

REVISTA CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Fundada en 1935

Directores Honorarios:

Dr. Víctor M. Gacitúa T. †
Dr. Héctor Cruz M. †
Dr. Arturo de la Barra G. †
Dr. Onofre Avendaño O. †

Editor Jefe:

Dr. Enrique Donoso S.

Editores Asociados:

Dr. Omar Nazzal N.
Dr. Mauricio Cuello F.

Editor Emérito:

Dr. Mario Herrera M.†

Presidente:

Dr. Hernán Muñoz S.

Vicepresidente:

Dr. Mauricio Cuello F.

Secretario General:

Dr. Omar Nazzal N.

Tesorero:

Dr. Álvaro Insunza F.

Secretarios Anuales:

Dr. Carlos Schnapp Sch.
Dr. José Arraztoa V.

Directores:

Dr. Susana Aguilera P.
Dr. Ricardo Pommer T.
Dr. Manuel Parra A.



DIRECTORIO
(Período 2012-2013)

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Los manuscritos enviados a la REVISTA CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA deberán ajustarse a las siguientes instrucciones:

Debe ser escrito en español, en tamaño carta, dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Se entregarán dos ejemplares idénticos de todo el texto, acompañados por una copia idéntica para PC, en CD, con espaciado de 1,5 líneas, con tamaño de letra de 12 puntos, tipo Arial o Times New Roman, justificada a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes deben entregarse en copias fotográficas de excelente calidad.

La extensión máxima de los Artículos de Investigación será de 2.500 palabras, los Artículos de Revisión de 3.000 palabras, los Casos Clínicos de 1.500 palabras y las Cartas al Editor de 1.000 palabras. Al pie de la página del título debe mostrarse un recuento computacional de palabras, contadas desde el inicio de la Introducción hasta el término de la Discusión (se excluyen del recuento la página del Título, el Resumen, los Agradecimientos, las Referencias, las Tablas y Figuras).

Todo manuscrito debe ser enviado con la DECLARACIÓN DE AUTORÍA que se encuentra en la última página de cada número de la revista, desde 2004.

ARTÍCULOS ORIGINALES.

Deben ser originales e inéditos. El ordenamiento de las secciones del artículo debe iniciarse en nuevas páginas y será el siguiente:

1. **TÍTULO:** La primera página del manuscrito debe contener el título del trabajo. Debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación. Los autores serán identificados con su nombre de pila, apellido paterno e inicial del materno. Al término de cada nombre debe identificarse con número en superíndice el nombre del Departamento, Servicio e Institución a las que pertenece. Señale en letras minúsculas en superíndice a los autores no médicos, identificando su título profesional o su calidad de alumno universitario. En el pie de esta página debe incluir el nombre y la dirección del autor con quién se establecerá correspondencia (fax, teléfono y correo electrónico) y el recuento computacional de palabras.
 2. **RESUMEN:** La segunda página debe contener un resumen en español e inglés, de no más de 250 palabras, que describa los propósitos, el material y método, los resultados principales y las conclusiones más importantes. Los autores deben proponer de 3 a 10 palabras clave (Key Words).
 3. **INTRODUCCIÓN.** Breve exposición de los objetivos de la investigación y de la literatura estrictamente atinente al estudio. Limite su extensión, en lo posible, a no más de 200 palabras.
 4. **MATERIAL Y MÉTODO.** Describa la selección de los pacientes, animales de experimentación o tejidos y sus respectivos controles. Señale el número de casos u observaciones, los métodos estadísticos utilizados y el nivel de significación elegido. Si el estudio se efectuó en seres humanos, explicita si la investigación fue aprobada por el comité de ética de la Institución.
 5. **RESULTADOS.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica y concordante con el texto, las Tablas y las Figuras. Los datos no pueden presentarse simultáneamente en Tablas y Figuras. En el texto destaque las observaciones importantes, sin repetir todos los datos presentados en las Tablas o Figuras. No discuta los resultados en esta sección.
 6. **DISCUSIÓN.** Discuta los resultados obtenidos en su investigación y no una revisión del tema. No repita detalladamente datos que aparecen en RESULTADOS. Explicita las concordancias o discordancias de sus resultados con otros estudios. Conecte sus conclusiones con los propósitos del estudio establecidos en la INTRODUCCIÓN. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus resultados. Cuando sea apropiado proponga recomendaciones.
 7. **BIBLIOGRAFÍA.** Limite sus referencias a las más relevantes. Numérelas en el orden según aparecen en el texto, identificadas entre paréntesis por numerales arábigos al final de la frase o párrafo en que se las alude. La anotación de cada referencia debe ser la siguiente:
-

-
- a) **Artículos de revistas.** Lista completa de autores si es de seis o menos, y seguido de “et al” si es mayor a 6. Sigue el título completo del artículo en su idioma original. Luego el nombre de la revista, abreviado según estilo usado en Index Medicus, año de publicación; volumen: página inicial y final del artículo. Ejemplo: Bianchi M, Berríos C, Villaseca P, Arteaga E. Patología endometrial en mujeres con sangrado anormal durante terapia de reemplazo hormonal. Rev Chil Obstet Ginecol 2003; 68(6): 487 - 490.
 - b) **Capítulos en libros.** Lista completa de autores. Título del capítulo. Lista completa de editores. Título del texto, número de edición, ciudad y nombre de la editorial, año de la edición, página inicial y final del capítulo. Ejemplo: Belizán JM, Villar J, Althabe F, Carroli G. Retardo del crecimiento fetal. En: Pérez A, Donoso E (eds). OBSTETRICIA. 3ª ed. Santiago: Editorial Mediterráneo, 1999; 532 - 544.
 - c) **Otras fuentes:** Materiales en Internet:
 - a. Sitios: Canadian Perinatal Health Report, 2000. Arbuckle T, Dzakpasu S, Liu S, Rouleau J, Rusen ID, Turner L, Wu Wen S. Hallado en: www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/brch/reprod.html. Acceso el 20 de enero de 2004.
 - b. Artículos de revistas: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [publicación periódica en línea] 1995. Jan-Mar [citada 1996 Jun 5]; 1(1):[24 pantallas]. Hallado en: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>
Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.
 8. **Tablas, Figuras e Ilustraciones.** Deben ser originales y venir en hojas separadas, identificadas en numerales arábigos las figuras y romanos las tablas. Las fotomicrografías deben enfocar solo el sitio de interés. Las reproducciones de radiografías deben ser en positivo. Toda ilustración gráfica debe señalar su posición en el reverso, la identificación del autor y del estudio. Las imágenes digitalizadas deben venir en disquetes separados, claramente identificados en sus etiquetas el formato y la resolución. Las tablas y figuras deben tener un título que exprese claramente el contenido. Las figuras en color serán de costo de los autores. Las drogas deben designarse por su nombre genérico y no por su nombre comercial.

CASOS CLÍNICOS.

Se aceptarán aquellos casos excepcionales que signifiquen un aporte científico de consideración de acuerdo a los parámetros internacionales. No deben incluir una revisión de la literatura.

DOCUMENTOS.

Su objetivo es proporcionar conceptos actuales y avances sobre temas de la especialidad o relacionados con ella. Su extensión y características de texto deberán ser iguales a los artículos originales.

El Comité Editor se reserva el derecho de reducir los artículos, modificar su presentación y revisar el orden. El autor principal recibirá versión editada para su aprobación a su correo electrónico. También se reserva el derecho de rechazar trabajos o solicitar a los autores las modificaciones necesarias. Las ideas, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

Se recomienda a los autores leer las instrucciones establecidas por el International Committee of Medical Journal (ICMJE), traducidas al español por la Organización Panamericana de la Salud y publicadas en la Revista Panamericana de Salud Pública (Rev Panam Salud Pública 2004, 15(1):41-57); la versión original en inglés se encuentra en www.icmje.org.

La Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología apoya las políticas para el registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia solo se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas, que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE (www.icmje.org). El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.

Toda correspondencia debe ser enviada al Editor Jefe a las siguientes direcciones:

Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

Román Díaz 205, Dpto. 205 Providencia, Santiago de Chile.

Teléfono: 56-2-2350133. Fax: 56-2-2351294.

E-mail:sochog@entelchile.net.

Sitio Web: www.sochog.cl

Editorial

Ciencias básicas en Obstetricia y Ginecología: una necesidad

Una de las manifestaciones cada vez más recurrentes de los estudiantes de medicina y de otras carreras del área biomédica en Chile, es su creciente interés por ser partícipes directos de medios que les permita embeberse de conocimiento directamente en el desarrollo de actividades de investigación, en laboratorios de investigación profesionales.

Este fenómeno, resulta en primera instancia de su propia insaciable inquietud intelectual, en etapas tanto iniciales como avanzadas y terminales de sus carreras. Sumado a esto, un papel cada vez más determinante en el despertar de esta iniciativa en estos futuros profesionales, surge de la información y formación que sus profesores o tutores 'puedan' o 'estén habilitados' (i.e., que cuenten con el conocimiento necesario) para brindarles.

Para enseñar no solo es necesario contar con el deseo y la posibilidad de hacerlo, sino que se debe contar además con un grado de conocimiento, el más apropiado posible, que permita entregar información certera en un área determinada del conocimiento. Así, en un movimiento que en países desarrollados presenta un frente de avanzada significativamente mayor, comparado con nuestra realidad regional y local, los profesionales clínicos que desarrollan una activa y fructífera docencia han requerido en algún momento de su carrera académica el formarse a un nivel avanzado y de frontera en las áreas de desarrollo que les corresponde.

En Chile y la Región, la realidad es diferente. En general, un número reducido de profesionales médicos recién egresados, deciden tomar la también aun escasa oferta de formación de postgrado a nivel de doctorado o magíster en ciencias médicas (medicina en todas sus áreas de especialización) o biomédicas (ciencias médicas con un fuerte componente de ciencias básicas).

Aún cuando la formación de pregrado en medicina es sólida y de alta exigencia, sin espacio a mayor cuestión, los profesionales egresados han

tenido una escasa oferta de oportunidades para desarrollarse en términos de potenciar sus conocimientos de medicina, con otras herramientas que les permita conocer en profundidad mecanismos específicos (sistémicos, celulares y moleculares) que ocurren a nivel local (ej., eventos inmediatos y adaptativos que se gatillan en una herida), frente a alteraciones sistémicas (ej., los mecanismos de adaptación cardiovascular a la hipoxia), alteraciones tisulares (ej., los mecanismos de regeneración tisular) o celulares (ej., la dinámica de los procesos de angiogénesis bajo el control del endotelio).

Hoy, con el avance de las ciencias básicas, finalmente también denominada 'ciencia fundamental', muchos de estos aspectos son abordados en profundidad en laboratorios de investigación profesionales con especialistas que no provienen necesariamente de una formación en el área médica, sino cercano a su totalidad (80-90%) corresponden a profesionales del área investigativa por naturaleza, tales como bioquímicos, biólogos, tecnólogos y otros de formación afín (1).

Sin embargo, cada vez es mayor el interés y el acceso a recursos técnicos (equipamiento, protocolos prácticos, nuevos reactivos) para investigación en el área clínica, lo que resulta en una mejor y rápida comprensión de los resultados publicados por ejemplo en estudios clínicos retrospectivos. Así también lo anterior se ve en el aumento de oportunidades para el uso de herramientas lógicas y de estrategia experimental, fundamentada en el conocimiento dado por la propia formación profesional, la información clínica disponible y el conocimiento acumulado de fenómenos celulares y moleculares específicos, enriqueciendo la oportunidad de propuestas de estudios prospectivos. Ciertamente, nada de esto resulta ser de fácil logro y desarrollable en condiciones naturales, sino que en efecto necesita de ayuda dada en paralelo, que le permita al individuo realizar sus inquietudes con demostraciones experimentales directas o concretas en un

laboratorio. Así, surge entonces, en los tiempos actuales, la necesidad de desarrollar investigación fundamental en las áreas del conocimiento de la medicina en general y especializada.

Es interesante notar que las investigaciones en el área de Obstetricia y Ginecología han aumentado exponencialmente desde los años 70 a la fecha. La información disponible en bases de datos abiertas (PubMed-NCBI) muestra un fuerte aumento en el interés por publicar en temas específicos relacionados con todos los aspectos posibles, directos e indirectos, de la fisiología y fisiopatología de la placenta como un órgano esencial en el desarrollo del ser humano desde su concepción (Figura 1). Igualmente, este fenómeno se repite en relación a estudios referidos a la fisiología fetal en la salud y la enfermedad. En estas investigaciones, a pesar de seguir siendo primariamente dirigidas (i.e., investigador principal o responsable del proyecto) por investigadores básicos, un número creciente de investigadores del área clínica hoy son líderes de grupos de investigación.

En países con un consolidado y longevo desarrollo en investigación en Obstetricia y Ginecología (ej. Norteamérica y diversos países europeos) un número significativo de los proyectos en el área, son hoy dirigidos por investigadores principales cuya formación inicial es en clínica, estudios que son desarrollados en coautoría con investigadores en ciencias básicas. Nuestra realidad en Chile es, sin embargo, limitada a grupos de especialistas en Obstetricia y Ginecología con proyectos de investigación financiados por las instituciones en donde desarrollan su actividad profesional o por la adjudicación de fondos extramurales en Chile (CONICYT,

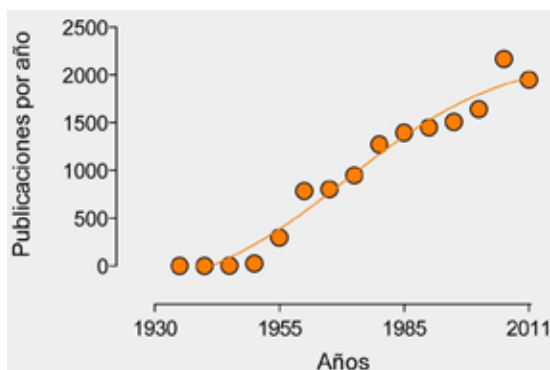


Figura 1. Publicaciones en obstetricia y ginecología. Las cifras corresponden al número de publicaciones ISI por año indexadas en la base de datos PubMed.org bajo los términos 'human + placenta' entre los años 1930 a Diciembre 31 del 2011.

FONDEF, FONIS, entre otros) y en el extranjero (NIH-USA, Comunidad Europea, AECID-España, entre otros). Esto es, aunque limitado, muy alentador, pues estos grupos cuentan con uno o dos líderes con vasta experiencia clínica que complementan finamente su propio conocimiento, con las habilidades y experiencias de investigadores profesionales en ciencias básicas.

En la actualidad las publicaciones de grupos chilenos en el área de Obstetricia y Ginecología son el resultado exquisito de la complementariedad de tecnología y conocimiento, antes que una prestación de servicio profesional de parte de los investigadores en ciencias básicas. La experiencia internacional en el área muestra y obliga a desarrollar investigación altamente competitiva con un claro y definitivo componente en ciencias básicas. Solo esta opción permite aproximarse a una caracterización más clara y precisa de dianas o blancos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades del embarazo de alta incidencia en nuestro país (ej. diabetes gestacional, preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, entre otras) (2,3,4).

La investigación en Obstetricia y Ginecología ha sido un tema profundamente olvidado en términos de la búsqueda del conocimiento inherente a la caracterización de mecanismos específicos que determinen o resulten de patologías del embarazo. Esto es un camino que necesariamente debería complementar la serie de factores de riesgo reconocidos (en algunos casos muy bien establecidos) y sugestivos de alteraciones en el desarrollo y potencialmente viabilidad del feto en desarrollo, con los signos y síntomas manifestados por la madre en un embarazo patológico.

Con el conocimiento de mecanismos específicos acerca de las bases fundamentales de las enfermedades, las decisiones a tomar en el tratamiento de una paciente con alguna patología del embarazo deben basarse justamente en ese conocimiento, el cual debe ser integrado con aquellos síntomas reconocidos en la paciente por el médico tratante y los datos complementarios disponibles de parte de las investigaciones en ciencia básica. Estos conocimientos sin duda deben ser considerados como parte de los elementos del diagnóstico médico y decisiones de tratamiento a la madre y el feto en desarrollo.

Un ejemplo preciso surge de las investigaciones que establecen que pacientes que desarrollan preeclampsia durante su embarazo, presentan niveles plasmáticos elevados de adenosina, un nucleósido endógeno que actúa como un potente vasodilatador en la mayoría de los lechos vasculares (5), antes de las primeras manifestaciones de la enfermedad

(6). Recientemente se ha propuesto que este aumento en el nivel plasmático de adenosina podría constituir una primera señal indicativa de disfunción endotelial asociada a esta patología (7). Otras investigaciones demuestran que adenosina también se encuentra elevada en la sangre umbilical al momento del nacimiento en embarazos que han cursado con diabetes gestacional (8). Esta observación complementa lo informado tempranamente en mujeres que se embarazan y que tienen un diagnóstico previo de diabetes mellitus (i.e., diabetes pregestacional) o en mujeres diagnosticadas con diabetes gestacional donde los niveles plasmáticos de adenosina en la madre son mayores a los detectados en mujeres que cursaron con embarazos no patológicos (9). Así, de esta manera absolutamente tangible, la ciencia básica está permanentemente exaltando al quehacer médico en el área que las decisiones deban ser tomadas en base al conocimiento de todo el conjunto de información.

Actualmente, la relación de un alumno de postgrado en la especialidad de Obstetricia y Ginecología con la ciencia básica es mínima. Se considera que esta actividad es consumidora de tiempo, aquél que los alumnos normalmente no tienen, o que lo tienen escasamente protegido para esta actividad en la curricula en Chile. Aún peor, se ha considerado incluso poco determinante, pues constituye una actividad cuyos resultados no tendrían una aplicación inmediata (i.e., en el momento de diagnosticar la enfermedad) a la resolución de una situación adversa durante el embarazo de una mujer. La prisa actual evidenciada en esta actitud de sentir la necesidad de proceder inmediatamente para intervenir lo más mínimamente al paciente con el fin de solucionar o mitigar en parte las complicaciones de su enfermedad, lo cual se ajusta ciertamente a las funciones inherentes del médico, raya en la línea de subentender o mal valorizar la necesidad de proyectar el conocimiento generado hoy hacia el futuro, de la intervención en pacientes con enfermedades del embarazo. No existe una relación entre ciencia básica y aplicación que sea inmediata, pues todos los elementos y fases en la aprobación de un protocolo terapéutico requieren de ensayos en diferentes etapas de complejidad. Así, la ciencia básica en Obstetricia y Ginecología deberá irremediamente seguir este camino para asegurar la buena ventura de un futuro procedimiento, para el tratamiento de la patología y una mejor calidad de vida de la mujer, el niño y su entorno familiar inmediato.

