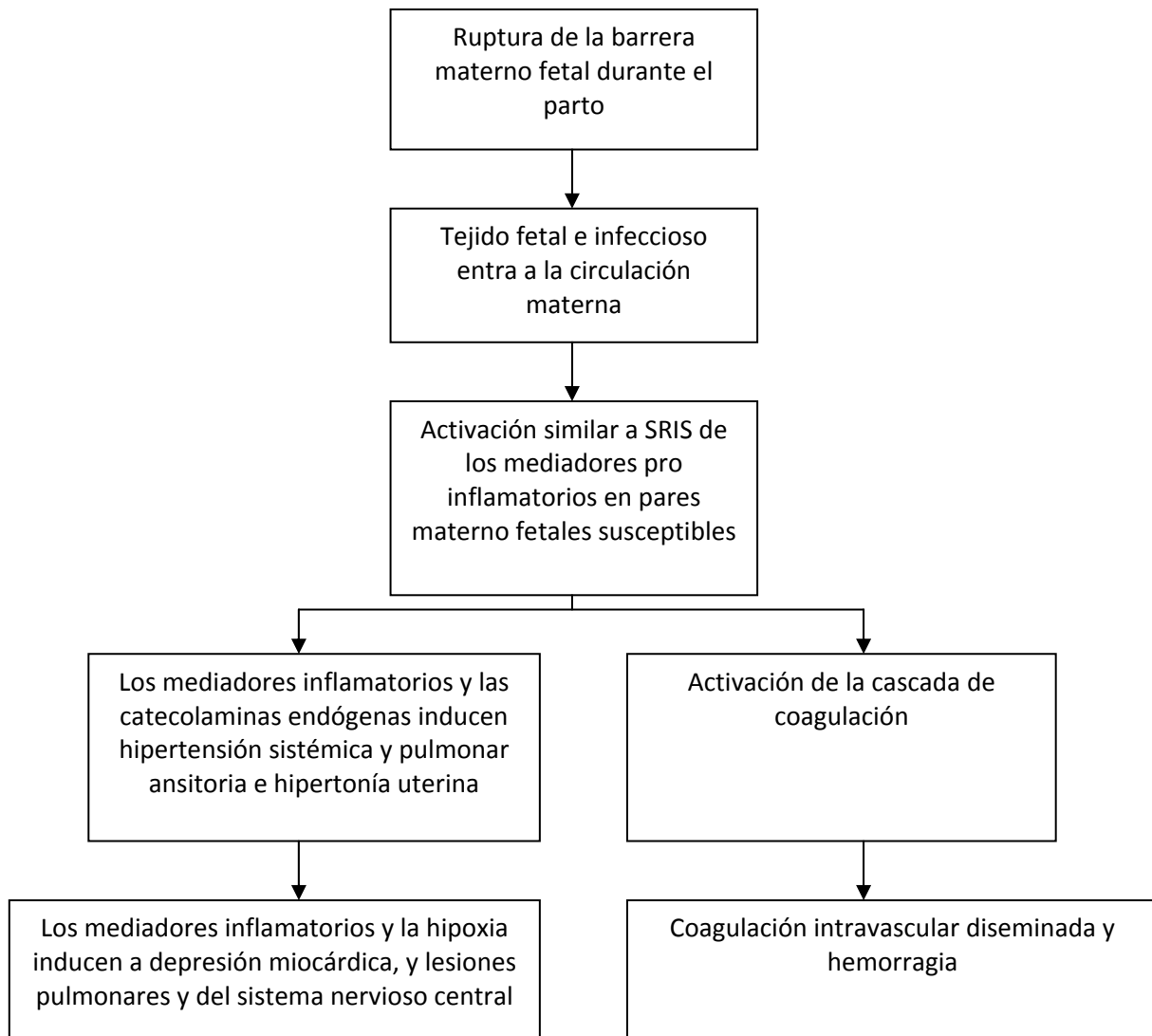


Fig. 1. Mecanismo propuesto de la embolia de líquido amniótico. SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Clark. *Amniotic Fluid Embolism. Obstet Gynecol* 2014.

Cuando se toma en cuenta el espectro de manifestaciones clínicas y de laboratorio del síndrome clásico de embolia de líquido amniótico, son sorprendentes las similitudes entre la embolia de líquido amniótico y enfermedades como el choque anafiláctico o el choque mediado por endotoxinas.^{7,10,22} Todos parecen implicar una respuesta anormal del huésped a la exposición a diversos antígenos externos, con la posterior liberación de mediadores endógenos que provocan la fisiopatología del síndrome clínico específico. De hecho, ahora se sabe que la embolia grasa traumática, que una vez se consideró relacionada con un

mecanismo obstructivo simple, similar al originalmente postulado para la embolia de líquido amniótico, es mucho más compleja e implica una liberación y respuesta similares a mediadores inflamatorios endógenos.²⁸ En un modelo animal de embolia de líquido amniótico, el tratamiento previo de las pacientes con un inhibidor de la síntesis de leucotrienos demostró evitar la muerte.²⁹ Por tanto, parece ser que la embolia de líquido amniótico es, desde un punto de vista fisiopatológico, parecida al SRIS, común en condiciones tales como choque séptico, en el que una respuesta anormal del huésped, en lugar de la naturaleza intrínseca del antígeno incitante, es la principal responsable de las manifestaciones clínicas.³⁰ La naturaleza del desafío antigénico y de la liberación de mediadores endógenos del huésped pueden determinar tanto las similitudes como las diferencias en las manifestaciones clínicas de estas condiciones y también parecen influir en la gravedad clínica de la embolia de líquido amniótico. Alternativamente, una desinhibición brusca de la inmunosupresión generalizada vista en el embarazo, por la exposición a citocinas inflamatorias, tiene una base fisiológica reconocida y podría contribuir a la "tormenta inmunológica" que parece operar en la embolia de líquido amniótico.³¹ Debido a que el paso de tejido fetal hacia la circulación materna parece ser ubicuo durante el parto, e incluso en las etapas tempranas del embarazo, los esfuerzos futuros para prevenir esta condición pueden basarse en la identificación de las mujeres en riesgo de presentar esta respuesta anormal.²²