La formación de postgrado en Obstetricia y Ginecología en Chile, cuenta con algunas ventanas que son esperanzadoras en cuanto a requerir a alumnos de postgrado en esta especialidad que

desarrollen actividades de ciencias básicas complementarias en su formación curricular. Es así como alumnos de pregrado que han tenido la posibilidad de realizar investigación básica en laboratorios abocados al área, consideren la posibilidad de especializarse en Obstetricia y Ginecología. Aun más, un número no despreciable de médicos recién egresados han optado en los últimos años por desarrollar programas de postgrado de doctorado y magíster en el área. Los temas centrales de los trabajos de tesis, una actividad que es requisito obligatorio de cumplir en estos programas de postgrado, son casi en su totalidad en temas clínicos cuyo componente de ciencia básica es esencial, ocupando ~75% o más del trabajo realizado para alcanzar conclusiones. Estos estudios han sido altamente competitivos, publicados en revistas de la especialidad, y han permitido una visión amplia y con conocimiento de los problemas obstétricos y ginecológicos a quienes lo han desarrollado.

No existe la opción en la actualidad de permanecer como especialista en Obstetricia y Ginecología sin una formación de avanzada en ciencias básicas, pues el desarrollo del área en el contexto internacional así lo requiere. Solo contando con estas herramientas se podrá avanzar en el conocimiento de las bases intrínsecas de las enfermedades del embarazo que afectan tanto a la madre como al niño que está por nacer. Sumado a este conocimiento de la enfermedad misma en el embarazo, debemos estar conscientes que las alteraciones en el desarrollo fetal en este tipo de patologías tienen una consecuencia claramente documentada en el desarrollo de enfermedades en la vida adulta, tales como hipertensión, diabetes gestacional y diabetes mellitus tipos 1 y 2, obesidad, resistencia a insulina, entre otras (10). De esta manera, la incorporación de conocimientos vivenciales y no solo teóricos, al curriculum en alumnos de postgrado en Obstetricia y Ginecología de nuestro país es crítico. De ser posible incorporar estas herramientas en la formación de estos especialistas, será clave y determinante en su formación profesional, y en el futuro de las generaciones que vienen en esta área de la medicina prontamente, esperamos, investigativa y de frontera. Un mayor conocimiento de las bases intrínsecas de las enfermedades en el área (i.e., mecanismos celulares y moleculares con redundancia en alteraciones sistémicas en la madre y el niño en desarrollo), permitirá enfrentar la patología con herramientas precisas cuya finalidad sea proteger a la madre y al niño en desarrollo en nuestra población. Así, y solo así, la educación de las nuevas generaciones en Obstetricia y Ginecología tendrán el sustento ético y profesional que se

requiere para avanzar a la par con el conocimiento, no solo de aquél encontrado en las publicaciones científicas, sino también con aquel conocimiento generado por la agudeza intelectual e investigativa de profesionales del área.

Dr. Luis Sobrevía L. MSc, PhD.

Profesor Asociado.

Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Laboratorio de Fisiología Celular y Molecular
(CMPL).

Facultad de Medicina.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

REFERENCIAS

1. Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT). (2012) Sección Estadísticas y Productividad. URL: <http://www.fondecyt.cl/578/propertyvalue-57546.html>. 2012.
2. Belmar C, Salinas P, Becker J, Abarzúa F, Olmos P, González P, Oyarzún E. Incidencia de diabetes gestacional según distintos métodos diagnósticos y sus implicancias clínicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:2-7.
3. Huidobro A, Fulford A, Carrasco E. Incidence of gestational diabetes and relationship to obesity in Chilean pregnant women. *Rev Med Chil* 2004;132:931-8.
4. Ministerio de Salud de Chile, MINSAL. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile, 2009-2010. 2011.
5. Eltzhig HK. Adenosine: an old drug newly discovered. *Anesthesiology* 2009;111:904-15.
6. Espinoza J, Espinoza AF, Power GG. High fetal plasma adenosine concentration: a role for the fetus in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:485.e24-e27.
7. Escudero C, Casanello P, Sobrevía L. Human equilibrative nucleoside transporters 1 and 2 may be differentially modulated by A2B adenosine receptors in placenta microvascular endothelial cells from preeclampsia. *Placenta* 2008;29:816-825.
8. Westermeier F, Salomón C, González M, Puebla C, Guzmán-Gutiérrez E, Cifuentes F, Leiva A, Casanello P, Sobrevía L. Insulin restores gestational diabetes mellitus-reduced adenosine transport involving differential expression of insulin receptor isoforms in human umbilical vein endothelium. *Diabetes* 2011;60:1677-87.
9. Maguire MH, Szabo I, Valko IE, Finley BE, Bennett TL. Simultaneous measurement of adenosine and hypoxanthine in human umbilical cord plasma using reversed-phase high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection and on-line validation of peak purity. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;707:33-41.
10. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004;305:1733-6.

Trabajos Originales

Creencias y virus papiloma humano

Ximena Concha P. MSc ^{1a}, Teresa Urrutia S. PhD ^{1a}, Giselle Riquelme H. MSc ^{1b}

¹ Departamento de Salud de la Mujer, Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

^a Enfermera Matrona, ^b Matrona.

RESUMEN

Antecedentes: La infección por Virus Papiloma Humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual, que afecta a un alto porcentaje de mujeres jóvenes de todo el mundo. Su alta incidencia está asociada al inicio precoz y mayor frecuencia de la actividad sexual. A pesar de que la infección por VPH está ampliamente difundida en el mundo, es una infección aún desconocida por la población, lo que asociado a diversos factores culturales, favorece el desarrollo de múltiples creencias que dificultan la prevención y diagnóstico precoz. *Objetivo:* Identificar, describir y analizar las principales creencias relacionadas al VPH. *Método:* Se realizó búsqueda bibliográfica en MEDLINE, ProQuest, Scielo y metabuscador Tripdatabase, seleccionándose para su análisis, 45 artículos. *Análisis del tema:* La educación en salud debe considerar aspectos cognitivos, sociales y culturales de donde emergen las creencias de la población para poder abordarlas con un modelo teórico que lo sustente. Las creencias identificadas en esta revisión corresponden a la relación de infección por VPH y cáncer de cuello uterino en donde en general esta asociación es reconocida; creencias en relación al riesgo de contraer la infección por VPH asociado al nivel de conocimiento; estoicismo; negación y fatalismo/familismo presente preferentemente en las mujeres en donde niegan su enfermedad postergando su diagnóstico y tratamiento por mantener el bienestar de la familia.

KEY WORDS: *Cáncer cervical, creencias, modelo de creencias en salud, virus papiloma, papanicolaou*

SUMMARY

Background: The infection produced by Human Papilloma Virus (HPV) is a sexually transmitted disease that affects a large percentage of young women around the world. This high incidence of HPV infection is associated with early onset and greater frequency of sexual activity. Although HPV infection is widespread in the world, is still an unknown infection, which is associated with cultural factors that favor the development of multiple beliefs that hinder the prevention and early diagnosis. *Objective:* To identify, describe and analyze the major beliefs that limit HPV detection. *Methods:* Literature search was carried out in MEDLINE, ProQuest, Scielo and Tripdatabase metasearch, selecting 45 articles for analysis. *Analysis of the theme:* The health education should consider cultural and social cognitive aspects of a given society and culture from which they emerge to address these beliefs with a theoretical model to support it. The beliefs identified in this review correspond to the relationship between HPV infection and cervical cancer where the association is generally recognized, beliefs regarding the risk of HPV infection associated with the level of knowledge, stoicism, denial and fatalism/familism preferably present in women who deny their illness where diagnosis and treatment are postponed for maintaining the family and others.

KEY WORDS: *Cervical cancer, beliefs, health belief mode, papillomavirus, papanicolaou*

INTRODUCCIÓN

La infección por Virus Papiloma Humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual (ETS), que afecta a un alto porcentaje de mujeres jóvenes de todo el mundo, principalmente de países en desarrollo, cuyas edades fluctúan entre los 20 y 25 años (1-4). La alta incidencia de infección por VPH está asociada al inicio precoz de la actividad sexual, mayor frecuencia de actividad sexual en la etapa de adolescentes y adultos jóvenes y mayor número de parejas sexuales (5-7).

La importancia de la infección por VPH, radica en que al ser el principal factor etiológico del cáncer cérvicouterino (CC), sumado al desconocimiento de esta asociación por un segmento importante de la población y en particular de la población de riesgo, transforma a la infección en un problema de salud pública para los países en desarrollo sobre todo aquellos con alta incidencia de CC (3).

A pesar que la infección por VPH está ampliamente difundida en el mundo (8), es una infección aún desconocida por parte de la población en riesgo, lo que asociado a diversos factores culturales, favorecen el desarrollo de creencias que dificultan su prevención y diagnóstico precoz (4,5,9-14). Las creencias se han interpretado como falta de conocimiento (9,14) que interfiere en las conductas preventivas y por lo tanto, en la toma informada de decisión en salud (9,15-18).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir y analizar las principales creencias que tiene la población en relación al VPH y que se relacionan con la dificultad de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de la infección por VPH. El propósito de este artículo es contribuir al conocimiento en el tema, aportando información que permita a los profesionales de salud reflexionar acerca del tema.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline/Pubmed, ProQuest, CINHALL, Scielo y el metabuscador Tripdatabase durante el mes de enero del 2011. Se utilizó una estrategia de búsqueda cuyas palabras claves fueron: cervical cancer, beliefs, health belief model, VPH, human papilloma virus, CC y sus respectivas traducciones al momento de realizar la búsqueda en bases de datos en idioma español. Los criterios de selección de los artículos fueron investigaciones realizadas en hombres o mujeres, que den cuenta de las creencias relacionadas con el VPH y el CC. Los artículos seleccionados fueron de una antigüedad no mayor a 10 años a excepción de otros que se considera-

ron relevantes para esta revisión, en idioma inglés, portugués y español. Se encontraron un total de 63 artículos, de los cuales 43 cumplían los criterios de inclusión para esta revisión.

ANÁLISIS DEL TEMA

El antecedente de infección por VPH cobra relevancia al momento de identificarlo como el principal factor de riesgo del CC, así lo ha notificado el National Cancer Institute el cual reporta una asociación de casi el 100% de los casos (19). Según datos de la OMS (2004), el cáncer cervical es uno de los mayores problemas de salud pública mundial, constituyendo la primera causa de muerte en las mujeres de los países en desarrollo, como América Latina y el Caribe, donde la mortalidad por esta patología sólo es superada por países de África Oriental y Melanesia (20).

El CC fue la cuarta causa de muerte en la mujer en Chile durante el año 2000 siendo la primera causa de muerte para el grupo de mujeres entre los 20 y los 44 años y la tercera para las mujeres entre los 45 y los 59 años (21) La tasa de mortalidad reportada por el Instituto Nacional de Estadísticas (INE) en el año 2003 fue de 8,5 por 100.000 mujeres con un total de 677 casos (22). Estos datos, reflejan una clara tendencia a la disminución en la tasa de mortalidad en la última década, si se considera que para el año 1990 la tasa reportada fue de 14,3 por 100.000 mujeres con 789 casos (22). Si bien es cierto la mortalidad en mujeres jóvenes, menores de 25 años prácticamente es inexistente en nuestro país, se observa un incremento progresivo a partir de los 35 años de edad, encontrándose el 80% de de las defunciones por esta causa en el grupo de mujeres entre los 40 y 60 años de edad (19,23)

En la actualidad existen pocas medidas de salud pública estructuradas para educar a la población sobre la asociación del VPH y el CC (24), por consiguiente, resulta de vital importancia incorporar en los programas de educación y pesquisa, aspectos relacionados a esta condición, teniendo en consideración las barreras que se presentan en relación a las ETS y al CC descritas ampliamente en la literatura nacional e internacional en especial lo concerniente al CC y su forma de pesquisa (10,11,12,15,25,26,27).

Estudios realizados aluden a la carencia de programas que tiendan a la prevención orientada a la población objetivo, desde el prisma de la cultura y creencias de la población, de manera que permitan la toma de decisión en salud sobre la enfermedad y las conductas de prevención (24). En consideración a esto, es que el desarrollo de este manuscrito se

desarrollará definiendo creencias en salud y luego las creencias en relación al VPH propiamente tal que son: relación de infección por VPH y cáncer de cuello uterino, creencias en relación al riesgo de contraer la infección por HPV, estoicismo, negación y fatalismo y finalmente la vergüenza.

Creencias en salud. La educación en salud debe considerar aspectos cognitivos sociales y culturales de acuerdo a una determinada sociedad y desde esta perspectiva, es que, desde el ámbito de la psicología emergen diferentes modelos sociales relacionados al comportamiento y la salud. Uno de estos modelos es el modelo de creencias en salud (16), el cual describe la influencia de las creencias en las conductas en salud y como ellas determinan la ejecución de dichas conductas. Esta acción es producto de la presencia de los siguientes componentes: primero, la percepción de que se es susceptible de sufrir una determinada enfermedad; segundo, que la ocurrencia de la enfermedad puede tener una severidad moderada en su vida y tercero, que al tomar la decisión de ejecutar una acción factible y eficaz en particular, puede ser beneficioso al reducir la susceptibilidad o la severidad del riesgo, superando o representando mayor importancia que las barreras psicológicas acerca de costos, conveniencia y dolor entre otros (28). Cabe señalar que un componente importante también a considerar es la "señal" que permite movilizar al sujeto a realizar una acción preventiva (16,29)

Las creencias, al igual que otros elementos de la cultura, se desarrollan por medio de complejos procesos mediante los cuales, el conocimiento puede ser creado y modificado bajo la influencia de hechos, acontecimientos y experiencias de las personas (7).

Al consultar en el Diccionario de La Real Academia de la Lengua Española se define creencias como: el "Firme asentimiento y conformidad con algo" y si se consulta por el término creer lo define como el "completo crédito que se presta a un hecho o noticia como seguros o ciertos", "Tener por cierto algo que el entendimiento no alcanza o que no está comprobado o demostrado" (30), por lo tanto, si esta explicación la llevamos al plano de la salud, las personas actuarán alineadas a sus creencias, aprendidas en un contexto cultural determinado y descartando cualquier otra alternativa de cuidado en salud que no coincida con dichas creencias.

Relación de infección por VPH y cáncer de cuello. Una de las principales asociaciones estudiadas en los últimos años es la relación que la población hace entre el VPH y el CC. Al respecto, en el estudio realizado por enfermeras con madres adolescentes (3), dicha asociación fue clara al igual que

en la investigación de Gerend y cols en el año 2007 (29), quienes la estudiaron en una población de estudiantes adolescentes. Sin embargo, la asociación de VPH y CC no es una relación que establece toda la población.

Resultados opuestos a los antes señalados, fueron los obtenidos en un estudio cualitativo realizado en el Reino Unido en un grupo de 74 mujeres, con citología normal y anormal, revelaron que no existe relación entre infección por VPH y CC, a pesar de que las mujeres que presentaban citología anormal tenían mayor conciencia de esta asociación. En este estudio uno de los relatos señala que el "cáncer de cuello uterino es un asesino, el VPH es una molestia" (31).

La entrega de información en relación al VPH, además de incrementar el conocimiento propiamente tal (32), incrementa la percepción de riesgo de desarrollar CC (33,34), lo que resulta interesante cuando se desea trabajar no tan solo con el conocimiento de las personas sino también con sus creencias.

Susceptibilidad de contraer VPH. En un estudio realizado por Gerend y Magloire (29), el 56% de la muestra declaró no estar en riesgo de infección por el VPH a pesar que el 78% mantenía relaciones sexuales. El riesgo de contraer la infección por VPH fue asociado significativamente en este grupo, a ser sexualmente activo y tener numerosas parejas sexuales. De igual forma en otro estudio, los participantes que se sintieron más vulnerables de contraer el virus, fueron aquellos que tenían múltiples parejas (31). Esta asociación también fue parte de los resultados de un estudio realizado por Abotchie y Shokar en Ghana (34), en donde el riesgo de la infección se ve asociado a las dos variables antes señaladas. Los resultados en el estudio de Waller y cols (35), difieren de lo anterior, ya que, a pesar de que las mujeres reconocen al VPH como una ETS no lo relacionan a sus prácticas sexuales. Estos resultados también es avalado por otros investigadores (13). Por lo anterior, si se considera que las personas no se perciben en riesgo de enfermar o adquirir una infección, sería importante intervenir desde este punto de vista al grupo de riesgo, haciéndolas conscientes que sus conductas de riesgo las exponen a altas probabilidades de contraer la infección por VPH.

Estoicismo, negación y fatalismo y CC. Es interesante señalar los resultados encontrados en un estudio etnográfico realizado en Texas, en una población de hombres y mujeres de origen latino (13). En esta investigación fue posible realizar un levantamiento de creencias en relación al VPH tanto en hombres como en mujeres cuyos resultados en algunos casos

son atribuibles al género. Es así como en el grupo de mujeres surgen creencias asociadas al estoicismo/familismo, fatalismo y negación, no así en los hombres en los cuales el fatalismo no es parte de los resultados. El estoicismo/familismo se describe en términos de la preocupación de las mujeres por la familia y por otras personas significativas para ella. De cómo son capaces de postergar su cuidado para no descuidar el cuidado y bienestar de su familia.

En un estudio realizado por Urrutia y cols (11), mostró que un número importante de mujeres refirió el hecho que se "posponen" por otros integrantes de la familia, situación que corresponde en parte al rol que la mujer cumple al interior de la familia y dentro de la sociedad a la cual pertenecen. Resultados similares son los obtenidos en un estudio realizado en mujeres asiáticas, donde alrededor del 80% de las mujeres, creían que el CC puede afectar el bienestar de la familia (31).

El estoicismo también se expresa en términos de soportar cualquier enfermedad que puedan padecer, que puedan "aguantar", soportar el dolor, en otras palabras, es una enfermedad para "mujeres estoicas" que pueden postergarse por otros (2,12). Si bien este "estoicismo/familismo", puede ser considerado como barrera para un diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y seguimiento eficiente, puede convertirse en una muy buena herramienta que permita a las mujeres tener una mayor adherencia al control y seguimiento de la enfermedad, además de permitir a la familia la oportunidad de participar y apoyar en la toma de decisión en salud (36). Esto último es posible si la motivación de acudir a un centro de salud es cuidarse para estar bien no tan solo por ella sino también por quienes la rodean.

El fatalismo se ve reflejado al considerar al VPH como el agente etiológico del CC y lo que esto conlleva. Desde este punto de vista, se tiende a creer que el cáncer es una enfermedad inevitable que esta predeterminada y que una vez diagnosticada es incurable (13), por lo tanto "sin posibilidad de hacer algo". Las creencias fatalistas son determinadas o agravadas por factores estructurales en las cuales se incluyen el racismo, las dificultades económicas, y la inaccesibilidad a la atención de la salud (12). La fatalidad de una enfermedad, si es tomada en su expresión máxima, evitará que la mujer lleve a cabo una conducta preventiva, asegurando que "frente a dicha sentencia de muerte no hay nada que hacer" (31,32). Esta misma creencia de fatalismo se ve asociado al CC el cual ha sido descrito previamente en la literatura internacional (35,36).

En un estudio realizado en Estados Unidos por Peragallo y cols (36), en población hispana, se vio que los inmigrantes hispanos, son propensos a te-

ner creencias fatalistas, como por ejemplo, señalan la creencia de que no se puede reducir el riesgo de contraer cáncer de cuello uterino o que el cáncer de cuello uterino es inevitable en su grupo étnico (37). Antshel (38), también describe en su estudio el fatalismo como una parte de la cultura latina.

Otra área de las creencias relacionadas al VPH y al CC es la negación o la susceptibilidad de estar en riesgo de contraer el VPH, de enfermarse de CC o de requerir de una muestra citología de Papanicolaou (PAP). Para sentirse en situación de riesgo, la mujer debe percibir algún síntoma de la enfermedad, algunas necesitan sentir algo diferente que les sugiera que están en riesgo de enfermarse o que están enfermas (3,4,27,38,3,4,27,38-41). En un estudio realizado en Brasil, el 88% de las mujeres señalaron asistir al médico sólo frente a la presencia de síntomas de la enfermedad (42). Así mismo Pinho y cols (43), reportan en su estudio que el 45,3% de las mujeres necesita presentar síntomas que justifiquen la necesidad de solicitar el examen de PAP. Esta creencia determina que la mujer consulte sólo cuando presenta algún síntoma, lo que va en contra del concepto de detección precoz del CC, donde es sabido que la sintomatología se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad.

La literatura también expresa la negación frente al diagnóstico de infección por VPH en cuanto a ser portadores del VPH, ninguno de los dos, mujer/hombre, quiere ser portador de la infección del VPH, los hombres niegan cualquier tipo de infección, o la posibilidad de transmitir la enfermedad, dejando traslucir otro elemento cultural por parte de los hombres "el machismo" (12) el cual se transforma en una barrera al momento de diagnosticar la infección y prevenir su contagio.

Vergüenza. Es una de las barreras que se considera importante dejar documentada en esta revisión, es el sentimiento de la vergüenza frente a la confirmación diagnóstica de infección por VPH (13), este sentimiento también es señalado por Brenna y cols (2001), quienes reportan que un 87% de las mujeres de su estudio sienten vergüenza frente a la toma de la muestra de PAP (42). En el estudio de Fernández y cols (13), la vergüenza fue asociada por las mujeres a la estigmatización de portar una enfermedad de transmisión sexual, por lo que pueden ser señaladas como promiscuas e infieles. En otro estudio la vergüenza frente al diagnóstico por VPH fue más frecuente en personas jóvenes y con un nivel bajo de conocimiento relacionados con la enfermedad (31). En este punto cabe la reflexión, como las mujeres aceptan y no cuestionan, el hecho de no ser ellas las promiscuas o infieles, si no sus parejas, dejando traslucir en esta actitud

el sentimiento que emerge desde las mujeres hacia el "machismo".

CONCLUSIÓN

La infección por el VPH es transmitida sexualmente, por lo tanto es prevenible, y puede ser controlada. Si bien existen en la literatura nacional e internacional variados artículos que abordan la temática de las creencias relacionadas al VPH, estas son muy variadas e interpretadas de diversas formas, incluyendo dentro de estos, aspectos que pueden ser considerados más bien como conocimientos errados que creencia. Esta diversidad de información definida como creencias, constituyó una limitación importante al evaluar esta variable y realizar el análisis de la información recopilada para esta revisión.

En la literatura nacional e internacional se documenta ampliamente la iniciación sexual de los jóvenes cada vez a edades más precoces, aumentando con ello la posibilidad de infectarse en el transcurso de su vida, con el VPH de alto grado cancerígeno (8,9,36,37). Por consiguiente el cuidado de las personas entregado por los profesionales de la salud debe ser integral, teniendo en consideración todas las dimensiones de la persona y no solo considerar el ámbito biológico, sino que también, contemplar para una intervención eficiente, los pensamientos, sentimientos y la cultura dentro de la cual emergen las creencias.

Las creencias en relación al VPH es un tema poco abordado en la población chilena, es importante realizar investigaciones que den cuenta sobre los conocimientos, creencias y el comportamiento sexual de las personas, que permitan generar intervenciones culturalmente apropiadas.

REFERENCIAS

1. Sánchez M, Uribe F, Conde C. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud pública de Mex* 2002;44:442-447. Hallado en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v44n5/14034.pdf>. Acceso el 4 de enero 2011
2. Serman F. Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:318-23.
3. Kahn J, Ding L, Huang B, Zimet G, Rosenthal S, Frazier L. Mothers' intention for their daughters and themselves to receive the human papillomavirus vaccine: a national study of nurses. *Pediatrics* 2009;123:1439-45.
4. Castro M, Arellano M. Acceso a la información de mujeres con VPH, displasia y cáncer cervical in situ. *Salud Publica Mex* 2010; 52:207-12. Hallado en <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v52n3/04.pdf>. Acceso el 4 de enero 2011
5. Castro I. Conocimientos y factores de riesgo sobre infecciones de transmisión sexual en adolescentes. *Rev Haban Cienc Méd* 2010;9(suppl 5):705-16. Hallado en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-19X2010000500014&script=sci_arttext. Acceso el 22 de enero 2011.
6. León G, Bosques D. Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2005;3. Hallado en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v31n1/gin10105.pdf>. Recuperado 28 de enero 2011
7. Montero A, González E, Molina T. Salud sexual y reproductiva de los y las adolescentes en Chile. *Rev Chil Salud Pública* 2008;12:42-7.
8. Denny-Smith T, Bairan A, Page M. A survey of female nursing students' knowledge, health beliefs, perceptions of risk, and risk behaviors regarding human papillomavirus and cervical cancer. *J Am Acad Nurse Pract* 2006;18:62-9.
9. Barbosa L, Bezerra A, Teixeira M. Ser mulher portadora do HPV: uma abordagem cultural. *Rev Esc Enferm* 2008; 42:737-43. Hallado en www.ee.usp.br/reeusp. Acceso el 4 de enero 2011.
10. Lamadrid S. Aspectos socio-culturales de la sexualidad como factores obstaculizadores de la prevención secundaria del cáncer cervico-uterino. *Cad Saúde Pública* 1998;14(Supl 1):33-40.
11. Urrutia MT, Poupin L, Concha X, Vinales D, Iglesia C, Reyes V. ¿Por que las mujeres no se toman el Papanicolaou?: Barreras percibidas por un grupo de mujeres ingresadas al programa de cáncer cervicouterino AUGE. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:98-103.
12. Valenzuela MT, Miranda A. ¿Porque no me hago el Papanicolaou? Barreras psicológicas de mujeres de sectores populares de Santiago de Chile. *Rev Chil Salud Pública* 2001;5:75-80.
13. Fernandez M, McCurdy S, Arvey S, Tyson S, Morales D, Flores, et al. HPV knowledge, attitudes, and cultural beliefs among Hispanic men and women living on the Texas-Mexico Border. *Ethn Health* 2009;4:607-24.
14. Lee E, Tripp-Reimer T, Miller A, Sadler GR, Lee SY. Korean American women's beliefs about breast and cervical cancer and associated symbolic meanings. *Oncol Nurse Forum* 2007;34:713-20.
15. Lamadrid, S. Conocimientos y temores de las mujeres chilenas con respecto a la prueba de Papanicolaou. *Bol Of Sanit Panam* 1996;121:542-9.
16. Rosenstock I. Historical origins of the health belief model. In: Becker M. (Ed.). *The health belief model and personal health behavior*. New Jersey: Charles B Slack. 1974;1-8.
17. Finfgeld DL, Wonqvatunyus, Conn V, Grando V, Riusell C. Health belief model and reversal theory: A comparative analysis. *J Adv Nurs* 2003; 43:288-97.
18. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancer-topics/hpv-vaccines>
19. OMS. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Hallado en: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/pcc-cc-sit-lac.pdf>

20. Donoso E, Cuello M, Villarroel L. Reducción de la mortalidad por cáncer cérvico uterino en Chile, 1990-2003. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:307-12.
21. Instituto Nacional de estadísticas. Anuario de Estadísticas Vitales 2003. Hallado en: http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/demografia_y_vitales/estadisticas_vitales/estadisticas_vitales.php.
22. Ministerio de Salud. (2005). Guía Clínica Cáncer Cervicouterino. Hallado en: www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/CancerCervicouterino.pdf
23. Oviedo G, Arpaia A, Ratia E, Seco N, Rodríguez I, Ramírez Z. Factores de riesgo en mujeres con infección del virus papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:343-6.
24. de Acevedo S, Antero Sousa M, Vieira N. Motivos que levam mulheres a nao retornarem para receber o resultado de examen Papanicolaou. *Rev Latino-am Enfermagem* 2006;14:503-9.
25. Rubio D, Restrepo M. Creencias en salud en mujeres universitarias relacionadas a la toma de citología vaginal. *Rev Colomb Psicol* 2004;13:102-12.
26. Soto F, Lacoste J, Papenfuss R, Gutiérrez, A. Modelos de creencias en salud. Un enfoque teórico para la prevención del SIDA. *Rev Esp Salud Pública* 1997;71:335-41.
27. Cabrera G, Tascón J, Lucumin D. Creencias en salud: historia, constructos, y aportes al modelo. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2001;19:318-28. Hallado en <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/120/12019107.pdf>. Acceso el 15 de enero de 2011.
28. Rosenstock I, Strecher V, Becker M. Social learning theory and the health belief model. *Health Education Quarterly* 1988;15:175-83.
29. Gerend M, Magloire Z. Awareness, knowledge, and beliefs about human papillomavirus in a racially diverse sample of young adults. *J Adol Health* 2008;42:237-42
30. Diccionario de la Real academia de la Lengua Española. Hallado en: <http://www.rae.es/rae.html>. Acceso el 12 de noviembre 2011
31. Holroyd E, Twinn SF, Shia AT. Chinese women's experiences and images of the Pap smear examination. *Cancer Nurs* 2001;24:68-75.
32. Wetzel C, Tissot A, Kollar L, Hillard P, Stone R, Kahn J. Development of a HPV educational protocol for adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20: 281-7.
33. Marlow L, Waller J, Wardle J. The impact of HPV information on perceived risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:373-6.
34. Abotchie P, Shokar N. Cervical cancer screening among college students in Ghana: knowledge and health beliefs. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:412-6 .
35. Waller J, McCaffery K , Nazroo J, Wardle J. Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *Br J Cancer* 2005;92:265-70.
36. Peragallo N, Melinda A, Berenice T. Cervical cancer screening practices among latino women in Chicago. *Public Health Nursing* 1997;14:251-5.
37. Mc Mullin J, De Alba I, Chávez L, Hubbell A. Influence of beliefs about cervical cancer etiology on PAP smear use among latin immigrants. *Ethn Health* 2005;10:3-18.
38. Antshel K. Integrating culture as a means of improving treatment adherence in the Latino population. *Psychol Health Med* 2002;7:435-449.
39. Agurto I, Bishop, A, Sanchez G, Betancourt Z, Robles S. Perceived barriers and benefits to cervical cancer screening in Latin America. *Prev Med* 2004;39:91-8.
40. Boyer L, Williams M, Callister L, Marshall E. Hispanic women's perceptions regarding cervical cancer screening. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs* 2001;30:240-5.
41. González E, Molina T, Montero A, Martínez V, Leyton C. Comportamientos sexuales y diferencias de género en adolescentes usuarios de un sistema público de salud universitario. *Rev Med Chile* 2007;135:1261-9.
42. Brenna S, Hardy E, Zeferino L, Namura I. Conhecimentos, atitudes e prática do exame Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. *Cad Saude Publica* 2001;17:909-14.
43. Pinho A, França Junio I, Schraiber L, D'Oliveira A. Cobertura e motivos para a realizacao ou nao do tetes de Papanicolau no município de Sao Paulo *Cad Saude Publica* 2003;19(Sup 2):S303-13.

Trabajos Originales

Histerectomía extrafascial en cáncer de cuello uterino IB2 posterior a radio-quimioterapia

Catalina Alonso M.^{1,3}, Erasmo Bravo O.^{1,2,3}, Sergio Rojas S.^{1,2,3}, Santiago Parry R.^{2,3}

¹ Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar. ² Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Carlos van Buren de Valparaíso. ³ Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Valparaíso, Chile.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes con tratamiento concomitante de radioquimioterapia más histerectomía extrafascial en cáncer de cuello uterino IB2. **Método:** 31 pacientes con cáncer cérvico-uterino en etapa IB2 fueron tratadas con radioquimioterapia concomitante más histerectomía extrafascial programada en 4 a 6 semanas. Se efectuó radioterapia pelviana externa e implante de braquiterapia útero-vaginal con dosis preoperatoria entre 70-75 Gy a punto A y quimioterapia con cisplatino. **Resultados:** La edad promedio de las pacientes fue de 41 ± 8 años. El 81% de los casos fue carcinoma escamocelular. La histerectomía extrafascial se realizó 4 a 6 semanas post-radiación en el 85% de los casos. El 79% y el 13% de las pacientes recibieron 5 y 4 ciclos de quimioterapia respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 38 meses. La sobrevida global y libre de enfermedad estimada a 5 años fue de 86% y 79% respectivamente. Hubo diferencia significativa en la sobrevida global en los subgrupos sin o con enfermedad residual macroscópica en la pieza operatoria ($p < 0,001$). **Conclusión:** Esta serie muestra resultados de sobrevida similares a las reportadas en otros trabajos con el mismo tratamiento. La enfermedad residual en la pieza operatoria podría constituir un factor de valor pronóstico.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer cervicouterino IB2, radioquimioterapia, histerectomía extrafascial*

SUMMARY

Aim: To evaluate overall and disease free survival in cervical cancer IB2 patients with concomitant chemoradiotherapy and posterior extrafascial hysterectomy treatment. **Methods:** Between July 2005 to December 2009, a total of 31 eligible patients with IB2 cervical cancer were treated with chemoradiotherapy and posterior hysterectomy in the Carlos Van Buren Hospital Oncology Unit. Radiotherapy consisted in external pelvic radiation and a utero-vaginal brachithery with low rate doses to get preoperatory doses between 70 and 75 Gy to the A point and a concomitant Cisplatin based chemotherapy. After this treatment, the patients received extrafascial hysterectomy 4 to 6 weeks completed chemoradiotherapy. **Results:** The mean age was 41 ± 8 years. 81% of the patients had an spinocelular carcinoma. The extrafascial hysterectomy was made between 4 to 6 weeks post-radiation in 85% of the patients. 79% and 13% of the patients received 5 and 4 chemotherapy cycles respectively. The median follow up was 38 months. The 5 years overall survival and disease free survival estimates were 86% and 79% respectively. There was a significant difference between subgroups of patients with and without macroscopic residual disease in the operatory specimen ($p < 0.001$).

Conclusion: Our survival is similar to published results with the same treatment. The presence of macroscopic residual disease in the hysterectomy specimen could be a factor of prognostic value.

KEY WORDS: *Cervical carcinoma IB2, chemoradiotherapy, extrafascial hysterectomy*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino en etapa IB2 (tumor confinado al cuello uterino mayor de 4 cm) continúa siendo un desafío en el manejo diario de nuestra subespecialidad. Sabemos que la sobrevida global ha aumentado en cáncer de cuello uterino etapa IB2 debido a la incorporación de la quimioterapia (1). Sin embargo, a pesar que la radioterapia con quimioterapia exclusiva concomitante sigue siendo el estándar de tratamiento, han surgido distintas alternativas de manejo en la búsqueda de una mejora en la sobrevida y en la calidad de vida de estas pacientes.

El realizar histerectomía post-radioterapia nació en 1969 con Durrance y cols (2), quienes reportan que la incidencia de recurrencia local podría ser reducida de 15% a 2,6% con la incorporación de la cirugía. La geometría de estos grandes tumores cervicales y la hipoxia asociada sería mejor tratada con la histerectomía mas que el agregar braquiterapia. Perez y cols (3) y Thoms y cols (4) en los años 90 muestran en estudios retrospectivos que la sobrevida no es significativamente mejor al adicionar la cirugía después de la radioterapia. El único trabajo que evalúa la histerectomía extrafascial post-radioterapia en forma aleatorizada prospectiva es el GOG 71 (5), el cual muestra una menor recurrencia local en las pacientes en las cuales se realiza la cirugía.

La quimioterapia neoadyuvante y la cirugía es otra alternativa de tratamiento investigada en estos casos, existiendo diferencias en los resultados y conclusiones que no permiten adoptar esta conducta como una alternativa de manejo estándar (6-7).

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino etapa IB2, tratados con histerectomía extrafascial posterior a radioquimioterapia, y como objetivo secundario comparar la sobrevida entre subgrupos según la presencia o no de enfermedad residual en la pieza operatoria.

PACIENTES Y MÉTODO

Esta es una serie de casos de pacientes con cáncer cervicouterino etapa IB2, tratados con radio-

quimioterapia y posterior histerectomía extrafascial en los Hospitales Gustavo Fricke de Viña del Mar y Carlos Van Buren de Valparaíso, entre enero de 2005 y diciembre de 2010.

El tratamiento consistió en radioterapia pelviana externa y un implante de braquiterapia útero-vaginal con dosis preoperatoria entre 70 y 75 Gy al punto A, concomitante a una dosis de Cisplatino 40 mg/m² semanal por cinco semanas, seguido de histerectomía extrafascial, programada entre 4 y 6 semanas después de terminada la radioquimioterapia. Los datos fueron recolectados mediante la revisión retrospectiva de las fichas clínicas de las pacientes registradas en las bases de datos de las Unidades de Ginecología Oncológica de cada hospital.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico histológico de cáncer cervicouterino en etapa IB2, determinada clínicamente mediante examen ginecológico, y que fueron sometidas a histerectomía extrafascial posterior al tratamiento con radioquimioterapia. No hubo criterios de exclusión.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata 11.0, estimando la sobrevida mediante curvas de Kaplan Meier. La comparación de la sobrevida entre subgrupos se realizó utilizando la dódima de log-rank, con un $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Se reclutaron 31 pacientes con cáncer cervicouterino en etapa IB2. El promedio de edad fue de 41 ± 8 años. En la histología se encontró carcinoma escamocelular en 25 pacientes (81%) y adenocarcinoma en 6 (19%). El tamaño inicial del cuello uterino fue en promedio de $5,3 \pm 0,8$ cm y posterior a la radioquimioterapia $3 \pm 0,9$ cm ($p < 0,0001$ para la prueba de t pareada, verificando la distribución normal de la variable mediante la prueba de Shapiro-Wilk).