Debido a que el líquido amniótico en sí es inocuo y a que la fisiopatología de este síndrome no es de naturaleza embólica, parece razonable concluir que el nombre embolia de líquido amniótico es un término inapropiado. Dada la aparente relación de esta condición con la liberación anormal de mediadores endógenos con similitudes clínicas a condiciones parecidas a las del SRIS, tales como sepsis y anafilaxis severas, en 1995 propusimos un nuevo término que destaca las manifestaciones clínicas de tipo anafiláctico del síndrome: síndrome anafilactoide del embarazo.¹⁰ Aunque este término tiene sentido desde un punto de vista clínico y fisiológico, no se ha adoptado ampliamente; incluso entre los autores del artículo original, "embolia de líquido amniótico" parece ser más fácil de decir. Al igual que los términos "ataque al corazón", "ataque" o "enfermedad de Graves", embolia de líquido amniótico parece ser un término arraigado muy profundamente en el lenguaje de la medicina para ser cambiado, a pesar de la disponibilidad de términos de mayor precisión descriptiva. En consecuencia, el término original, embolia de líquido amniótico, se utiliza en todo este artículo.

INCIDENCIA

Aunque es poco frecuente en un sentido absoluto, en la población de mujeres que han muerto durante el embarazo, la embolia de líquido amniótico es común y, en la población de mujeres que mueren después de un colapso cardiovascular inesperado durante el trabajo de parto, la embolia de líquido amniótico es estadísticamente el diagnóstico más probable.¹⁻⁶ La incidencia informada de embolia de líquido amniótico es muy variable, con tasas que van de 1.9 por 100,000 hasta 6.1 por 100,000.^{3,5,10,32-42} La tasa reportada parece estar estrechamente relacionada con el origen de los datos; los estudios basados en la revisión detallada de los registros de casos individuales generalmente detectan una tasa mucho más baja que las basadas en certificados de nacimiento y defunción o en bases de datos de alta hospitalaria.^{7,40} En algunas series de casos, se encontró, después de ser revisados cuidadosamente por expertos, que 30 a 60% de los cuadros presentados originalmente como embolia de líquido amniótico no cumplían con los criterios aceptados de diagnóstico.^{10,41} Incluso con revisiones cuidadosas de las historias clínicas, las tasas varían en función de los criterios médicos requeridos para su aceptación como embolia de líquido amniótico.⁴⁰ Por ejemplo, la mayoría de las pacientes informadas en la serie de Gilbert y colaboradores tuvo presentaciones clínicas que no hubieran calificado para la inclusión en el estudio previo de Clark y colaboradores, en el cual se requerían todos los rasgos del síndrome de embolia de líquido amniótico clásico.^{10,36} La discrepancia demostrada entre la determinación de casos mediante una cuidadosa revisión de historias clínicas y aquella a la que se llegó utilizando certificados de defunción o códigos de alta sugiere que esta última fuente probablemente sobreestima la incidencia de embolia de líquido amniótico. Una tasa de aproximadamente 1 en 40,000 parece razonable teniendo en cuenta los datos actuales. Es importante señalar que es poco probable que un conocimiento más preciso de la incidencia absoluta de la embolia de líquido amniótico conduzca a algún beneficio clínico; en la población general de mujeres embarazadas, el riesgo prospectivo de embolia de líquido amniótico es demasiado poco común para considerar seriamente si, tomando en cuenta la población de mujeres que mueren de forma inesperada durante el trabajo de parto, debería ser en general una prioridad en el diagnóstico diferencial.

Existen varios informes de casos de embarazos exitosos después de la supervivencia a la embolia de líquido amniótico.⁷ Sin embargo, no se puede llegar a conclusiones definitivas sobre el riesgo de recurrencia basándose en estos datos dispersos, especialmente teniendo en cuenta las peculiaridades de la identificación de casos, analizadas anteriormente. Aunque la evidencia disponible, así como la extrapolación de nuestra comprensión actual de la fisiopatología de la embolia de líquido amniótico, no sugiere un riesgo significativo de recurrencia, tampoco debe considerarse como tremendamente tranquilizador dada la naturaleza potencialmente mortal de este síndrome. ¿Cuál es el riesgo de recurrencia de embolia de líquido amniótico en una mujer? Simplemente no lo sabemos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al igual que con cualquier condición que resulta de una interacción compleja de antígenos externos y de un receptor con posibles mediadores inflamatorios endógenos, las manifestaciones clínicas específicas de la embolia de líquido amniótico dentro de la tríada general de hipoxia, hipotensión y coagulopatía, son cambiantes. En el Cuadro 1 se enumeran los signos y síntomas asociados con la embolia de líquido amniótico; y en gran medida los criterios clínicos necesarios para su aceptación como embolia de líquido amniótico dependen de la frecuencia exacta de cualquier signo o síntoma.^{6,7,10} En su forma más clásica, una mujer en trabajo de parto, o poco tiempo después del parto vaginal o por cesárea, sufre disnea aguda, desaturación o disnea y desaturación, seguidas por un colapso cardiovascular súbito. Esto continúa comúnmente con paro cardíaco, coagulopatía o paro cardíaco y coagulopatía, pudiendo ser esta última la causa de muerte a pesar del tratamiento exitoso de un colapso cardiorrespiratorio y el manejo experto de la hemorragia y el reemplazo de componentes. En las mujeres que sufren paro cardíaco, se ha descrito cualquiera de los tres patrones letales clásicos de disritmia (fibrilación ventricular, asistolia y actividad eléctrica sin pulso), lo que probablemente refleja diferentes mecanismos de paro, incluyendo hipoxia, depresión miocárdica directa y exanguinación por coagulopatía severa.¹⁰ En las mujeres que sobreviven al colapso hemodinámico inicial y a la coagulopatía, se ven a menudo lesión pulmonar y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. En las mujeres cuyo cuadro inicial se desarrolla con paro cardíaco, es común la insuficiencia multiorgánica, incluyendo lesión cerebral por hipoxia.

Cuadro 1. Signos y Síntomas Tempranos Comunes a la Embolia de Líquido Amniótico

- Hipotensión
- Disnea
- Cianosis
- Espuma en la boca
- Anomalías de la frecuencia cardíaca fetal
- Pérdida de la conciencia
- Paro cardíaco
- Sangrado del útero, incisiones o accesos intravenosos
- Atonía uterina
- Actividad convulsiva

Si el feto está en el útero durante la aparición del síndrome de embolia de líquido amniótico, las manifestaciones de la frecuencia cardíaca fetal por hipoxia son casi universales. Esto puede incluir desaceleraciones tardías o, más comúnmente, desaceleraciones prolongadas agudas¹⁰ (Fig. 2). Al igual que con cualquier forma de daño hemodinámico masivo, la madre inicialmente derivará sangre oxigenada de los lechos vasculares periféricos y esplénicos a su propia circulación central para mantener la perfusión del cerebro y corazón, desafortunadamente a expensas del flujo sanguíneo uterino.^{6,10} Por tanto, las anomalías de la frecuencia cardíaca fetal que se presentan como resultado de dicha hipoperfusión a menudo acompañan o incluso preceden los signos y síntomas maternos reconocibles de embolia de líquido amniótico.¹⁰

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de embolia de líquido amniótico se basa principalmente en la observación clínica y, como se describe en el análisis de los signos y síntomas, a menudo es inconfundible. La tríada clásica de hipoxia súbita, hipotensión y coagulopatía que aparece durante el trabajo de parto o inmediatamente después constituye el sello distintivo del diagnóstico de embolia de líquido amniótico.¹⁰ Sin embargo, está claro que existen muchos casos de "forma frustra" de embolia de líquido amniótico, en los cuales uno o más componentes de esta tríada pueden ser mínimos o estar ausentes.^{6,36,40} En tales casos, el diagnóstico es más difícil y debe incluir la exclusión cuidadosa de diagnósticos alternativos plausibles. Una embolia de líquido amniótico después de la interrupción del embarazo tanto en el primero como en el segundo trimestre puede ser anunciada por signos y síntomas idénticos, consistentes con la observación de una respuesta materna anormal al tejido fetal como origen de esta condición, más que el volumen de tejido en sí.^{6,7,42}

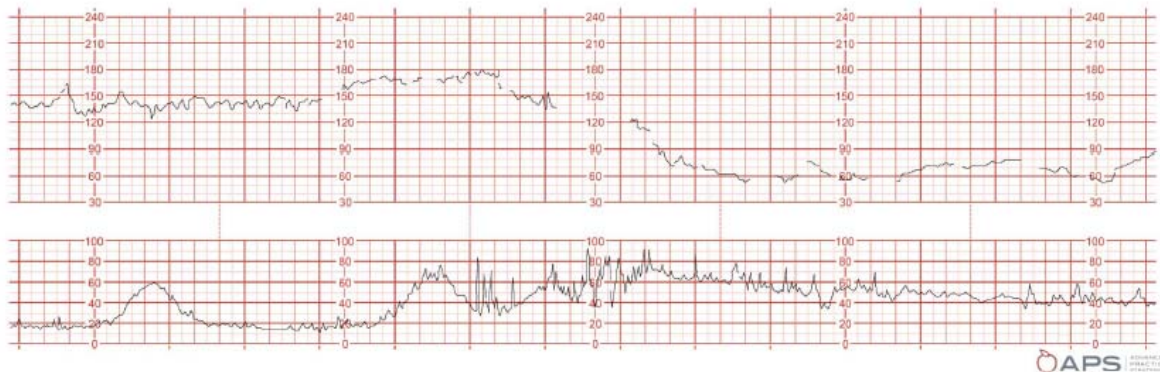


Figura 2. Trazo de la frecuencia cardiaca fetal en una mujer con embolia de líquido amniótico. Nótese la taquisistolia uterina espontánea junto con la desaceleración fetal varios minutos antes del colapso cardiovascular materno. Modificado de Clark SL, Hankins DV, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1158-69, con permiso de Elsevier. Modificación cortesía de Advanced Practice Solutions. Clark. *Amniotic Fluid Embolism. Obstet Gynecol* 2014.