Tres pacientes presentaron ganglios pelvianos sospechosos en la Tomografía Axial Computada Pelviana, y de éstas, una presentó recurrencia a distancia posterior al tratamiento por compromiso lumboaórtico. Recibieron 5 ciclos de quimioterapia 23 pacientes (79%) y 4 (14%) cuatro ciclos. El 7% restante corresponde a una paciente que recibió 3

ciclos y otra un ciclo solamente por presentar reacciones adversas. La duración de la radioterapia fue en promedio de $53,4 \pm 9,5$ días (rango: 40 y 77 días). La histerectomía extrafascial se realizó 4 a 6 semanas post-radiación en el 85% de los casos. No hubo complicaciones atribuibles a la cirugía.

En 23 pacientes (74%) no se encontró enfermedad residual en la pieza operatoria. En 7 (22%) se encontró enfermedad residual microscópica y enfermedad macroscópica en 1. Cuatro pacientes (13%) presentaron recurrencia locorregional posterior al tratamiento. Una paciente presentó recurrencia a distancia y otra recibió a nivel locorregional y a distancia. La mortalidad de esta serie fue de 9,73% (3 pacientes), todas atribuibles a progresión de su enfermedad.

La mediana de seguimiento fue de 38 meses. La sobrevida global y libre de enfermedad estimada a 5 años fue de 86% y 79% respectivamente (Figuras 1 y 2). Hubo diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global entre los subgrupos sin enfermedad residual y con enfermedad residual macroscópica en la pieza operatoria ($p < 0,001$ para la prueba de log rank). Lo mismo ocurre al comparar los grupos con enfermedad residual microscópica y macroscópica ($p = 0,0143$ para la prueba de log rank) (Figura 3). Sin embargo, al comparar la sobrevida del grupo de pacientes con enfermedad residual microscópica solamente versus las pacientes sin enfermedad residual, la diferencia no es significativa ($p = 0,47$ para la prueba de log rank). La única paciente con enfermedad residual macroscópica falleció a los 17 meses de seguimiento (Figura 3).

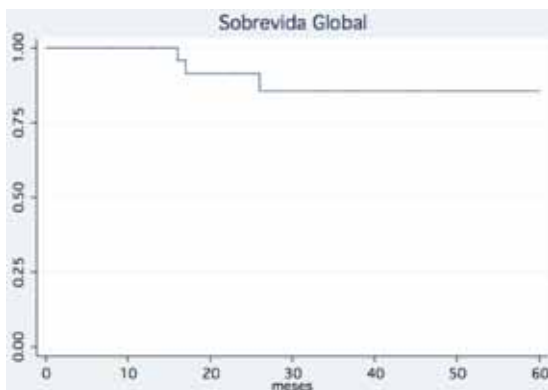


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier estimando sobrevida global para pacientes con cáncer de cuello uterino etapa IB2 tratadas con histerectomía extrafascial posterior a radioquimioterapia: 86% a 5 años.

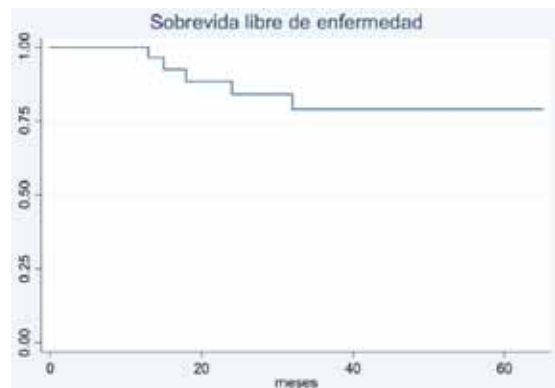


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier estimando sobrevida libre de enfermedad para pacientes con cáncer de cuello uterino etapa IB2 tratadas con histerectomía extrafascial posterior a radioquimioterapia: 79% a 5 años.

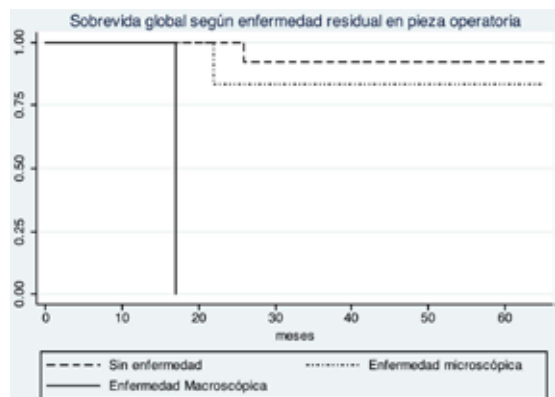


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier estimando sobrevida global para pacientes con cáncer de cuello uterino etapa IB2 tratadas con histerectomía extrafascial posterior a radioquimioterapia según enfermedad residual en la pieza operatoria. Se compararon las sobrevidas con el test de log rank. Existió una diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo con enfermedad residual macroscópica y los otros dos grupos, pero no hubo diferencias al comparar el grupo con enfermedad residual microscópica y sin enfermedad residual.

DISCUSIÓN

La Federación Internacional de Ginecología Oncológica (FIGO) reportó el 2006 una sobrevida global del 75,6% a 5 años en el grupo de pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa IB2 (8). De los trabajos que evalúan la sobrevida global en

este mismo grupo de pacientes la mayoría son retrospectivos y sólo algunos incluyen el uso de quimioterapia concomitante. No existen estudios que evalúen exclusivamente la histerectomía extrafascial posterior a radioquimioterapia y toda la información con que contamos en la actualidad se refiere exclusivamente a estudios retrospectivos y a la inferencia que podemos hacer de dos estudios prospectivos y aleatorizados: el GOG 71 y el GOG 123.

El GOG 71 es el único trabajo que evalúa la histerectomía extrafascial post-radioterapia (sin quimioterapia) en forma aleatorizada prospectiva en el cáncer de cuello uterino etapa IB2 (5). En la recurrencia local tuvo una incidencia menor en el grupo con histerectomía (27% vs 14% a 5 años) y las conclusiones son ambiguas, sugiriendo que no existiría un beneficio clínico importante al agregar la histerectomía (sobrevida global a 5 años de 56% vs 58% con y sin histerectomía respectivamente), pero que hay una buena evidencia para pensar que pacientes con tamaños tumorales entre 4,5 y 6 cm se beneficiarían de la cirugía. Al evaluar si existen diferencias según el compromiso de la pieza operatoria, se encontraron diferencias significativas en la supervivida libre de enfermedad y la supervivida global entre las pacientes sin tumor residual y con tumor residual (7 veces más riesgo de morir en presencia de tumor macroscópico comparado con la ausencia de tumor). El GOG 123 tiene como objetivo evaluar la quimioterapia concomitante en el grupo de pacientes con cáncer de cuello etapa IB2, pero en ambos grupos aleatorizados se realizó la histerectomía extrafascial posterior a la radioquimioterapia, por lo que sólo podemos destacar el resultado principal de supervivida global y libre de enfermedad a 3 años de 83% y 79% respectivamente en ese grupo de pacientes. Estos serían similares también a las supervividas observadas en esta serie de casos.

En trabajos retrospectivos similares a este, Classe et al (9) el 2006 reportan una supervivida global a 5 años de 78,9% en las pacientes con cáncer de cuello uterino IB2 tratadas con histerectomía radical posterior a radioquimioterapia. En Chile, San Martín y cols en el 2003 (10), publicaron una experiencia con 63 pacientes tratadas de la misma forma que las reportadas en este manuscrito, obteniendo una supervivida global estimada a 5 años de 88%, similar a la nuestra (86%).

Según la evidencia existente es difícil definir si existe un claro beneficio al agregar la histerectomía extrafascial en pacientes con cáncer cervicouterino en etapa IB2. Sin embargo, la cirugía (histerectomía radical o extrafascial) después de

radioquimioterapia no ha sido aún evaluada en estudios fase III.

Existen estudios recientes que describen la cirugía posterior al tratamiento de radioterapia más quimioterapia concomitante como una alternativa para evaluar la respuesta patológica al tratamiento y mejorar el control local en quienes tienen una respuesta parcial (9,11). En este trabajo el análisis de subgrupos según enfermedad residual en la pieza operatoria de la histerectomía, el con enfermedad residual macroscópica tuvo una supervivida significativamente menor que los con presencia de enfermedad residual microscópica o ausencia de enfermedad. Sin embargo, esta serie cuenta con sólo una paciente con enfermedad residual macroscópica. El hecho de que las curvas de supervivida entre los grupos con ausencia de tumor y enfermedad microscópica en la pieza operatoria no muestren una diferencia significativa como en el GOG 71 (5), puede estar dado fundamentalmente por el tamaño muestral. Es importante destacar que la paciente con enfermedad residual macroscópica completó adecuadamente su tratamiento, tanto en el tiempo de radioterapia como en los ciclos de quimioterapia recibidos, mientras que dos pacientes con enfermedad residual microscópica no recibieron el tratamiento completo. Una recibió sólo 4 ciclos de quimioterapia, realizándose a las 3 semanas la histerectomía, y otra paciente no completó el tratamiento de radioterapia en los 55 días esperados. De estos resultados podemos hipotetizar que la presencia de tumor residual macroscópico en la pieza operatoria podría ser un factor de valor pronóstico.

En nuestra casuística no se registraron complicaciones derivadas de la histerectomía, por lo que en esta serie, el adicionar cirugía no constituyó un factor que limite su aplicación. En la serie del GOG 71 (5), tampoco se reportan diferencias en las complicaciones grado 3 y 4 que pudieran ser atribuidas a la cirugía.

CONCLUSIÓN

Esta serie muestra resultados de supervivida similares a las reportadas en otros trabajos para el mismo grupo de pacientes con radioquimioterapia e histerectomía posterior, sin agregar complicaciones con la cirugía. La presencia de enfermedad residual en la pieza operatoria podría constituir un factor de valor pronóstico. La validación de este manejo requiere de ensayos clínicos con tamaños muestrales adecuados.

REFERENCIAS

1. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe EW, *et al.* Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
 2. Durrance FY, Fletcher GH, Rutledge FN. Analysis of central recurrent disease in stage I and II squamous cell carcinomas of the cervix on intact uterus. *Am J Roentgenol Rad Ther Nuclear Med* 1969;106:831-8.
 3. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:703-16.
 4. Thoms WW Jr, Eifel PJ, Morris M, Delclos L, Wharton JT, Oswald MJ. Bulky endocervical carcinoma: a 23 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:491-9.
 5. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, *et al.* For the Gynecology Oncology Group. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003;89:343-53.
 6. Chen H, Liang C, Zhang L, Huang S, Wu X. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: randomized study. *Gynecol Oncol* 2008;110:308-15.
 7. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, O'Connor D. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106:362-9.
 8. Quinn MA, Benedet J, Odicino F, *et al.* Carcinoma of the cervix uteri: annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95:543-5103.
 9. Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S, Houvenaeghel G; Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol* 2006;102:523-9.
 10. San Martín S, Suárez E, Olfos P, Escudero P, Rojas L, Larraguibel R, *et al.* Cáncer cervicouterino en estadio IB2: tratamiento con radioquimioterapia concomitante y cirugía. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68:447-57.
 11. Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M, Querleu D, Soulé-Tholy M, Hoff J, Lèguevaque P. Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:268-75.
-

Trabajos Originales

Cerclaje profiláctico en mujeres con nacimientos prematuros espontáneos previos, asociados con infección bacteriana ascendente

Alfredo Ovalle S.¹, Oscar Valderrama C.¹, Gustavo Rencoret P.¹, Ariel Fuentes G.¹, María José del Río V.¹, Elena Kakarieka W.², María Angélica Martínez T.³, Dagoberto Pizarro S.¹

¹ Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Neonatología, Hospital San Borja Arriarán. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Borja Arriarán. ³ Programa de Microbiología, I.C.B.M. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia del cerclaje cervical profiláctico en pacientes con embarazos únicos, cérvix >25 mm e historia de nacimientos prematuros espontáneos, asociados con infección bacteriana ascendente (IBA). **Métodos:** Estudio clínico en pacientes con embarazos únicos y partos prematuros y/o abortos de 2º trimestre espontáneos previos, sin partos de término, asociados con IBA. Se incluyeron los casos con longitud cervical de ≥ 25 mm al ingreso. Se comparó el cerclaje cervical hecho en pacientes derivadas antes de las 20 semanas, con el manejo expectante en mujeres enviadas después de esta edad gestacional y que mantuvieron longitud cervical >25 mm durante los controles. Se excluyeron embarazadas con cérvix <25 mm al ingreso del estudio, con acortamiento cervical <25 mm durante el manejo con conducta expectante y mujeres con nacimientos prematuros previos sin histología placentaria. **Resultados:** Se incluyeron 51 pacientes, 23 con cerclaje y 28 sin cerclaje. El cerclaje cervical profiláctico, redujo significativamente la frecuencia del nacimiento prematuro <37 semanas (4,3% vs 35,7%), <34 semanas (4,3% vs 28,6%) y la corioamnionitis histológica (4,3% vs 32,1%), OR (IC95%) 0,08 (0,09-0,70), 0,11(0,01-0,99) y 0,01 (0,01-0,83), respectivamente. **Conclusiones:** En pacientes con nacimientos prematuros previos asociados con IBA, embarazo único y longitud cervical >25 mm, el cerclaje profiláctico, reduce la frecuencia del nacimiento prematuro <37 y <34 semanas y de la corioamnionitis histológica.

PALABRAS CLAVE: *Cerclaje, parto prematuro, infección bacteriana ascendente, corioamnionitis histológica*

SUMMARY

Aims: Determine the effectiveness of prophylactic cerclage in women with singleton pregnancies, cervix >25 mm and a history of spontaneous premature deliveries associated to ascending bacterial infection (ABI). **Methods:** Women with singleton pregnancies and history of preterm births, with no full-term deliveries, associated to ABI. Cases with ≥ 25 mm cervical length at admission were included. Cervical cerclage performed on patients derived before 20 weeks of pregnancy was compared to the expectant management of women submitted at a later gestational stage with sustained cervical length of >25 mm. Pregnant women with <25 mm cervix at referral, with cervical shortening <25 mm at expectant management, and women with previous

preterm birth without placental histology were excluded. *Results:* 51 patients were included, 23 with cerclage and 28 without cerclage. Prophylactic cerclage significantly reduced the frequency of premature birth <37 weeks, 4.3% vs 35.7% and <34 weeks, 4.3 % vs 28.6 % and histologic chorioamnionitis 4.3% vs 32.1% (9/28), OR (95%CI) 0.08 (0.09-0.70), 0.11(0.01-0.99) and 0.01 (0.01-0.83), respectively. *Conclusions:* In patients with preterm births associated to ABI, singleton pregnancy and cervical length >25 mm, prophylactic cerclage reduces the frequency of premature delivery <37 and <34 weeks as well as histologic chorioamnionitis.

KEY WORDS: *Cerclage, preterm birth, ascending bacterial infection, histologic chorioamnionitis*

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal en todo el mundo. Es responsable del 75 a 80% de la mortalidad perinatal, de más de la cuarta parte de la morbilidad a largo plazo y de la mayoría de las complicaciones neurológicas, respiratorias y gastrointestinales de los neonatos (1).

La infección bacteriana ascendente (IBA) según algunos autores es muy frecuente entre las 20 y 32 semanas de gestación. Está presente como factor de riesgo de nacimiento espontáneo, en 90% a las 24 semanas y 60% a las 32 semanas (2). Representó el 33% de las muertes fetales entre 22 y 30 semanas principalmente por neumonía (3) y se presentó como factor de riesgo en el 51% de los partos prematuros espontáneos entre 22 y 34 semanas en el Hospital Clínico San Borja Arriarán (4). Por otro lado está descrito que mientras menor es la longitud cervical, el riesgo de infección e inflamación intraamniótica es mayor (5-7).

Son diversas las intervenciones médicas realizadas durante el embarazo para prevenir el parto prematuro, por infección ascendente, y para reducir la morbilidad y la mortalidad perinatal asociada (8,9). Pesquisa y tratamiento en población de riesgo de infecciones cervicovaginales (vaginosis bacteriana, *Streptococcus agalactiae*) y urinarias; detección de fibronectina fetal y pesquisa rutinaria del acortamiento cervical en el segundo trimestre (9). Sin embargo, las tasas de prematuridad no se han reducido con estas medidas.

El cerclaje no ha mostrado beneficios en mujeres con sólo nacimientos prematuros (10), sólo la longitud cervical acortada (11,12) u otros factores de riesgo para parto prematuro. Los primeros estudios randomizados que evaluaron la eficacia del cerclaje indicado por ultrasonido mostraron resultados contradictorios (13-15). Un meta-análisis reciente (16), demostró que en embarazadas con partos prematuros previos y longitud cervical <25 mm, el cerclaje previno el nacimiento prematuro y redujo

la mortalidad perinatal y la morbilidad compuesta. No existe información relacionada con la indicación de cerclaje en embarazos únicos con partos prematuros previos asociados con IBA y cérvix >25 mm.

El objetivo de este trabajo fue determinar la eficacia del cerclaje cervical profiláctico en pacientes con embarazos únicos, cérvix >25 mm e historia de nacimientos prematuros espontáneos asociados con IBA.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población estudiada. Estudio clínico, sobre la eficacia del cerclaje profiláctico en pacientes con embarazos únicos, sin partos de término e historia de nacimientos espontáneos asociados con IBA, atendidos en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital San Borja Arriarán, en el período entre el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2010. El Comité de Ética aprobó la realización de este estudio. Las pacientes consintieron informadamente ingresar al estudio.

Se definió nacimiento prematuro espontáneo previo asociado con IBA, el aborto de 2º trimestre (entre 15 y 21,6 semanas) y/o parto prematuro (entre 22 y 35,0 semanas) con los siguientes hallazgos anatomopatológicos específicos de infección ascendente: corioamnionitis aguda, funisitis aguda (2,3,17-19), o síndrome de infección del saco amniótico (SISA): neumonía fetal congénita con muerte fetal, asociada a corioamnionitis histológica (3), y con una o varias de las siguientes condiciones clínicas, sugerentes de infección intrauterina: rotura prematura de membranas (RPM), corioamnionitis clínica, sangrado vaginal con desprendimiento amniocorial, infección cervicovaginal (ICV) por *Streptococcus Grupo B* (SGB), infección del tracto urinario (ITU), membranas prolapsadas bajo el orificio cervical externo (MPe), desprendimiento placentario, sepsis congénita (7,8,17-23).