Si bien la detección de células escamosas fetales en la circulación pulmonar materna fue una vez considerada como diagnóstico de embolia de líquido amniótico, los estudios más recientes de aspirados de puerto distal (arteria pulmonar) de catéteres en la arteria pulmonar en pacientes con distintas enfermedades críticas incluyendo preeclampsia complicada, cardiopatía, y choque séptico revelaron que las células escamosas y los trofoblastos con frecuencia se transportan hacia el lecho arterial pulmonar de tales pacientes y pueden ser recuperados del mismo.^{6,7,11} Con suficiente muestreo histológico y tinciones especiales, la identificación de estas células es bastante común.¹¹ Aunque los datos disponibles sugieren origen fetal para algunas de estas células escamosas, la identificación de células escamosas adultas indistinguibles en muestras similares tomadas de pacientes adultos masculinos críticamente enfermos sugiere también un componente de descamación de las líneas y puertos de acceso vascular.¹¹ Independientemente de su origen, la detección de células escamosas y otros residuos de presunto origen fetal en el lecho arterial pulmonar de las mujeres embarazadas ya no se considera como diagnóstico de embolia de líquido amniótico; tales estudios no son en general útiles en ninguno de los diagnósticos de exclusión de esta condición.^{7,10,11}

Varios investigadores han propuesto la existencia de resultados de laboratorio o de autopsia más específicos para confirmar el diagnóstico de la embolia de líquido amniótico. Estos incluyen diferentes metabolitos del ácido araquidónico, triptasa, histamina urinaria, proteína fijadora-1 de factor de crecimiento insulínico, diferentes marcadores de activación de complemento y tinción inmunohistológica *postmortem* para antígeno Sialil Tn, zinc coproporfirina, o cualquier otra evidencia de degranulación de mastocitos

pulmonares.^{6,7,21,42-44} Desafortunadamente, este tipo de estudios es difícil de interpretar; los casos índice se eligen a menudo basándose en hallazgos clínicos, que fueron interpretados por los autores como diagnósticos de embolia de líquido amniótico, pero en general no se informan con detalle suficiente para permitir que el revisor esté seguro de la exactitud del diagnóstico. Estos problemas se vuelven más complejos por el uso de embarazadas normales como participantes del grupo de control en lugar de mujeres embarazadas en estado crítico en las que se prevé que los reactantes inflamatorios de fase aguda aumenten, independientemente del diagnóstico.²¹ Por tanto, a pesar de que estas descripciones de datos de laboratorio parecen en general respaldar un mecanismo inflamatorio de la enfermedad en embolia de líquido amniótico, ninguno de estos hallazgos, hasta la fecha, es de uso diagnóstico o clínico significativo. Aunque continúa la búsqueda de marcadores histológicos o de laboratorio específicos de embolia de líquido amniótico, esta condición sigue siendo principalmente un diagnóstico clínico de exclusión.

FACTORES DE RIESGO

Una revisión de una serie de registros múltiples revela una amplia gama de conclusiones contradictorias en cuanto a la presencia de factores de riesgo identificables para embolia de líquido amniótico.³²⁻⁴¹ En diversos estudios se ha encontrado que las siguientes características están tanto asociadas de forma significativa como no asociadas a la embolia de líquido amniótico: edad materna avanzada y paridad, feto masculino, inducción del trabajo de parto, parto por cesárea, parto instrumental, trauma cervical, placenta previa y desprendimiento de placenta y condición de minoría étnica.³²⁻⁴¹ Por ejemplo, en un estudio inicial en Canadá se determinó que la inducción del parto era un factor de riesgo significativo.³⁸ Sin embargo, una publicación posterior del mismo grupo de investigación en una gran serie de pacientes en los Estados Unidos contradujo el hallazgo original.³⁹ Además, tomando en cuenta investigaciones de intercambio materno-fetal, frecuencia del uso de oxitocina y la rareza de la embolia de líquido amniótico, la mayoría de los investigadores tienen dificultades para encontrar la plausibilidad biológica de un vínculo causal entre la oxitocina y otros estimulantes uterinos y la embolia de líquido amniótico.^{6,7,10,17} Ya en 1976, las investigaciones sobre el transporte de oxígeno materno-fetal durante las contracciones uterinas demostraron un cese completo de intercambio uteroplacentario cuando la presión intrauterina excede los 40 mmHg.¹⁷ Por tanto, una contracción, especialmente una contracción hipertónica, es el evento menos probable durante todo el trabajo de parto para la inducción del paso de líquido amniótico y tejido fetal a la circulación materna.¹⁰ Sin embargo, un período inicial de taquisistolia o tetania uterina es de hecho comúnmente observado justo antes o en asociación con la aparición de un colapso hemodinámico materno en mujeres con embolia de líquido amniótico^{6,10} (Fig. 2). Esta aparente paradoja se explica con la comprensión de que la norepinefrina endógena liberada como parte de la respuesta hemodinámica humana normal a cualquier agresión fisiológica grave tiene efectos uterotónicos significativos; por lo que el aumento de la actividad uterina comúnmente vista en la aparición de una respuesta fisiológica materna o fetal observable o incluso justo antes de ella, es una manifestación de la evolución del síndrome de embolia de líquido amniótico en lugar de ser la causa.⁴⁵ Estas observaciones confirman los análisis estadísticos previos de Morgan basados en la frecuencia del uso de la oxitocina y en la rareza de la embolia de líquido amniótico, así como las conclusiones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos de que no existe un vínculo causal entre la estimulación uterina y la embolia de líquido amniótico.^{32,46}

Además, muchos estudios que examinan los factores de riesgo tienen una debilidad común; a saber, un enfoque de cobertura amplia respecto a la identificación de factores de riesgo. Al usar un punto de corte de significancia de $P < .05$, cualquier examen de 20 factores potenciales de riesgo es probable que identifique falsamente uno como estadísticamente significativo. Esta observación no pretende ser una crítica de este enfoque como intento inicial para determinar hacia dónde orientar una mayor investigación. Sin embargo, hasta el día de hoy no se ha identificado un factor de riesgo demográfico o clínico que justifique alguna posible alteración de la práctica obstétrica general para reducir el riesgo de embolia de líquido amniótico. Además, ninguno de estos factores potenciales de riesgo y ninguna acción o inacción del paciente o del profesional de la salud tiene un vínculo causal suficientemente establecido para justificar una conclusión de que si no fuera por este factor, la embolia de líquido amniótico no habría ocurrido en cualquier paciente en particular. A la fecha, la embolia de líquido amniótico se mantiene tanto impredecible como no prevenible.

CONSECUENCIAS

Las estimaciones de la mortalidad materna son muy variables y parecen depender en gran medida de los criterios necesarios para la inclusión de casos como verdadera embolia de líquido amniótico.^{7,10,40,42} Los estudios que se limitan a pacientes en las que todos los signos y síntomas clásicos de embolia de líquido amniótico están presentes sugieren tasas de mortalidad superiores a 60%.¹⁰ En los casos complicados por un paro cardíaco, la supervivencia es aún peor y la mayoría de los estudios informan que menos del 10% de las adultas que sufren un paro cardíaco de cualquier origen en el hospital son dadas de alta con vida.⁴⁷ Por otro lado, cuando se incluyen pacientes menos enfermas, sobre todo en series que dependen de códigos, basadas en datos de población, certificados de defunción o altas hospitalarias en las que muchas pacientes realmente no tienen embolia de líquido amniótico, las tasas de mortalidad reportadas serán mucho más bajas, en algunos casos por debajo del 20%.^{7,40} Aunque está claro que el manejo experto de cuidados críticos mejorará la probabilidad de supervivencia en algunas mujeres, en última instancia el pronóstico parece estar más estrechamente vinculado con la gravedad de la enfermedad y la aparición de un paro cardíaco concomitante, que con cualquier modalidad específica de tratamiento.

MANEJO

Afortunadamente, no es necesario hacer el diagnóstico de la embolia de líquido amniótico para tratarla de forma adecuada, ya que el tratamiento es principalmente de apoyo y se basa en la fisiopatología observable. Después de un paro cardíaco, deben aplicarse los algoritmos de la norma de Apoyo Cardíaco Vital Básico y Apoyo Cardíaco Vital Avanzado. En la hipotensión materna que puede conducir a un paro, debe darse apoyo a la presión arterial con fluidos y agentes vasopresores cuando sea necesario. La disnea, hipoxia o ambas, se manejan con administración de oxígeno; aunque la intubación no es necesaria en todos los casos, la sospecha clínica de una posible embolia de líquido amniótico debe agilizar la asistencia inmediata por parte de anestesia, porque la intubación está comúnmente indicada. El suministro de oxígeno debe tomar en cuenta la oximetría de pulso, evaluación de gases arteriales o ambas. Se han presentado informes aislados de supervivencia asociada con el uso de la oxigenación por membrana extracorpórea, balón de contra pulsación intraaórtica, hemodiafiltración continua, derivación cardiopulmonar, dispositivo de asistencia ventricular derecha y óxido nítrico; sin embargo, tales técnicas deben ser consideradas actualmente como no comprobadas y experimentales.^{7,10,48}

La coagulopatía y la subsiguiente hemorragia se manejan con reposición agresiva de sangre y sus componentes; a menudo, los protocolos de transfusión masiva ampliamente disponibles son útiles en este aspecto.⁴⁹ Aunque existen varios informes que describen el uso del factor VIIa recombinante en embolia de líquido amniótico, el recombinante VIIa puede combinarse con el factor tisular circulante y aumentar la formación de coágulos intravasculares; una revisión reciente sugiere que tales pacientes tienen resultados significativamente peores que las cohortes que recibieron sólo el reemplazo de componentes.⁵⁰ Aunque estas pacientes no fueron asignadas al azar y las que recibieron factor VIIa recombinante pueden haber estado más enfermas que las que recibieron la terapia convencional de componentes, los datos disponibles sugieren que el factor VIIa recombinante probablemente debería reservarse para pacientes con coagulopatía severa que continúan sangrando profusamente a pesar de la terapia adecuada de componentes.⁵⁰ Si el feto no ha nacido y tiene una edad gestacional viable, el parto inmediato está indicado, como se analiza posteriormente. Aunque dispersos, existen informes de casos anecdóticos en los que el parto parece haber mejorado la condición de la madre, aunque tal efecto es fisiológicamente plausible como resultado de la liberación de la obstrucción de la vena cava por el útero grávido, la conclusión de que en cualquier caso individual el parto habría alterado el resultado en la madre estaría injustificada. Dado el sombrío pronóstico materno asociado con embolia de líquido amniótico y paro cardíaco, incluso después de un parto de inmediato, y un sesgo de evaluación que favorece informes de casos de recuperaciones aparentemente milagrosas, pero extremadamente poco comunes de madres después del parto con embolia de líquido amniótico, una evaluación objetiva basada en la evidencia de este tema debe concluir que el parto no confiere ningún beneficio a la madre. Sin embargo, el parto tampoco confiere riesgo materno adicional significativo después de un paro cardiorrespiratorio.^{10,51} Como se analiza posteriormente, el parto inmediato es vital desde el punto de vista del feto.^{7,10,51}

Dos grandes series de madres que sufren paro cardíaco antes del parto resaltan la importancia del parto inmediato en tales casos^{10,51} (Tabla 2). Dado que el resultado cardíaco logrado por una resucitación cardiopulmonar (RCP) realizada de manera óptima es sólo alrededor de un tercio de lo normal, y la realización óptima de la RCP durante el embarazo a término es siempre problemática debido a la obstrucción

de la vena cava por el útero, la perfusión uteroplacentaria durante la RCP al final del embarazo se aproxima probablemente a cero.^{10,51} De ello se desprende que, por un paro cardiaco de la madre de cualquier etiología, esté indicado un parto de emergencia *perimortem* si el feto ha alcanzado una edad de viabilidad.