La edad gestacional se determinó por historia menstrual segura o por biometría fetal ultrasonográfica efectuada antes de las 20 semanas.

Criterios de inclusión. Se recomendó cerclaje cervical a las mujeres que se derivaron antes de las 20 semanas al Policlínico de Alto Riesgo del hospital y con longitud cervical ≥ 25 mm (grupo estudio). No se hizo cerclaje, a las pacientes derivadas desde las 20 semanas, que mantuvieron longitud cervical >25 mm durante el embarazo (grupo control), criterio imperante en el Servicio, las que se manejaron con conducta expectante.

Criterios de exclusión. Embarazo múltiple, mujeres con nacimientos prematuros previos sin estudio histológico placentario, embarazadas con cérvix <25 mm en la admisión y con acortamiento cervical <25 mm durante la conducta expectante.

El cerclaje lo realizó un solo operador (OV) antes de las 20 semanas, con técnica de MacDonald y con sutura Ethibon nº 1, después de diagnosticar y tratar las infecciones genitourinarias. Todas las embarazadas se controlaron hasta el parto con ultrasonografía mensual que incluyó medición del cérvix.

No se usó progesterona en cualquiera de sus formas de presentación en ninguna de las pacientes.

Estudios microbiológicos. Se hizo pesquisa de la ICV (vaginitis aeróbica, vaginosis bacteriana (VB) sintomática) y de la ITU en todas las embarazadas. El diagnóstico de VB sintomática se hizo mediante la tinción de Gram del flujo vaginal según criterios de Nugent, asociada con leucocitos polimorfonucleares sobre 10 por campo al examen al fresco (400x) (24,25). El diagnóstico de vaginitis aeróbica se hizo con cultivo positivo para patógenos aeróbicos facultativos (*Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* grupo B), asociada con disminución de flora lactobacilar y aumento de leucocitos polimorfonucleares sobre 10 por campo al examen al fresco (26,27). La ITU se diagnosticó mediante el urocultivo positivo. La VB se trató con clindamicina oral 300 mg cada 8 horas x 7 días o metronidazol oral 500 mg cada 8 horas x 7 días. La vaginitis aeróbica se trató con ampicilina oral 500 mg cada 6 horas x 7 días, asociado a tratamiento local con clindamicina 1 óvulo diario por 1 semana. La ITU se trató con cefradina oral 500 mg cada 6 horas x 7-10 días (*E.coli*) y con ampicilina oral 500 mg cada 6 horas x 7-10 días (cocos Gram positivo) (27).

Estudio histológico placentario. De los hallazgos sugerentes de infección ascendente aguda: corioamnionitis (presencia de leucocitos polimorfonucleares que infiltran amnios y corion con o sin necrosis) y funisitis (inflamación aguda del cordón umbilical con infiltración de leucocitos polimorfonucleares en la pared de los vasos umbilicales o gelatina de Warthon) (2,17-19).

Mortalidad perinatal y morbilidad neonatal precoz.

La etiología de la muerte fetal se estableció luego de analizar en conjunto los antecedentes maternos clínicos y de laboratorio con los hallazgos anatomopatológicos feto-placentarios. La causa de muerte neonatal dentro de los primeros 7 días de vida, se obtuvo mediante el análisis de los datos clínicos, de laboratorio y de la autopsia del neonato.

Las siguientes morbilidades severas se analizaron durante la primera semana de vida (28):

- a. Sepsis neonatal comprobada: se diagnosticó en presencia de cultivo positivo de sangre, orina o líquido cefaloraquídeo.
- b. Neumonía: se diagnosticó con cuadro clínico y radiológico compatible con o sin cultivo positivo de aspirado traqueal o de sangre.
- c. Síndrome de dificultad respiratoria (SDR): se definió como el cuadro respiratorio con quejido y retracción torácica durante la fase inspiratoria, con requerimientos de O₂ aumentado (FI_{O2} $>0,21$), con radiología compatible, gases arteriales alterados y ausencia de otras causas de enfermedades respiratorias.
- d. Enterocolitis necrotizante: se diagnosticó en presencia de distensión abdominal, intolerancia alimentaria 24 horas o más, deposiciones sanguiinolentas, con clara evidencia radiológica de aire intramural, de perforación, síndrome meconial o hallazgos específicos en la cirugía o autopsia.
- e. Hemorragia intraventricular: se diagnosticó por el examen ultrasonográfico de la cabeza del neonato y se consideraron las hemorragias intraventriculares severas, grados III y IV.
- f. Asfixia severa: se consideró cuando el neonato presentó test de Apgar de 3 puntos o menos a los 5 minutos de vida.

Se utilizó el resultado perinatal adverso compuesto, determinado por mortalidad y la morbilidad severa mencionada anteriormente (28).

Expresión de resultados. El principal resultado fue la frecuencia del nacimiento prematuro <34 semanas. Además se analizó la frecuencia, del parto prematuro <37 semanas y del resultado perinatal adverso compuesto (morbilidad/mortalidad) (28). Se midió la frecuencia de corioamnionitis histológica.

Análisis estadístico de los datos. El tamaño de la muestra se calculó usando niveles de alfa de 0,05 y de beta de 0,20. Considerando una incidencia de trabajo de parto prematuro para los controles de 30% y de 4% para los casos, se estableció en 25 el número de sujetos necesarios por grupo (29). Se utilizó test de chi cuadrado y Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza de 95% (IC95%) en la comparación de proporciones. Se usó test T en la comparación de variables continuas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características de la población. En el período en estudio se atendieron 73 embarazadas con embarazos únicos, sin partos de término y con nacimientos prematuros espontáneos previos. Se excluyeron 22 pacientes, 17 en que no se precisó el factor asociado al aborto y/o parto prematuro previo, por carencia de histopatología del feto y/o placenta, 1 con daño anatómico del cuello y 4 del grupo control que requirieron cerclaje, 2 por acortamiento cervical <25 mm y 2 por emergencia. Cincuenta y un pacientes cumplieron con los requisitos de admisión al estudio. Veintitrés embarazadas tuvieron cerclaje cervical (grupo estudio) y veintiocho se manejaron con conducta expectante sin cerclaje (grupo control). El cerclaje se colocó entre las 12 y 19 semanas (promedio 14,4 semanas). No hubo rechazos al ofrecimiento de cerclaje.

La historia obstétrica de las pacientes con cerclaje fue: 46 nacimientos prematuros únicos en total, promedio 2 por paciente [29 partos prematuros (entre 22 y 35 semanas), 17 abortos (entre 17 y 21 semanas)], mortalidad perinatal 78,3% [(36/46) 23 muertes fetales y 13 muertes neonatales]. Los siguientes hallazgos clínicos y anatómopatológicos sugerentes de IBA presentaron estas pacientes: corioamnionitis histológica aguda 95,7% (44/46), funisitis aguda 52,2% (24/46), neumonía congénita 26,1% [(12/46) todas con SISA, tres por SGB], RPM 21,7% (10/46), membranas prolapsadas 15,2% (7/46), DPPNI 10,9% (5/46), ITU 8,7% (4/46), ICV por SGB 4,4% (2/46), corioamnionitis clínica 4,4% (2/46) y sepsis neonatal 2,2% (1/46).

La historia obstétrica de las pacientes sin cerclaje fue: 35 nacimientos prematuros únicos en total, promedio 1,3 por paciente, [29 partos prematuros (entre 22 y 35 semanas), 6 abortos (entre 17 y 21,5 semanas)], mortalidad perinatal 62,9% [(22/35) 14 muertes fetales y 8 muertes neonatales]. Los siguientes hallazgos clínicos y anatomopatológicos sugerentes de IBA presentaron estas pacientes: corioamnionitis histológica aguda 97,1% (34/35), funisitis aguda 57,1% (20/35), neumonía congénita 31,4% [(11/35) todas con SISA], RPM 22,9% (8/35), DPPNI 14,3% (5/35), ITU 10,0% (4/35), sepsis neonatal 8,6% (3/35) y un caso de corioamnionitis clínica, membranas prolapsadas, enterocolitis necrotizante y leucomalacia periventricular.

En la Tabla I se describen las características generales de la población. No hubo diferencias en edad materna, edad gestacional al inicio del control del embarazo, longitud cervical medida antes de las 20 y entre las 20-34 semanas y vía del parto entre

ambos grupos. La edad gestacional al ingreso del estudio y el intervalo ingreso estudio-parto fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.

La ITU se presentó en el 21,7% (5/23) en el grupo estudio y en el 35,7% (10/28) en el grupo control. La infección cérvicovaginal ocurrió en el 73,9% (17/23) en el grupo estudio y 60,7% (17/28) en el grupo control. La edad gestacional de aparición y la mejoría microbiológica postratamiento de la infección genitourinaria se presentaron sin diferencias significativas en ambos grupos.

En la Tabla II se describen resultados del embarazo y del recién nacido. Los embarazos de término fueron significativamente más frecuentes en el grupo con cerclaje 22 (95,7%) vs 18 (64,3%) sin cerclaje [OR: 12,2; IC95% (1,43-104)]. La corioamnionitis histológica se redujo significativamente en el grupo estudio 4,3% (1/23) vs 32,1% (9/28) [OR 0,01; IC95% (0,01-0,83)].

Las pacientes con cerclaje no presentaron complicaciones derivadas de su colocación ni de su uso (RPM, corioamnionitis clínica, infección puerperal).

En la Tabla III se describen los nacimientos prematuros espontáneos (abortos-partos) y el resultado perinatal. Las pacientes del grupo estudio tuvieron significativamente menos nacimientos espontáneos <37 semanas que las del grupo control, 4,3% (1/23) vs 35,7% (10/28) [OR 0,08; IC95% (0,09-0,70)] y <34 semanas, 4,3% (1/23) vs 28,6% (8/28) [OR 0,11; IC95% (0,01-0,99)].

El resultado perinatal adverso compuesto no presentó diferencias. Nacimientos prematuros. Grupo estudio: 1 parto de 31 s (1.544 g). Grupo control: 1 aborto de 21 s (363 g) y 9 partos prematuros: 23 s (350 g), 23,6 s (630 g), 25 s (771 g), 27,3 s (1.034g), 27,5 s (1.289 g), 31,4 s (1.768 g), 33,2 s (2.240 g), 34 s (2.110 g) y 36,2 s (2.940 g).

Resultado perinatal adverso compuesto (sólo en grupo control). Muertes: 3 muertes fetales por neumonía congénita, 1 neonatal precoz por neumonía congénita (muerte a las 2 h). Morbilidad: 2 recién nacidos con neumonía y SDR, 1 niño con neumonía congénita. La infección se presentó en los 7 niños con resultados adversos del grupo control.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que el cerclaje cervical profiláctico, reduce la frecuencia del nacimiento prematuro <37, <34 semanas y la corioamnionitis histológica en pacientes con embarazos únicos, sin partos de término, cérvix >25 mm e historia de partos prematuros y/o abortos de 2º trimestre espontáneos asociados con IBA.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

| Variable | Con cerclaje n = 23 | Sin cerclaje n = 28 | Valor p |
|--|------------------------|------------------------|---------|
| Edad materna (años) | | | |
| Media (EE) | 26,9 (1,3) | 25,1 (1,2) | NS |
| Rango | 18 - 41 | 16 - 37 | |
| Edad gestacional (s) de inicio de control del embarazo | | | |
| Media (EE) | 9,3 (0,3) | 9,9 (0,4) | NS |
| Rango | 6 - 13 | 7-15 | |
| Ingreso al estudio | | | |
| Media (EE) | 11,4 (0,5) | 23,3 (0,6) | <0,0001 |
| Rango | 6-14 | 20-29 | |
| Longitud cervical (mm) | | | |
| Antes de las 20 semanas | | | |
| Media (EE) | 32,6 (0,9) | 36,2 (1,6)* | NS |
| Rango | 26 - 45 | 30 - 40 | |
| Entre las 20-34 semanas | | | |
| Media (EE) | 29,1 (1,4) | 29,7 (0,6) | NS |
| Rango | 15 - 40 | 25 - 35 | |
| Intervalo ingreso estudio-parto (s) | | | |
| Media (EE) | 26,9 | 11,9 | <0,0001 |
| Rango | 19 - 33 | 1 - 19 | |
| Infección durante el embarazo | | | |
| Urinaria | | | |
| Nº pacientes con ITU | 5 (21,7%) | 10 (35,7%) | NS |
| Promedio episodios | 0,2 | 0,4 | |
| Cérvicovaginal | | | |
| Nº pacientes con ICV | 17 (73,9%) | 17 (60,7%) | NS |
| Promedio episodios | 1,3 | 0,9 | |
| Vía del parto | | | |
| Vaginal | 11 (47,8%) | 19 (67,9%) | NS |
| Cesárea | 12 (52,2%) | 9 (32,1%) | |

EE: Error estándar. ITU: infección del tracto urinario. ICV: infección cérvicovaginal. *5/28 pacientes con medición del cérvix. NS: no significativo.

Estos hallazgos no están en concordancia con la conclusión de la revisión sistemática de la Base de Datos Cochrane (30), ni con los resultados de algunos estudios clínicos (10-13) que encuentran que el cerclaje profiláctico realizado sólo por los antecedentes y el cerclaje terapéutico efectuado en cuellos cortos no reducen el aborto y el parto prematuro.

El trabajo de CIRCLE trial no demostró reducción del nacimiento prematuro cuando comparó el cerclaje indicado por antecedentes con el cerclaje indicado por acortamiento cervical <20 mm (15). Sin embargo, revisiones actuales han demostrado que

el cerclaje cervical es efectivo en la reducción del parto prematuro cuando se indica en embarazadas con fetos únicos, nacimientos prematuros previos y longitud cervical <25 mm y especialmente <15 mm (16,31,32). Similares resultados fueron descritos por Shirodkar y MacDonald 50 años atrás, cuando recomendaron cerclaje en embarazadas con nacimientos prematuros previos y cambios cervicales al examen digital (33,34).

La principal diferencia con nuestro estudio es que seleccionamos una población con pobre historia obstétrica asociada con IBA (corioamnionitis histológica, funisitis, muerte perinatal, debida a

Tabla II
RESULTADOS DEL EMBARAZO Y RECIÉN NACIDO

| | Con cerclaje n = 23 | Sin cerclaje n = 28 | OR (95% IC) |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| Edad gestacional al parto (s) | | | |
| 21-29,6 | 0 | 6 (21,4%) | 0,0002 (0-1,67) |
| 30-36,6 | 1 (4,3%) | 4 (14,3%) | 0,27 (0,03-2,6) |
| ≥37 | 22 (95,7) | 18 (64,3%) | 12,2 (1,43-104) |
| Peso recién nacido (g) | | | |
| <750 | 0 | 3 (10,7%) | 0,18 (0,009-3,91) |
| 750-1499 | 0 | 3 (10,7%) | 0,18 (0,009-3,91) |
| 1500-2499 | 2 (8,7%) | 3 (10,7%) | 0,79 (0,12-5,21) |
| ≥2500 | 21 (91,3%) | 19 (67,9%) | 4,97 (0,95-25) |
| Corioamnionitis histológica n (%) | 1 (4,3%) | 9 (32,1%) | 0,01 (0,01-0,83) |

Tabla III
NACIMIENTOS PREMATUROS ESPONTÁNEOS (ABORTOS - PARTOS) Y RESULTADO PERINATAL

| | Con cerclaje n = 23 | Sin cerclaje n = 28 | OR (95% IC) |
|--|------------------------|------------------------|------------------|
| Nacimientos espontáneos < 37s n (%) | 1 (4,3%) | 10 (35,7%) | 0,08 (0,09-0,70) |
| Nacimientos espontáneos < 34s n (%) | 1 (4,3%) | 8 (28,6%) | 0,11 (0,01-0,99) |
| Nacimientos espontáneos < 30s n (%) | 0 | 6 (21,4%) | 0,0002 (0-1,67) |
| Resultado perinatal adverso compuesto n (%) | 0 | 7 (25%) | 0,067 (0,04-1,2) |
| Ingreso UCI n (%) | 1 (4,3%) | 4 (14,3%)* | 0,27 (0,03-2,6) |

*3 fetos <800 g no ingresaron a UCI por muerte.

infección congénita) y cervix >25 mm. Esperar el acortamiento cervical para hacer cerclaje es inconveniente, porque el riesgo de IMCA y de inflamación intraamniótica aumenta con menor longitud cervical (5-7).

Un hallazgo importante de este trabajo es que el cerclaje redujo la corioamnionitis histológica en embarazadas con alta frecuencia de infección gínitourinaria. Esto puede interpretarse, que en pacientes con riesgo de aborto/parto prematuro por infección, el cerclaje puede impedir la progresión de la infección desde la vagina a la cavidad corio-

amniótica. El moco cervical representa una efectiva barrera con propiedad antibacteriana, que impide el ascenso de las infecciones vaginales asociadas con parto prematuro (35). Disminuiría su eficacia frente a daños anatómicos y acortamiento de la longitud del cérvix. Así, en embarazos con estos factores de riesgo el cerclaje mejora la probabilidad de resultado favorable por la conservación del moco, de su capacidad antibacteriana y de la función anatómica del cérvix. Postulamos que en embarazadas con pobre historia obstétrica asociada con IBA, el cerclaje debe ofrecerse a estas pacientes durante

el primer o segundo trimestre antes de que ocurra acortamiento cervical y aumente el riesgo de infección intraamniótica.

Este estudio tiene limitaciones. La más importante fue la selección del grupo control. Estas embarazadas ingresaron al trabajo después de las 20 semanas (media: 23,3 semanas) porque se derivaron al hospital en ese momento. Se siguió en ellas el criterio de conducta expectante, con vigilancia de la longitud cervical. Este error pudo reducirse porque se excluyeron las pacientes controles que acortaron el cérvix a <25 mm, y porque no hubo diferencias en ambos grupos en frecuencia, y curación microbiológica posttratamiento de la infección genitourinaria. Más aún, este sesgo pudo intervenir sobre la prevalencia de otros fenómenos, pero no sobre la clara asociación entre cerclaje profiláctico, buenos resultados obtenidos y descenso de la corioamnionitis histológica. Otra limitación fue la exclusión de 17 casos en que no se pudo precisar el factor asociado al aborto y/o parto prematuro previo, por carencia de estudio histopatológico del feto y/o placenta. Sin embargo, la decisión de no hacer estudio anatómo-patológico fue al azar, por lo que este error no debió modificar los resultados.