Cuadro 2. Intervalo desde el Paro Cardiaco hasta el Parto, y Resultado Neurológico

Paro antes del parto (minutos)	Neurológicamente Intacto	Daño Neurológico	% Sin daño neurológico
0 a 5	11	1	91
5 a 15	4	47	50
Más de 15	7	12	37

Los datos son n a menos que se especifique lo contrario.

Datos de Clark SL, Hankins DV, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1158–69 and Katz V, Balderston K, DeFreest M. Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol* 2005;195:1916–20.

De hecho, las únicas conclusiones basadas en evidencia, a las que se puede llegar en relación a la eficacia del tratamiento de la embolia de líquido amniótico es que con un paro cardiaco materno, el parto inmediato mejora la probabilidad de un buen resultado en el recién nacido.^{10,51}

A pesar de estas observaciones, el manejo agudo de la embolia de líquido amniótico no es enteramente reactivo. La evidencia disponible sugiere una serie de medidas proactivas que se pueden tomar cuando se sospecha de embolia de líquido amniótico. Éstas pueden ser instituidas simultáneamente con el trabajo esencial de resucitación descrito anteriormente y se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Se pueden preparar glóbulos rojos, plasma fresco congelado o crioprecipitado, incluso antes de las manifestaciones clínicas de coagulopatía o la confirmación de laboratorio de déficits de coagulación.
2. Si la paciente está inconsciente o experimentando hipoxia o desaturación significativa, es vital la intubación y la ventilación con oxígeno al 100%; estas mujeres a menudo sufren daño hipóxico del sistema nervioso central, aparentemente fuera de proporción con la duración del paro cardiaco o con el grado documentado de hipoxia.
3. Durante la RCP y los preparativos para el parto, el desplazamiento lateral del útero puede mejorar el retorno venoso de la madre y el gasto cardiaco.
4. Aunque la infusión rápida de solución cristaloides es un componente esencial del soporte vital cardiaco avanzado con embolia de líquido amniótico, el médico tratante debe estar consciente de la probabilidad de lesión pulmonar aguda y edema pulmonar en las pacientes que sobreviven.

DIRECCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN EL FUTURO

Varios grandes registros nacionales han examinado hallazgos clínicos, efectos, y factores de riesgo asociados con la embolia de líquido amniótico^{32–42} Es poco probable que sean útiles datos adicionales de este tipo. Por otra parte, lo poco común y la naturaleza impredecible de este síndrome y su alta tasa de mortalidad obstaculizan las investigaciones científicas básicas necesarias para explorar más a fondo la etiología de esta condición y potencialmente desarrollar medios efectivos de prevención y tratamiento. Tal vez lo más prometedor en este sentido sea un Registro Internacional de Pacientes con Embolia de Líquido Amniótico que se ha establecido en el Colegio de Medicina de Baylor (aferegistry@bcm.edu) en asociación con la Fundación para la Embolia de Líquido Amniótico (<http://afesupport.org>), una organización internacional sin fines de lucro a favor de los pacientes. Estos investigadores se enfocan en estudiar las relaciones entre distintas características bioquímicas e inmunológicas de las mujeres que sobrevivieron a una embolia de líquido amniótico y de sus hijos, tanto de embarazos afectados como no afectados.

CONCLUSIONES

En los últimos 30 años he estudiado, publicado y revisado cientos de casos clínicos de mujeres que murieron por embolia de líquido amniótico y he pasado una buena parte de mi vida atendiendo a mujeres embarazadas

en condiciones críticas, con una variedad de condiciones patológicas. A pesar de esto, el proceso fisiopatológico más instigador que conduce a menudo al infalible síndrome de colapso cardiorrespiratorio súbito y coagulopatía durante el trabajo de parto sigue estando simplemente y de manera frustrante fuera del alcance. Aunque la metodología de investigación de Steiner y Luschbaugh fue, desde nuestro actual punto de vista, deficiente y aunque la literatura se encuentra abarrotada de estudios de caso, pequeñas series y grandes registros de población de embolia de líquido amniótico en mujeres que claramente no tuvieron embolia de líquido amniótico, una cantidad suficiente de datos de buena calidad, así como la experiencia clínica parecen confirmar lo siguiente:

1. El síndrome de hipoxia súbita en el trabajo de parto, colapso cardiovascular y coagulopatía es real pero no tiene nada que ver directamente ni con el líquido amniótico ni con la embolización. La recuperación de restos celulares de origen fetal de la circulación materna puede ser un marcador de este evento, pero ni es suficientemente sensible ni específico para ser de uso en el diagnóstico porque el paso de amniocitos o de otras células de origen fetal es comúnmente visto en el embarazo normal.
2. El momento de la aparición de la mayoría de tales eventos durante el parto o la terminación del embarazo, así como la relación entre este síndrome y otras condiciones que se conoce que implican una invasión o liberación anormal de material fetal en la circulación materna (*abruptio placentae* y placenta accreta) sugieren que se encuentra implícita una ruptura de la barrera fisiológica normal entre el feto y la madre.
3. La activación clínicamente idéntica de la cascada de coagulación que se conoce como resultado de una embolia de líquido amniótico, *abruptio placentae* y placenta accreta no puede ser vista realísticamente como coincidencia o sin relación alguna. Dados los bien descritos efectos similares a la tromboplastina del tejido trofoblástico placentario, es razonable concluir que la coagulopatía vista con la embolia de líquido amniótico a menudo también se relaciona con antígenos derivados del trofoblasto.
4. Este síndrome incluye una serie de signos clínicos, síntomas y cambios hemodinámicos centrales reconocibles, similares a aquellos observados en muchos casos de anafilaxis o SRIS y choque séptico, lo cual sugiere la participación de una activación o liberación de mediadores pro inflamatorios y pro coagulantes endógenos similares como respuesta a sustancias antigénicas externas.
5. Ni la naturaleza precisa del estímulo relacionado, ni la respuesta de mediadores inflamatorios es uniforme, lo cual es consistente con la expresión clínica variable de este síndrome. Más bien, esta condición puede ser la expresión final común de una respuesta inmunológica materna singular ante diferentes estímulos antigénicos externos que se originan en el compartimento fetal, y que pueden ser de naturaleza fetal o infecciosa. De manera alterna, las endotoxinas o exotoxinas bacterianas podrían potenciar la respuesta de mediadores endógenos en pares materno-fetales inmunológicamente susceptibles. Romero planteó la visionaria pregunta “¿Qué se debe a infección intrauterina, la embolia de líquido amniótico o el choque séptico?”²² La respuesta definitiva bien puede ser “ambos”. Puesto que el paso de cierta cantidad de tejido fetal a la circulación materna en algún punto del proceso del parto es común, si no universal, la embolia de líquido amniótico actualmente no es prevenible en pares materno-fetales susceptibles. La embolia de líquido amniótico no tiene factores identificables de riesgo suficientemente fuertes para justificar una alteración en la práctica obstétrica estándar con el fin de evitar o reducir el riesgo de esta condición.
6. Los datos que relacionan un parto estimulado o conducido con embolia de líquido amniótico son débiles y controversiales y les falta plausibilidad biológica. Dada la frecuencia del trabajo estimulado o aumentado y lo infrecuente de la embolia de líquido amniótico, un vínculo causal en cualquier caso individual estaría científicamente injustificado.
7. El diagnóstico de embolia de líquido amniótico es clínico. La identificación de elementos de la triada clásica de hipotensión, hipoxia, y coagulopatía y la cuidadosa exclusión de otras condiciones son esenciales para el diagnóstico. El diagnóstico basado en índices bioquímicos específicos sigue estando a nivel de investigación.
8. El tratamiento de la embolia de líquido amniótico en la madre es primordialmente de soporte y está dirigido a anomalías fisiológicas observables.
9. En la madre que ha sufrido paro cardíaco como resultado de una embolia de líquido amniótico, está indicado el parto de emergencia. Un nacimiento inmediato puede mejorar los efectos en el recién nacido y no pondrá en peligro la recuperación materna. Sin embargo, en la madre hemodinámicamente

inestable pero que no ha desarrollado uno de los patrones letales de arritmia comúnmente considerados dentro de la categoría de “paro cardíaco”, la decisión del nacimiento puede de hecho afectar las consecuencias en la madre. Dadas las necesidades dispares de la madre y el feto en esta situación, no existe una norma uniforme de atención. Estas decisiones son las más difíciles en toda la práctica médica y no pueden ser hechas realísticamente por otra persona que no se encuentre en esta situación y a cargo de la atención en ese momento.

10. La selección de casos que no se basa en una cuidadosa revisión individual de expedientes probablemente tendrá como resultado la inclusión de pacientes que no tengan embolia de líquido amniótico. Tal equivocación en el diagnóstico ya ha impedido el avance en la investigación de la embolia de líquido amniótico por más de 50 años. Se sugiere que la investigación futura de manejo de diagnósticos específicos o terapéuticos de embolia de líquido amniótico se limite a pacientes que presenten la triada clásica de hipotensión, hipoxia, y coagulopatía o en las cuales se hayan excluido diagnósticos alternativos mediante una revisión cuidadosa y escéptica de los registros médicos.
11. Aunque aún hay mucho que aprender acerca del mecanismo de la embolia del líquido amniótico, la búsqueda imposible a la que se hizo alusión al inicio de este artículo parece haber terminado. Con planteamientos cuidadosos de investigación, que examinen el papel de la respuesta antigénica y los mediadores endógenos o inflamatorios en la génesis de la embolia de líquido amniótico, parece ser que finalmente estaremos en el camino correcto.

REFERENCIAS

1. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century. Prevention and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:36.e1–5.
2. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy related mortality surveillance—United States, 1991–1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1–8.
3. Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk JJ; UK Obstetric Surveillance System. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2010;115:910–7.
4. Stolk KH, Zwart JJ, Schutte J, VAN Roosmalen J. Severe maternal morbidity and mortality from amniotic fluid embolism in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:991–5.
5. Roberts CL, Algert CS, Knight M, Morris JM. Amniotic fluid embolism in an Australian population-based cohort. *BJOG* 2010;117:1417–21.
6. Clark SL. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:360–8.
7. Dildy GA, Belfort MA, Clark SL. Anaphylactoid syndrome of pregnancy (amniotic fluid embolism). In: Belfort M, Saade G, Foley M, Phelan J, Dildy GA, editors. *Critical care obstetrics*. 5th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2010. p. 466–74.
8. Meyer JR. Embolia pulmonary amniocaseosa. *Bras/Med* 1926;1:301–3.
9. Steiner PE, Luschbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. *JAMA* 1941;117:1245–51.
10. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1158–67.
11. Clark SL, Pavlova Z, Horenstein J, Phelan JP. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:104–6.
12. Eastman NJ. Editorial comment. *Obstet Gynecol Surv* 1948;3:35–6.
13. Stolte L, van Kessel H, Seelen J, Eskes T, Wagatsuma T. Failure to produce the syndrome of amniotic fluid embolism by infusion of amniotic fluid and meconium into monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:694–7.