CONCLUSIÓN

En pacientes con nacimientos prematuros previos asociados con IBA, embarazo único y longitud cervical >25 mm, el cerclaje profiláctico, reduce la frecuencia del nacimiento prematuro <37 y <34 semanas y de la corioamnionitis histológica.

REFERENCIAS

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
2. Al-Adnani M, Sebire NJ. The role of perinatal pathological examination in subclinical infection in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:505-21.
3. Ovalle A, Kakarieka E, Correa A, Vial MT, Aspillaga C. Estudio anatómo-clínico de las causas de muerte fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70:303-12.
4. Ovalle A, Kakarieka E, Rencoret G, Fuentes A, Del Río MJ, Morong C, *et al.* Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un Hospital Público de Santiago. *Rev Med Chile* 2012;140:19-29.
5. Palacio M, Cobo T, Bosch J, Filella X, Navarro-Sastre FA, Ribes A, *et al.* Cervical length and gestational age at admission as predictors of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34: 441-7.
6. Holst RM, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB. Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:768-4.
7. Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Nhan-Chang CH, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, *et al.* Patients with an asymptomatic short cervix (<15 mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:433.e1-8.
8. Mcparland P, Jones G, Taylor D. Preterm labour and prematurity. *Curr Obstet Gynaecol* 2004;14:309-19
9. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008;371:164-75.
10. Rush RW, Isaacs S, Mcpherson K, Jones L, Chalmers I, Grant A. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:724-30.
11. Rust OA, Atlas RO, Reed J, Van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1098-105.
12. Berghella V, Odido AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1311-17.
13. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson RP, *et al.* Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849-53.
14. Final report of the medical research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomized trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:516-23.
15. Simcox R, Seed PT, Bennett P, Teoh TG, Poston L, Andrew H, *et al.* A randomized controlled trial of cervical scanning vs history to determine cerclage in women at high risk of preterm birth (CIRCLE trial). *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:623.e1-623.e1-6.
16. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011;117:663-71.
17. Ovalle A, Martínez MA, Kakarieka ME, Gómez R, Torres J, Fuentes A, *et al.* Histopatología de la placenta en la rotura prematura de membranas de pretérmino. Relación con la microbiología aislada y con los resultados materno-neonatales. *Rev Med Chile* 1998;126:930-42.
18. Ovalle A, Gómez R, Martínez MA, Kakarieka E, Fuentes A, Aspillaga C, *et al.* Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados materno-neonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. *Rev Med Chile* 2005;133:51-61.
19. Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK, Romero R, Yoon BH. The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and

- severe: clinical implications. *Placenta* 2009;30:56-61.
20. Kidron D, Bernheim J, Aviram R. Placental findings contributing to fetal death, a study of 120 stillbirths. *Placenta* 2009; 30: 700-4.
 21. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:423-7.
 22. Håkansson S, Källén K. Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:1452-58.
 23. Gómez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM, et al. Idiopathic vaginal bleeding during pregnancy as the only clinical manifestation of intrauterine infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:31-7.
 24. Martínez MA, Ovalle A, Gaete AM, Lillo E, De La Fuente F, Araneda F, et al. Comparación de los criterios de Nugent y Spiegel para el diagnóstico de vaginosis bacteriana y análisis de los resultados discordantes por el método de Ison y Hay. *Rev Med Chile* 2011;139: 66-71.
 25. Donders GG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007; 21: 355-73.
 26. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van Den Bosch T, Riphagen I, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2009; 116:1315-24.
 27. Ovalle A, Gómez R. Infecciones y embarazo En: González R, Gómez R, Castro S, (eds). *Guía Perinatal Minsal*. 1a edición. Cámara Chilena del Libro, 2003. pp 293-311.
 28. Ovalle A, Romero R, Gómez R, Martínez MA, Nien JK, Ferrand P, et al. Antibiotics and perinatal outcome in patients with preterm labor: possible beneficial effects in patients with endocervical inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:453-64.
 29. Lee T, Carpenter MW, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:209-13.
 30. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Sutura cervical (cerclaje) para prevenir la pérdida de embarazo en mujeres. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007.
 31. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:375.e1-8.
 32. Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:468-73
 33. McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:346-50.
 34. Shirodkar VN. A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic* 1955; 52:299-300.
 35. Becher N, Waldorf KA, Hein M, Ulbjerg N. The cervical mucus plug: Structured review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:502-13.
-

Trabajos Originales

p16INK4a como predictor de evolución clínica en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I): serie de casos

Lía Barrios G. ¹, Inés Benedetti P. ¹, Eusebio Contreras B. ^a

¹ Patóloga, Grupo de Investigación Histopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

^a Alumno de Medicina, Grupo de Investigación Histopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

RESUMEN

El diagnóstico morfológico de neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I) no permite determinar su real riesgo de progresión a cáncer de cérvix, llevando a seguimiento estricto a un alto número de pacientes cuyas lesiones, en su mayoría, regresarán espontáneamente. La detección de p16INK4A se ha propuesto como biomarcador que permite diferenciar entre infección productiva-autolimitada por virus del papiloma humano (VPH) y transformación celular inducida por cepas oncogénicas del VPH, sin embargo, es necesario aportar evidencias de su capacidad predictiva. Se presenta una serie de 14 casos de NIC-I con detección inmunohistoquímica de p16INK4a en biopsia de cérvix (8 positivos y 6 negativos), cuya revisión retrospectiva de historial clínico de más de 12 meses de seguimiento cito-histopatológico, permite describir regresión espontánea en todos los casos p16INK4a negativo y en 3 casos p16INK4a positivo (37,5%). Los hallazgos en esta serie coinciden con lo descrito en estudios previos en los que se ha demostrado el valor predictivo negativo del marcador para descartar riesgo de progresión-persistencia y evitar seguimientos y tratamientos innecesarios. Además señalan debilidades a evaluar respecto al valor predictivo positivo de la prueba, al no discriminar algunos factores independientes de la transformación celular, determinantes en la progresión-persistencia de la NIC-I, como lo son variables genéticas y/o inmunológicas del huésped.

PALABRAS CLAVE: *p16INK4a, neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), cáncer de cérvix*

SUMMARY

The morphological diagnosis of low grade-cervical intraepithelial neoplasia (CIN-1) can not determine its true risk of progression to cervical cancer, leading to strict adherence to a high number of patients whose lesions, most will return spontaneously. The detection of p16INK4a has been proposed as biomarker to differentiate between productive infection self-limiting by human papillomavirus (HPV) and cell transformation induced by oncogenic strains of HPV, however, it is necessary provide evidence of its predictive capacity. We present a series of 14 cases of CIN-1 with immunohistochemical detection of p16INK4a in cervical biopsy (8 positive and 6 negative), whose retrospective review of medical records of more than 12 months of cyto-histopathological follow, can describe spontaneous regression in all cases p16INK4a negative and in 3 cases p16INK4a positive (37.5%). The findings in this series of cases coincide with that described in previous studies that has been demonstrated the negative predictive value of the marker to exclude risk of

progression-persistence and avoid follow-ups and unnecessary treatments. Additionally, these indicates weaknesses to evaluate about the positive predictive value of the test, by not discriminating factors independent of cellular transformation, determining the progression-persistent CIN-1, such as genetic and / or immunologic variables of the host.

KEY WORDS: *p16INK4a, low grade-cervical intraepithelial neoplasia (CIN-1), cervical cancer*

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado (NIC-I) presentan un riesgo del 10-15% de progresión a cáncer de cérvix (1), por lo cual el manejo indicado es el seguimiento clínico (2,3). Su diagnóstico morfológico no permite determinar el riesgo real de progresión, llevando a seguimiento estricto a un alto número de pacientes cuyas lesiones, en su mayoría, regresarán espontáneamente.

La progresión de NIC-I representa eventos de la transformación celular por oncoproteínas virales de cepas oncogénicas del VPH, y factores genético-inmunológicos del huésped (4,5). La oncoproteína viral E7 mimetiza funciones propias de la quinasa dependiente de ciclina CDK4/6, en respuesta a esta actividad aceleradora del ciclo celular por E7, se sobreexpresa el supresor tumoral p16INK4a. Esta proteína en condiciones normales inhibe CDK4/6 por lo cual su sobreexpresión, al ser detectada en el tejido mediante inmunohistoquímica, es indicadora de la transformación celular producida por las cepas oncogénicas del VPH (6-9).

La sobreexpresión de p16INK4a se ha propuesto como marcador de transformación celular que permite diferenciar entre NIC-I por infección productiva - autolimitada por VPH, y NIC-I con riesgo real de progresión (10-15). Sin embargo, es necesario aportar evidencias respecto a su valor predictivo. En este sentido, el objetivo de esta comunicación es presentar una serie de casos y revisión de la literatura al respecto, para considerar la detección de p16INK4a como marcador de predicción clínica en pacientes con NIC-I.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se documentó retrospectivamente, a partir de historial clínico y archivos de laboratorio, el seguimiento realizado a 28 pacientes, del servicio de patología cervical y colposcopia de la Clínica "Maternidad Rafael Calvo" de Cartagena de Indias, con diagnóstico previo de NIC-I y detección inmunohistoquímica de p16INK4a (anticuerpo monoclonal a dilución 1:20, clon E6H4, Dako-Cytomation®, interpretación según criterios de Klaes-2002) en especí-

men de biopsia de cérvix (Figuras 1 y 2). Se contó con la autorización de las pacientes mediante consentimiento informado y aprobación del Comité de Ética Institucional.

Para la descripción de la evolución clínica, fueron considerados como indicadores de regresión espontánea los hallazgos citohistológicos negativos para neoplasia intraepitelial o maligna en seguimiento superior a 12 meses, y como indicadores de progresión-persistencia hallazgos citohistológicos anormales en seguimiento superior a 12 meses.

RESULTADOS

De las 28 pacientes, se presenta la evolución clínica de 14 en las que fue posible documentar el seguimiento cito-histológico realizado, debido a que las 14 restantes no tuvieron seguimiento sino que fueron sometidas a tratamiento ablativo directamente.

De las 14 pacientes, en 12 se documentó el resultado de la citología de control. Todos los casos p16 negativo con citología de control tuvieron resultado negativo. De los casos p16 positivo, con citología de seguimiento (n=7), 4 presentaron citología anormal, 2 de ellas clasificadas como LIE de bajo grado.

En cuatro de las pacientes se realizó biopsia y se documentó el resultado del estudio histológico de control. Todos los casos p16 positivo con biopsia de seguimiento tuvieron un diagnóstico de NIC-I, realizado en un período de tiempo superior a 24 meses, lo que demuestra persistencia de la lesión de bajo grado. Al contrario el único caso p16INK4a negativo con biopsia de seguimiento fue negativo para neoplasia intraepitelial, en el mismo período de tiempo.

Con base en hallazgos de citología e histología, de los 6 casos p16INK4a negativos, en todos se documentó evolución clínica como regresión espontánea. En contraste, de los 8 casos p16INK4a positivos, en 3 (37,5%) se documentó regresión espontánea y en 5 (62,5%) persistencia (Figura 3). La distribución de casos y los hallazgos documentados se describen en la Tabla 1.

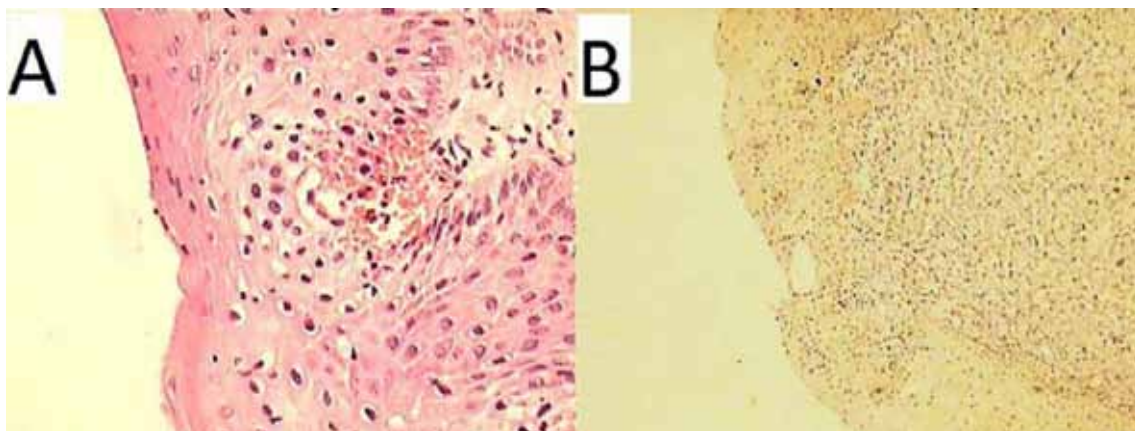


Figura 1. Detección inmunohistoquímica de p16INK4a negativa en biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I).

A: Corte histológico de biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), tinción con hematoxilina-eosina (coloración habitual). B: Corte histológico de biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), tinción inmunohistoquímica con anticuerpos marcados contra p16INK4a negativa.

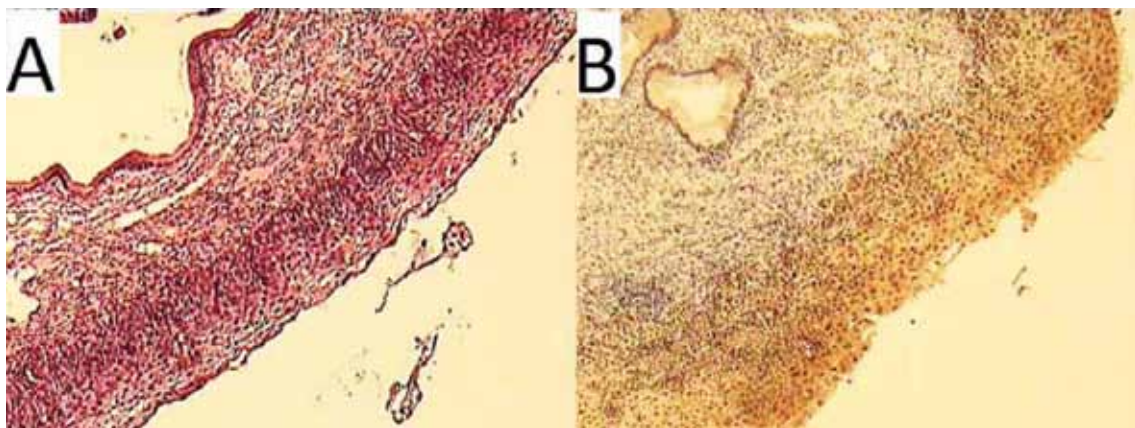


Figura 2. Detección inmunohistoquímica de p16INK4a positiva en biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial de bajo grado (NIC-I).

A: Corte histológico de biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), tinción con hematoxilina-eosina (coloración habitual). B: Corte histológico de biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), tinción inmunohistoquímica con anticuerpos marcados contra p16INK4a positivo.

Tabla I
DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y HALLAZGOS DE SEGUIMIENTO

| p16INK4a | Caso | Seguimiento citológico | | Seguimiento histológico | | Evolución |
|----------|------|------------------------|-------|-------------------------|----------|--------------|
| | | Resultado | Meses | Resultado | Meses | |
| NEGATIVO | 1 | Negativo | 13 | | | Regresión |
| | 2 | Negativo | 17 | | | Regresión |
| | 3 | Negativo | 12 | | | Regresión |
| | 4 | Negativo | 14 | | | Regresión |
| | 5 | Negativo | 16 | | | Regresión |
| | 6 | | | | Negativo | 26 |
| POSITIVO | 7 | Negativo | 12 | | | Regresión |
| | 8 | Negativo | 15 | | | Regresión |
| | 9 | Negativo | 13 | | | Regresión |
| | 10 | ASC-US | 17 | NIC-I | 24 | Persistencia |
| | 11 | ASC-US | 12 | | | Persistencia |
| | 12 | LIE-BG | 13 | NIC-I | 25 | Persistencia |
| | 13 | LIE-BG | 12 | | | Persistencia |
| | 14 | | | | NIC-I | 24 |

LIE-BG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

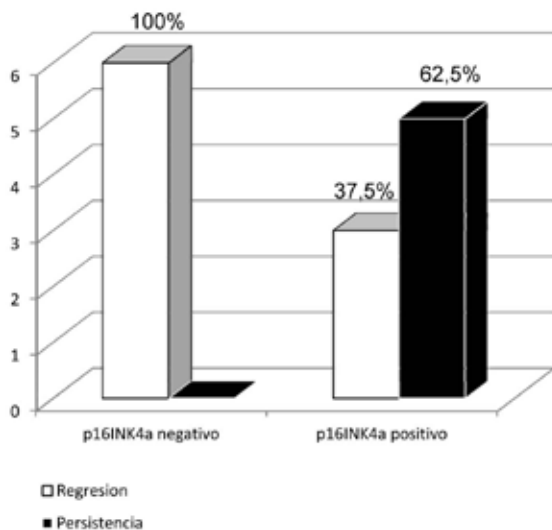


Figura 3. Evolución clínica según detección de p16INK4a en biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I) inicial.

DISCUSIÓN

Los hallazgos descritos en esta serie de casos, coinciden con lo reportado en estudios que involucran detección de p16INK4A, como marcador predictor en casos de NIC-I (10-15).

No se documentó progresión-persistencia en los casos p16INK4A negativos, hallazgo similar al descrito en otras publicaciones al respecto, que destacan el valor predictivo negativo de la prueba (10-15).

Los estudios de Del Pino y cols (11) y Negri y cols (15), reportan 42,9% (33/77) y 44,9% (22/49) respectivamente, de casos p16INK4a positivos que documentan regresión espontánea, destacando la debilidad en el valor predictivo positivo de la prueba. Así mismo, en esta serie de casos se reporta 37,5% (3/8) de casos p16INK4A positivos con regresión espontánea.

Estos hallazgos señalan debilidades a evaluar en cuanto al valor predictivo positivo de la prueba, puesto que el marcador no discrimina algunos fac-

tores independientes de la transformación celular por cepas oncogénicas de VPH, determinantes en la progresión-persistencia de la NIC-I, como son las variables genéticas y/o inmunológicas del huésped.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio aporta evidencia sobre la utilidad de la detección inmunohistoquímica de p16INK4a en biopsias de cérvix con NIC-I, para descartar progresión-persistencia en los casos p16INK4A negativos, a pesar de las debilidades a evaluar respecto al valor predictivo positivo. El uso del marcador p16INK4A en el diagnóstico de las NIC-I podría evitar seguimientos y tratamientos innecesarios, al pasar de un manejo basado solo en una morfología estática a una forma dinámica de interpretar y prever los cambios a nivel tisular.

REFERENCIAS

- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
- Wright T, Massad S, Dunton C, *et al.* 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;47:346-55.
- Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology. *Cytopathology* 2008;19:342-54.
- Queiroz C, Correia T, Alves V, *et al.* Comparative study of the expression of cellular cycle proteins in cervical intraepithelial lesions. *Pathol Res Pract* 2006;202:731-7.
- Syrjänen K. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:45-53.
- Cogliano V, Baan R, Straif K, *et al.* Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005;6:204.
- Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, *et al.* p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009;35:210-20.
- Wentzensen N, Knebel M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Disease Markers* 2007;23:315-30.
- Kurshumliu F, Thorns C, Gashi-Luci L. p16INK4A in routine practice as a marker of cervical epithelial neoplasia. *Gynecol Oncology* 2009;115:127-31.
- Ungureanu C, Socolov D, Anton G, *et al.* Immunocytochemical expression of p16INK4a and HPV L1 capsid proteins as predictive markers of the cervical lesions progression risk. *Rom J Morphol Embryol* 2010;51:497-503.
- del Pino M, García S, Fusté V, *et al.* Value of p16INK4a as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:488.e1-7.
- Hariri J, Oster A. The negative predictive value of p16INK4a to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia 1 in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:223-8.
- Queiroz C, Correia T, Alves V, *et al.* P16INK4a expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract* 2006;202:73-83.
- Benevolo M, Mottolise M, Marandino F, *et al.* Immunohistochemical expression of p16(INK4a) is predictive of HR-HPV infection in cervical low-grade lesions. *Mod Pathol* 2006;19:384-91.
- Negri G, Vittadello F, Romano F, *et al.* P16INK4a expression and progression risk of low – grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2004;445:616-20.

Trabajos Originales

Intervenciones educativas para la prevención del cáncer cervicouterino

Giselle Riquelme H. ^{1a}, Ximena Concha P. ^{2a}, María Teresa Urrutia S. ^{3a}

¹ Matrona, MSc. ² Enfermera Matrona, MSc. ³ Enfermera Matrona, PhD.

^a Departamento de Salud de la Mujer, Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer cervicouterino (CC) se ha convertido en los últimos años en el cáncer más común en la mujer. La detección precoz a través del screening de PAP ha sido insuficiente, siendo indispensable buscar nuevas estrategias para prevenirlo, una de las cuales es la incorporación de intervenciones educativas. *Objetivos:* Conocer las intervenciones educativas destinadas a la prevención del CC e identificar sus características principales. *Método:* Se realizó búsqueda bibliográfica en MEDLINE, ProQuest, Scielo y metabuscador Tripdatabase, seleccionándose para su análisis, 15 artículos que respondían al objetivo planteado. *Análisis:* Las intervenciones educativas utilizadas para la prevención del CC abordan temas como el conocimiento general sobre CC, PAP y HPV, las creencias sobre CC, y las actitudes preventivas entre otros. Los folletos educativos y las sesiones de discusión son las metodologías más utilizadas en este tipo de intervenciones, midiéndose la efectividad de éstas a través de la aplicación de pre y post test, ya sea inmediatamente después de la intervención, o a lo largo del tiempo. Se observa que este tipo de intervenciones educativas son efectivas para mejorar aspectos como el nivel de conocimiento en la población y la adquisición de conductas preventivas (adherencia a la toma de PAP). *Conclusión:* Considerando los beneficios de las intervenciones educativas en la prevención del CC, se hace fundamental ampliar su utilización, no olvidando que su empleo implica la prevención de la enfermedad, pudiéndose evitar muertes de mujeres jóvenes y el aumento de la carga de salud por enfermedad de un país.

PALABRAS CLAVES: *Educación, cáncer cervicouterino, prevención*

SUMMARY

Background: Cervical cancer has become in recent years the most common cancer in women. Early detection through screening of PAP has been insufficient, being indispensable to search for new strategies to prevent it, one of which is the incorporation of educational interventions. *Objective:* To educational interventions aimed at preventing cervical cancer and identify its main features. *Method:* Literature search was conducted in MEDLINE, ProQuest, Scielo and Tripdatabase, selecting for analysis, 15 research articles that reflected the purpose stated. *Analysis:* Educational interventions used to address cervical cancer prevention topics such as general knowledge about cervical cancer, PAP and HPV, cervical cancer beliefs, attitudes, preventive against this disease, among others. The educational brochures (pamphlets) and discussion sessions are the methodologies used in these interventions, measuring the effectiveness of these through the application of pre and post test, either immediately after surgery, or over time. Note that this type of educational interventions are effective in improving aspects such as the level of knowledge in the population and the

acquisition of preventive behavior (adherence to PAP). *Conclusion:* Considering the benefits of educational interventions in the prevention of cervical cancer, it is essential to expand its use, not forgetting that their job involves the prevention of the disease, being able to prevent deaths of young women and increasing health burden of disease of a country.

KEY WORDS: *Education, cervical cancer, prevention*

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer cervicouterino (CC) se ha convertido en los últimos años en el cáncer más común en la mujer, diagnosticándose cerca de 500.000 nuevos casos cada año (1,2). En nuestro país es la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer con una tasa de mortalidad de 8,5 por 100.000 mujeres (3).

La detección precoz a través del screening de Papanicolaou (PAP) es una estrategia efectiva para prevenir el CC y reducir la mortalidad por este cáncer (4). No obstante, las mujeres muestran baja adherencia a la toma de este examen, lo que se ve reflejado en un nivel de cobertura que alcanza el 66% (2001), bajo el nivel óptimo determinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 80%. (2-5). Considerando este elemento se hace indispensable buscar nuevas estrategias para prevenir este cáncer, tales como la incorporación de intervenciones educativas que complementen la utilizada actualmente.

El objetivo de este estudio es conocer las intervenciones educativas destinadas a la prevención del CC, descritas en la literatura, e identificar las características principales de ellas.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline/Pubmed, ProQuest, Scielo y el metabuscador Tripdatabase durante los meses de marzo y abril del 2011. Las palabras claves utilizadas fueron: *intervention and cervical cancer, prevention and cervical cancer, cervical screening, education and cervical cancer*, y sus respectivas traducciones cuando se realizó la búsqueda en bases de datos en español.

Se encontró un total de 26 artículos, seleccionando aquellos que cumplían con una antigüedad no mayor a 10 años que incluían la temática de interés. Finalmente, se utilizaron 15 investigaciones para esta revisión.

A continuación se presenta el análisis del tema para esta revisión que abarcó los siguientes pun-

tos: contenidos de una intervención educativa en CC, metodologías utilizadas en la intervención, medición de la efectividad de la intervención y resultados obtenidos.

ANÁLISIS DEL TEMA

Contenidos de una intervención educativa en cáncer cervicouterino. Las intervenciones educativas que se utilizan en la prevención del CC contemplan una amplia gama de contenidos relacionados al tema, desde las características generales del cáncer, a la forma de contagio (relacionados al HPV) y detección precoz del mismo.

En relación al CC los contenidos a considerar deben incorporar aspectos epidemiológicos de la enfermedad, factores de riesgo, cuadro clínico, forma de detección y tratamiento (6-15), haciendo énfasis en que esta enfermedad es prevenible (6,10,11).

La información sobre el examen de PAP suele incorporarse a la sección de detección precoz dentro de las generalidades del CC. Sin embargo, es importante mencionar que aspectos tales como el propósito del examen (10,11) o el detalle específico de cómo se realiza el procedimiento (10), en algunos casos fueron contenidos destacados dentro de la intervención.

Por su parte, los contenidos acerca del HPV constituyen un capítulo aparte a la hora de abordar el CC, que va desde la historia virológica del HPV (16) a datos específicos sobre la vacuna (8). En términos generales existe coincidencia en que los contenidos básicos sobre HPV deben considerar la historia natural y formas de contagio del virus (8,11,16-19), la relación entre el HVP y el CC (8,11,16,17), formas de prevención (conductas preventivas) (16,19) y la vacuna para HPV (8,17,18).

Metodologías utilizadas en la intervención. El tipo de metodología a utilizar es quizás el elemento central de una intervención y su efectividad determina el éxito final de la misma. Para esta revisión entenderemos como metodología todo aquel elemento, herramienta o tecnología empleada en la realización de una intervención educativa.

Son variadas las metodologías que se han empleado en las intervenciones educativas para la prevención del CC siendo las más comunes los folletos educativos y las sesiones de discusión.

Los folletos educativos en sus distintas modalidades (dípticos y trípticos) son un material de bajo costo, con información acotada al tema central y escrito en lenguaje sencillo, que se utilizan como material único o complementario a otras metodologías (reforzando contenidos), y que pueden ser entregados antes, durante o al finalizar la intervención (6,7,9,11-13,16).

Las sesiones de discusión (también conocidas como preguntas/respuestas) son reuniones interactivas con grupos pequeños de mujeres en las cuales se abordan los distintos temas en torno al CC. En estas sesiones se suelen conjugar distintas metodologías, desde el planteamiento de preguntas por parte de un moderador que motiva a la discusión (6,7,9,10,15). La incorporación de folletos (entregados al inicio o final de la sesión de discusión) (7,9); la presentación de contenidos teóricos (utilizando Microsoft office power point o rotafolio) (7,10); la representación de una situación real (role-play) (6,10); o la conjunción de todas las anteriores, manteniendo como eje central la discusión en torno al tema.

Otras metodologías que se utilizan en las intervenciones educativas para la prevención del CC son el role-play (que suele ser complementaria a otra metodología) (6,10), los grupos focales (8,17), campañas en medios de comunicación (programas de radio, mensajes en televisión o diarios) (7,14,15) y visitas domiciliarias (20).

Medición de la efectividad de la intervención educativa. La aplicación de un test de preguntas es la estrategia más ampliamente utilizada para medir la efectividad de una intervención educativa en prevención de CC (6,7,10-12,15,16,19). Son test en su mayoría de preguntas cerradas (ej. verdadero y falso), auto administrado, con un número variable de preguntas que depende de la cantidad de contenidos que componen cada intervención (6,7,12,16,19).

Se realiza en primera instancia una medición inicial que consiste en la aplicación del test previo a la realización de la intervención (pre-test) con el fin de conocer el estado basal de la temática a abordar en la intervención, ya sea nivel de conocimientos, creencias respecto al tema, actitudes o conductas de prevención (6,7,14,19). Una vez aplicado el test basal se procede a medir las variables previamente determinadas por el investigador (post-test) en mediciones secuenciales que pueden ser inmediatamente después de realizada la intervención

(10,20), dentro del primer mes (ej. dos semanas) (16), dos meses (7), tres meses (11,12,15,16,19), cuatro meses (15,20), seis meses (6) u ocho meses (17). En algunos casos se puede realizar más de una medición (ej. inmediata a la intervención y a los cuatro meses) (20).

En algunos estudios se utilizaron entrevistas estructuradas y semiestructuradas (11,13,14) realizadas posterior a la intervención y en las cuales no se realizó medición basal, requiriéndose un tiempo promedio para el total de entrevistas de tres meses (11,13,14).

Resultados obtenidos. Las siguientes variables fueron los elementos principales medidos en las distintas investigaciones revisadas: aumento de la toma de PAP en las mujeres del estudio (6,7,20); nivel de conciencia (6) y conocimiento sobre CC y PAP (6,7,10,12,14,15); creencias y actitudes frente al CC (10,15); nivel de conocimiento sobre HPV (16-18); percepción de riesgo para HPV (11,18); y cambios en el nivel de conocimiento, actitudes y factores sicosociales que impiden las prácticas preventivas en salud (6,15). En algunas intervenciones se midieron variables específicas de la educación impartida (ej. nivel de entendimiento de la intervención realizada) (16).

En aquellos casos en que se utilizaron metodologías cualitativas de investigación (9,13), las variables correspondieron a las categorías que emergieron del análisis de los datos y que coinciden con las variables medidas en las investigaciones cuantitativas.

Respecto a la variable aumento de la toma de PAP en las mujeres del estudio, las investigaciones muestran un aumento significativo en la toma del examen de PAP (6) o bien en la intención de realizarse el screening (7) después de la intervención educativa. Sólo en uno de los estudios no se observó diferencias (20).

El nivel de conocimiento general sobre CC y PAP se ve mejorado en aquellos grupos sometidos a una intervención educativa en torno al tema (6,7,10,12,14-16), observándose mejoras puntuales en elementos tales como lugares donde realizarse el PAP o características de este examen (8-14-15), síntomas asociados al CACU (12), y factores de riesgo para CC (6, 12, 15).

En el nivel de conocimiento sobre HPV, uno de los estudios arrojó como resultados que la población intervenida poseía un nivel básico de conocimiento sobre este tema, el cual no variaba posterior a la intervención en forma significativa (16). En otro de los estudios, de carácter cualitativo, se observó que las mujeres, ya sea adolescentes o adultas, tienen un limitado conocimiento sobre el HPV, observándose

un importante nivel de desconocimiento en relación a la forma de transmisión del virus, aspectos que mejoran posterior a la intervención educativa, así como también la aceptación parental de la vacuna (17), elemento que también es referido en otro estudio (18).

En la percepción de riesgo para HPV los estudios mostraron que posterior a la intervención educativa aumentó la percepción de riesgo en el grupo de mujeres jóvenes (16 a 24 años), no observándose cambios entre aquellas mujeres que se tomaban el PAP versus las que no lo realizaban (11). Por su parte aumentó la intención de colocarse la vacuna para el HPV (18). En uno de los estudios que abordaron esta temática no se observaron diferencias significativas en el grupo que recibió una intervención educativa (12).

Finalmente, en la variable cambios en el nivel de conocimiento, actitudes y factores psicosociales que impiden las prácticas preventivas en salud, los resultados muestran un cambio positivo en la percepción de autoeficacia en la población que recibió la intervención educativa (6) y cambio de conducta entre la negación a la toma de PAP a la aceptación del mismo (15).

Cabe destacar que las mejoras en las distintas variables obtenidas, posterior a la realización de la intervención, se observaron tanto en la medición inmediatamente después de la intervención como en las mediciones realizadas en meses posteriores a ésta.

DISCUSIÓN

Las intervenciones educativas para la prevención del CC son una metodología que se ha comenzado a incorporar como estrategia de prevención en los últimos años, debido a su bajo requerimiento de recursos (humanos y materiales), como la necesidad de aumentar el nivel educacional en la población objetivo, a sabiendas que una población educada en salud mejora sus conductas preventivas.

Por su parte, los diferentes cambios que se han ido observado en torno a CC, tales como la incorporación del virus HPV como su agente precursor y las formas de prevención de su infección como la incorporación de vacunas, así como la constante negativa por parte de las mujeres a realizarse el examen del PAP, desafían a los profesionales de la salud a buscar estrategias factibles de ser aplicadas en la población que garanticen el éxito considerando recursos limitados.

No obstante, es fundamental reconocer las características que debe tener una intervención educativa para la prevención del CC. Por ejemplo, la

conjunción de los contenidos a ser incorporados en una intervención educativa dependerá de la población a la que está dirigida la intervención, observándose que los contenidos acerca de la vacuna son más utilizados a la hora de educar adolescentes versus mujeres adultas (16-19), mientras que aspectos como la toma del PAP, específicamente la forma en que se realiza el procedimiento, están dirigidos a la población objetivo de la toma de este examen (mujer adulta) (7,6,14,15,20). Subsecuentemente, se debe considerar las falencias principales de la población, es decir, la elección de los contenidos dependerá del diagnóstico de la situación que se realice previo a la realización de la intervención.

Con los actuales avances tecnológicos se podría pensar que las estrategias apuntan a la utilización de dichas tecnologías a la hora de educar a la población sobre un tema en particular. Sin embargo, es importante considerar los recursos con los cuales se cuenta, las características de la población a intervenir (ej, nivel educacional) y la factibilidad de la aplicación de la tecnología sobre el tema que se desea educar. Las sesiones de discusión (6,7,9,10,15) y los folletos educativos parecen ser las estrategias más ampliamente utilizadas (6-9,11-13,16), debido probablemente a que su bajo costo las hace accesibles y asegura la entrega de la información necesaria. No obstante, es de considerar que su utilización suele no ser la única metodología a emplear, considerando la combinación de éstas entre sí o con otras metodologías, según los recursos disponibles. La importancia final radica en la elección de una metodología que garantice la retención de los contenidos entregados en la población beneficiada.

Un elemento fundamental a considerar en la realización de una intervención educativa es la forma en que será medida la efectividad de ésta. El uso de pre y post test es una estrategia ampliamente utilizada, la que puede ser aplicada tanto inmediatamente después de la intervención como a través del tiempo. En esta última modalidad la medición a los 3 meses de realizada la intervención es la más común, y se observó sólo un estudio con un tiempo mayor (ocho meses) (17).

Respecto a los resultados, las variables medidas corresponden a los contenidos abordados en las intervenciones educativas, tales como conocimientos sobre CC y HPV, conocimientos sobre PAP, entre otros. En todos los estudios se observó una mejora significativa entre la medición basal y la medición post intervención, lo que conlleva a reafirmar la efectividad de una intervención educativa como estrategia exitosa a la hora de intervenir

en la población. Destaca el hecho que los estudios analizados no evaluaron la satisfacción de los participantes con respecto a la intervención realizada.

CONCLUSIÓN

Considerando los beneficios de las intervenciones educativas en la prevención del CC, es fundamental ampliar su utilización ya sea en otros escenarios de intervención, así como el pilotaje de nuevas metodologías en aprovechamiento de la tecnología avanzada en educación, aplicada en salud. No debemos olvidar que su empleo implica la prevención de la enfermedad, pudiéndose evitar muertes de mujeres jóvenes y el aumento de la carga de salud por enfermedad de un país.