14. Adamsons K, Mueller-Heubach E, Myer RE. The innocuousness of amniotic fluid infusion in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:977–84.
15. Sparr RA, Pritchard JA. Studies to detect the escape of amniotic fluid into the maternal circulation during parturition. *Surg Gynecol Obstet* 1958;107:560–4.
16. Hankins GD, Snyder RR, Clark SL, Schwartz L, Patterson WR, Butzin CA. Acute hemodynamic and respiratory effects of amniotic fluid embolism in the pregnant goat model. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1113–29.
17. Towell ME. Fetal acid-base physiology and intrauterine asphyxia. In: Goodwin JW, Godden JO, Chance GW, editors. *Perinatal medicine*. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1976. p.200.
18. Clark SL, Cotton DB, Gonik B, Greenspoon J, Phelan JP. Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1124–6.
19. Clark SL, Montz FJ, Phelan JP. Hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:617–21.
20. Girard P, Mal H, Lane JR, Petitpretz P, Rain B, Duroux P. Left heart failure in amniotic fluid embolism. *Anesthesiology* 1986;64:262–5.
21. Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:322–8.
22. Romero R, Kadar N, Vaisbuch E, Hassan SS. Maternal death following cardiopulmonary collapse after delivery: amniotic fluid embolism or septic shock due to intrauterine infection? *Am J Reprod Immunol* 2010;64:113–25.
23. Schechtman M, Ziser A, Markovits R, Rozenberg B. Amniotic fluid embolism: early findings of transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 1999;89:1456–8.
24. Richards DS, Carter LS, Corke B, Spielman F, Cefalo RC. The effects of human amniotic fluid on the isolated perfused rat heart. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:210–4.
25. Lockwood CJ, Bach R, Guha A, Zhou XD, Miller WA, Nemerson Y. Amniotic fluid contains tissue factor, a potent inhibitor of coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1335–41.
26. Rannou B, Rivard GE, GainsMJ, Bédard C. Intravenous injection of autologous amniotic fluid induces transient thrombocytopenia in a gravid rabbit model of amniotic fluid embolism. *Vet Clin Pathol* 2011;40:524–9.
27. Sarig G, Klil-Drori AJ, Chap-Marshak D, Brenner B, Drugan A. Activation of coagulation in amniotic fluid during normal pregnancy. *Thromb Res* 2011;128:490–5.
28. Parisi DM, Koval K, Egol K. Fat embolism syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2002;31:507–12.
29. Azegami M, Mori N. Amniotic fluid embolism and leukotrienes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1119–24.
30. Rangel-Fausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117–23.
31. Stefano GB, Smith EM. Adrenocorticotropin—a central trigger in immune responsiveness: tonal inhibition of immune activation. *Med Hypotheses* 1996;46:471–8.
32. Morgan M. Amniotic fluid embolism. *Anaesthesia* 1979;34:20–32.
33. Högberg U, Joelsson I. Amniotic fluid embolism in Sweden. *Gynecol Obstet Invest* 1985;20:130–7.

34. Burrows A, Khoo SK. The amniotic fluid embolism syndrome; 10 years' experience at a major teaching hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:245–50.
35. Tuffnell DJ, Johnson H. Amniotic fluid embolism: the UK registry. *Hosp Med* 2000;61:532–4.
36. Gilbert WM, Danielsen B. Amniotic fluid embolism: decreased mortality in a population-based study. *Obstet Gynecol* 1999;93:973–7.
37. Samuelsson E, Hellgren M, Högberg U. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:435–43.
38. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2006;368:1444–8.
39. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:49.e1–8.
40. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:7.
41. Kramer MS, Rouleau J, Liu S, Bartholomew S, Joseph KS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG* 2012;119:874–9.
42. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:445. e1–13.
43. Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:946576.
44. Legrand M, Rossignol M, Dreux S, Luton D, Ventré C, Barranger E, et al. Diagnostic accuracy of insulin-like growth factor binding protein-1 for amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 2012;40:2059–63.
45. Paul RH, Koh BS, Bernstein SG. Changes in fetal heart rate: uterine contraction patterns associated with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:165–9.
46. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prologue obstetrics. In: *Amniotic fluid embolism*. 3rd ed. Washington (DC); 1993. p. 94.
47. Steill IG, Wells GA, DeMaio VJ, Spaite DW, Field BJ 3rd, Munkley DP, et al. Modifiable factors associated with improved cardiac arrest survival in a multicenter basic life support/defibrillation system: OPALS study phase I results. *Ontario Prehospital Advanced Life Support*. *Ann Emerg Med* 1999;33:44–50.
48. Nagarsheth NP, Pinney S, Bassily-Marcus A, Anyanwu A, Friedman L, Beilin Y. Successful placement of a right ventricular assist device for treatment of presumed amniotic fluid embolism. *Anesth Analg* 2008;107:962–4.
49. Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. Massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Perinatol* 2013;30:1–4.
50. Leighton BL, Wall MH, Lockhart EM, Phillips LE, Zatta AJ. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism: a systematic review of case reports. *Anesthesiology* 2011;115:1201–8.
51. Katz VJ, Balderston K, DeFreest M. Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1916–20.