REFERENCIAS

1. Leung Sh, Leung I. Cervical cancer screening: knowledge, health perception and attendance rate among Hong Kong Chinese women. *Int J Womens Health* 2010;2:221-8.
2. Sepúlveda P, González F, Napolitano C, Roncone E, Cavada G. Cáncer de cuello uterino: sobrevivida a 3 y 5 años en Hospital San José. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:151-4.
3. Donoso E, Cuello M. Mortalidad por cáncer en la mujer chilena. Análisis comparativo entre los años 1997 y 2003. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:10-6.
4. Urrutia MT, Araya A, Poupin L. ¿Por qué las mujeres no se toman el Papanicolaou? Respuestas entregadas por los profesionales del programa cáncer cervicouterino-AUGE del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75(5):282-9.
5. Donoso E, Cuello M, Villarroel L. Reducción de la mortalidad por cáncer cervicouterino en Chile, 1990-2003. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:307-12.
6. Mishra S, Luce P, Baquet C. Increasing PAP smear utilization among Samoan women: results from a community based participatory randomized trial. *J Health Care Poor Underserved* 2009;20:85-101.
7. Lam T, McPhee S, Mock J, Wong Ch, Doan H, Nguyen T, *et al.* Encouraging Vietnamese-American Women to obtain PAP test through lay health worker outreach and media education. *J Gen Intern Med* 2003;18:516-24.
8. Wong Ping L. HPV information needs, educational messages and channel of delivery preferences: views from developing country with multiethnic populations. *Vaccine* 2009;27:1414-15.
9. Vivilaki V, Romanidou A, Theodorakis PN, Lionis C. Are health education meetings effective in recruiting women in cervical screening programmes? An innovative and inexpensive intervention from the island of Crete. *Rural Remote Health* 2005;376. Hallado en: http://www.rrh.org.au/publishedarticles/article_print_376.pdf
10. Tejada S, Thompson B, Coronado G, Rees J. A cervical cancer curriculum for Hispanic adolescent in rural High Schools: a pilot study. *J Health Care Poor Underserved* 2006;17:734-44.
11. Marlow L, Waller J, Wardle J. The impact of HPV information on perceived risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:373-6.
12. Wrigth K, Kuyini YA, Faduyille FA. Community education on cervical cancer amongst market women in an urban area of Lagos, Nigeria. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:137-40.
13. Hunter J. Cervical cancer educational pamphlets: do they miss the mark for Mexican immigrant women's needs? *Cancer Control* 2005;12 suppl 2:42-50.
14. Perkins R, Langrish S, Stern LJ, Simon C. A community-based education program about cervical cancer improves knowledge and screening behavior in Honduran women. *Pan Am J Public Health* 2007;22:187-93.
15. Mock J, McPhee S, Nguyen T, Wong Ch, Doan H, Lay K, *et al.* Effective lay health worker outreach and media based education for promoting cervical cancer screening among Vietnamese American women. *Am J Public Health* 2007;97:1693-700.
16. Wetzel C, Tissot A, Kollar L, Hillard P, Stone R, Kahn J. Development of an HPV educational protocol for adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:281-7.
17. Cooper S, Bernard D, McCaffery K, Brotherton J, Garland S, Skinner R. "Is cancer contagious?": Australian adolescent girls and their parents: making the most of limited information about HPV and HPV vaccination. *Vaccine* 2010;28:3398-08.
18. Cox D, Cox A, Sturm Lynne, Zimet G. Behavioral Interventions to increase HPV vaccination acceptability among mothers of young girls. *Health Psychology* 2010;29:29-39.
19. Lambert E. College students' knowledge of human papillomavirus and effectiveness of a brief educational intervention. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:178-83.
20. Chalapati W, ChumworathayiB. Can a Home-Visit Increase Pap smear screening in Samlien, Khon Kaen, Thailand? *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8:119-23.

Trabajos Originales

Factores clínicos y demográficos predictores de éxito del misoprostol en el tratamiento médico del aborto espontáneo

Marta Camacho C., PhD, Josefa Quesada H., PhD, María José Palomo V., PhD, Eva María Sánchez S., Luis Miguel Córdor M., PhD.

Facultad de Medicina de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

RESUMEN

Objetivos: Determinar posibles predictores de éxito del misoprostol en el tratamiento del aborto espontáneo del primer trimestre. **Método:** Estudio observacional descriptivo y prospectivo, realizado entre febrero de 2009 y febrero de 2010. Inclusión consecutiva de 248 mujeres con diagnóstico ecográfico de aborto espontáneo del primer trimestre con tratamiento médico o quirúrgico, siendo las pacientes las que eligieron la opción terapéutica de acuerdo a los criterios de inclusión para el manejo con misoprostol. En el grupo de tratamiento médico se aplicó 800 mcg de misoprostol vaginal/24horas/2 dosis, considerándose como criterio de éxito un endometrio homogéneo con grosor ≤ 15 mm en la ecografía realizada al 8º día del tratamiento. **Resultados:** Influyen en la tasa de éxito del misoprostol la edad de las pacientes (mejor resultado cuanto más joven, $p=0,025$), número de embarazos (responden mejor las primigestas, $p=0,024$), existencia o no de abortos ($p=0,05$) o legrados previos ($p=0,028$) (la tasa de éxito del misoprostol es mayor en las mujeres que no tienen ningún aborto o legrado previo), y tipo de sangrado vaginal que aparece como efecto secundario del misoprostol (mejorando el pronóstico cuando dicho sangrado es igual o mayor que menstruación, $p=0,041$). **Conclusiones:** Hubo predictores de éxito del misoprostol que pueden orientar el manejo, sabiendo que hubo mejor resultado en pacientes jóvenes, primigestas, sin abortos ni legrados previos y con un sangrado vaginal igual o mayor que menstruación.

PALABRAS CLAVE: *Misoprostol, aborto espontáneo, legrado, éxito de tratamiento*

SUMMARY

Objectives: To determine possible predictors of success of misoprostol in the treatment of first trimester spontaneous abortion. **Methods:** Descriptive observational study and prospectively from February 2009 to February 2010. It were included 248 women which were diagnosed by ultrasound of spontaneous abortion in the first trimester and received medical or surgical treatment, depending on the patient's own choice, provided that the established clinical conditions were present. The protocol applied in the medical treatment group was 800 mcg of vaginal misoprostol/24h/2 dose. It was considered as criteria of success, the presence of a homogeneous endometrium with a thickness ≤ 15 mm in the ultrasound examination performed on the 8 th day of treatment. **Results:** The following variables influence the success rate of misoprostol: patient age (the younger the better outcome, $p = 0.025$), number of pregnancies (primiparous respond better, $p = 0.024$), presence or absence of abortions ($p = 0.05$) or previous curettage ($p = 0.028$) (the success rate of misoprostol is higher in women who have no previous abortion or curettage), and type of vaginal bleeding

that occurs as a side effect of misoprostol (improving prognosis when bleeding is equal to or greater than the rule, $p = 0.041$). *Conclusions:* We found predictors of success of misoprostol, which can guide the management knowing that better results can get obtained in younger patients, primigravida, no previous abortions or curettage and with a vaginal bleeding equal to or greater than the rule.

KEY WORDS: *Misoprostol, spontaneous abortion, curettage, success of treatment*

INTRODUCCIÓN

El misoprostol tiene un papel potencial en el tratamiento del aborto espontáneo, ya que hasta la introducción del mismo con tal fin, los clínicos y pacientes sólo podían elegir entre cirugía (legrado) o no hacer nada (conducta expectante).

El tratamiento médico está ganando lentamente importancia constituyendo una alternativa terapéutica altamente aceptable, como un método para la evacuación uterina en las pérdidas reproductivas precoces, fácil de usar, asequible y de bajo costo, que podría revolucionar el tratamiento para esta condición (1).

En los estudios publicados, la tasa de éxito del misoprostol varía del 13 al 100%, con una media de 92% aproximadamente (2). Este amplio rango de eficacia puede deberse a diferencias en el diseño del estudio, las dosis y vía empleadas, criterio de éxito establecido, tiempo de espera considerado para evaluar el resultado, etc.

El objetivo de esta investigación es comparar la utilidad de diferentes parámetros (demográficos, clínicos y analíticos) para predecir el resultado del manejo médico del aborto espontáneo, y ser capaces de este modo, de seleccionar las pacientes que responden mejor al misoprostol.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo, con carácter prospectivo, aprobado por el Comité de Ética de la Institución. Fueron incluidas todas las pacientes ($n=248$) diagnosticadas ecográficamente de aborto espontáneo del primer trimestre (del subtipo de aborto diferido, incompleto, gestación anembrionada ó aborto en curso) en el Servicio de Urgencias de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, desde febrero de 2009 a febrero de 2010 y que recibieron tratamiento (médico o quirúrgico), comprobando que se ajustaban, en el caso del tratamiento médico, a los siguientes criterios de inclusión y exclusión (3,4):

Criterios de inclusión: Aborto diferido con una longitud cráneo-caudal de hasta 40 mm (que correspon-

de a 10 semanas de gestación), gestación anembrionada hasta un tamaño del saco gestacional de 45 mm, aborto incompleto hasta un tamaño uterino de 12 semanas y un grosor endometrial >15 mm y aborto en curso, aplicando las mismas condiciones. *Criterios de exclusión:* Hemoglobina <9 g/dl, trombopenia $<100.000/mm^3$, paciente hemodinámicamente inestable, alergia a misoprostol u otra prostaglandina, fiebre, sospecha de endometritis, aborto provocado, aborto en curso o incompleto con sangrado muy abundante, sospecha de gestación molar, fracaso del tratamiento médico con misoprostol y causas personales.

Tras establecer el diagnóstico de aborto espontáneo ecográficamente, se valoró en cada paciente los criterios para el tratamiento con misoprostol anteriormente expuestos y sólo si los cumplía, se le ofertaba las dos posibilidades de tratamiento (médico ó quirúrgico), siendo la propia paciente la que elegía la opción terapéutica. Si no los cumplía, el tratamiento establecido fue el legrado. Para uno u otro tratamiento se procedió a la obtención del consentimiento informado correspondiente.

A las pacientes que optaron por tratamiento con misoprostol, se les aplicó un protocolo sencillo, que requiere sólo dos consultas externas. En la primera consulta se comprueba el diagnóstico ecográfico de aborto espontáneo (descartando una gestación ectópica ó un embarazo molar) y que éste cumple los criterios de inclusión para el tratamiento médico ya reseñados. La segunda consulta, se programa ocho días después de la administración del misoprostol, para confirmar el éxito o no del mismo. Se definió como criterio de éxito del tratamiento médico, un endometrio homogéneo ≤ 15 mm a la ultrasonografía (5).

Respecto al tratamiento quirúrgico, se consideró que fue eficaz si la paciente no precisó re-legrado durante el mes que siguió al procedimiento (confirmado con control telefónico al mes).

La pauta de administración del misoprostol aplicada en este estudio fue: 800 mcg (4 comprimidos de 200 mcg) vía vaginal el primer día. Al día siguiente se repite misma dosis a la misma hora (1). La paciente es la que se autoadministra la medicación en

casa. Se le recomienda humedecer previamente los comprimidos para facilitar la posología, y permanecer en reposo 1-2 horas.

En el análisis estadístico inferencial bivariante, para determinar posibles variables que pudieran estar relacionadas con la tasa de éxito del misoprostol, se asumió un intervalo de confianza del 95%. Se consideró como diferencia significativa valores de $p \leq 0,05$.

Dicho análisis se realizó utilizando el test de la t-student cuando se comparan dos variables de grupos independientes que siguen una distribución normal, ó el test no paramétrico de Mann-Whitney en caso de no cumplirse la normalidad. Para comparar más de dos grupos de una variable cuantitativa se utilizó el Análisis de la Varianza (ANOVA), cuando la variable siguió una distribución normal; en el caso de no cumplirse la normalidad y/o homocedasticidad, se utilizó el test no paramétrico Kruskal-Wallis. Para la relación entre dos variables cualitativas, se utilizó las tablas de contingencia para su descripción y el test Chi-cuadrado como test de independencia/homogeneidad.

RESULTADOS

En cuanto a las características de la población estudiada, encontramos que ésta fue homogénea en los dos grupos de tratamiento (Tabla I). Esta

homogeneidad resultante de forma espontánea, pese a no haber aleatorizada la muestra, nos permitió continuar con el estudio por no haber sesgo.

La tasa de éxito (consecución de aborto completo) obtenida fue del 84,4% para el misoprostol y el 99,9% para el legrado.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de éxito del misoprostol en función del nivel de estudios, grupo sanguíneo-Rh, paridad, número de cesáreas, edad gestacional, volumen de sangrado vaginal objetivado en primera visita y diagnóstico ecográfico establecido en primera visita (Tabla II).

Hubo una relación con significación estadística entre la eficacia del tratamiento médico y las siguientes variables (Tabla III):

Edad de las pacientes: son más jóvenes las del grupo de éxito del misoprostol (en el grupo de éxito la media de edad son 33 años, en el grupo del fracaso 36 años, $p=0,025$)

Número de embarazos: hubo una tendencia estadísticamente significativa al éxito en las primigestas y al fracaso en las restantes ($p=0,024$).

Abortos previos: en las pacientes que no tienen aborto anterior, es más frecuente que se dé una buena respuesta al misoprostol ($p=0,05$).

Legrados previos: el éxito del tratamiento médico es más frecuente en las pacientes que no tienen legrados previos ($p=0,028$).

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

| VARIABLES | Misoprostol | Legrado |
|------------------------------------|----------------|----------------|
| Edad | 33,31 (18-47) | 32,90 (18-45) |
| Nivel de estudios | | |
| Universitarios | 48,2% | 47,1% |
| Básicos | 41,10% | 42,6% |
| No estudios | 10,7% | 10,3% |
| Edad gestacional (semanas) | 69,53 (11-111) | 71,12 (12-116) |
| Nº embarazos | 2,13 (1-6) | 2,04 (1-11) |
| Nº partos | 0,66 (0-3) | 0,53 (0-6) |
| Nº abortos | 0,43 (0-4) | 0,40 (0-6) |
| Nº legrados | 0,30 (0-3) | 0,37 (0-6) |
| Nº cesáreas | 0,70 (0-1) | 0,11 (0-2) |
| Volumen sangrado vaginal 1ª visita | | |
| > regla | 5,40% | 10,30% |
| = regla | 12,50% | 11,80% |
| < regla | 49,10% | 31,60% |
| No sangrado | 33,00% | 46,30% |
| Diagnóstico ecográfico 1ª visita | | |
| Aborto diferido | 49,10% | 53,70% |
| Aborto incompleto | 25,00% | 25,70% |
| Gestación anembrionada | 25,90% | 20,60% |

Tabla II
VARIABLES NO RELACIONADAS DE FORMA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON LA TASA DE ÉXITO DEL MISOPROSTOL EN EL TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE

| Variables | | n | Éxito médico | Fracaso médico | Valor p |
|----------------------------------|------------------------|-----|--------------|----------------|---------|
| Nivel de estudios | Universitarios | 53 | 46 (50%) | 7 (41,2%) | p=0,504 |
| | Básicos | 45 | 38 (41,3%) | 7 (41,2%) | |
| | No estudios | 11 | 8 (8,7%) | 3 (17,6%) | |
| Edad gestacional | Media (semanas) | 109 | 9,48 | 9,93 | p=0,874 |
| Partos previos | No | 60 | 53 (57,6%) | 7 (41,2%) | p=0,211 |
| | Sí | 49 | 39 (42,4%) | 10 (58,8%) | |
| Cesáreas previas | No | 101 | 85 (92,4%) | 16 (94,1%) | p=0,802 |
| | Sí | 8 | 7 (7,6%) | 1 (5,9%) | |
| Volumen sangrado 1ª visita | Mayor que regla | 6 | 6 (6,5%) | 0 (0,0%) | p=0,131 |
| | Igual que regla | 13 | 13 (14,1%) | 0 (0,0%) | |
| | Menor que regla | 53 | 41 (44,6%) | 12 (70,6%) | |
| | No sangrado | 37 | 32 (34,8%) | 5 (29,4%) | |
| Diagnóstico ecográfico 1ª visita | Aborto diferido | 53 | 44 (47,8%) | 9 (52,9%) | p=0,760 |
| | Aborto incompleto | 27 | 24 (26,1%) | 3 (17,6%) | |
| | Gestación anembrionada | 29 | 24 (26,1%) | 5 (29,4%) | |

Tabla III
VARIABLES RELACIONADAS DE FORMA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON LA TASA DE ÉXITO DEL MISOPROSTOL EN EL TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE

| Variables | | n | Éxito médico | Fracaso médico | Valor p |
|--------------------------------------|-----------------|-----|--------------|----------------|---------|
| Edad | Media (años) | 109 | 33,21 | 36,82 | p=0,025 |
| Nº embarazos | 1 | 44 | 42 (45,7%) | 2 (11,8%) | p=0,024 |
| | 2 | 34 | 25 (27,2%) | 9 (52,9%) | |
| | 3 ó mas | 31 | 25 (27,2%) | 6 (35,3%) | |
| Abortos previos | No | 76 | 69 (75%) | 7 (41,2%) | p=0,05 |
| | Sí | 33 | 23 (25%) | 10 (58,8%) | |
| Legrados previos | No | 81 | 72 (78,3%) | 9 (52,9%) | p=0,028 |
| | Sí | 28 | 20 (21,7%) | 8 (47,1%) | |
| Tipo de sangrado vaginal (efecto 2º) | Mayor que regla | 24 | 21 (23,1%) | 3 (18,8%) | p=0,041 |
| | Igual que regla | 45 | 42 (46,2%) | 3 (18,8%) | |
| | Menor que regla | 38 | 28 (30,8%) | 10 (62,5%) | |

Magnitud del sangrado: el misoprostol es eficaz con mayor frecuencia en las pacientes que refieren un sangrado vaginal igual o mayor que menstruación como efecto secundario del mismo, al contrario cuando el sangrado es menor que menstruación ($p=0,041$).

DISCUSIÓN

Con respecto a las variables que según nuestro estudio no se relacionan de forma estadísticamente significativa con el éxito del misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo, encontramos resultados discordantes en la literatura, ya que hay ensayos con una mayor potencia, que sí detectan una relación que alcance significación estadística.

Así, con respecto al grupo sanguíneo y Rh, Mitchell y cols (3) hallan que el factor Rh negativo se asocia a éxito con más frecuencia, observación que no está previamente registrada en la bibliografía, y sobre la que conjeturan que el ser Rh negativa podría ser una razón de fondo para el fracaso del embarazo temprano y crear una situación en la que el misoprostol sea más eficaz. Sin embargo, debido a la falta de una explicación científica, estos autores recomiendan la espera de más pruebas antes de asumir esta asociación como definitivamente verdadera.

En nuestro análisis no detectamos la existencia de una relación que alcance significación estadística, entre el diagnóstico ecográfico establecido en el momento de inclusión de las pacientes y la eficacia del misoprostol, hay estudios donde sí la hay, como sucede en el ensayo randomizado que llevan a cabo Zhang y cols (6), donde se pone de manifiesto que las pacientes con una gestación anembrionada tienen una tasa de éxito del tratamiento médico menor que los otros subtipos de aborto espontáneo (93% de éxito en las pacientes con aborto incompleto, 88% en el caso de aborto diferido y 81% en aquellas con huevo no embrionado, $p=0,02$).

Centrándonos en las asociaciones significativas desde el punto de vista estadístico observadas en nuestros resultados, revisando la bibliografía existente, encontramos estudios que coinciden con parte de nuestros hallazgos. Atendiendo al número de embarazos, de la misma manera que nosotros apreciamos una tendencia al éxito ($p=0,024$) en las primigestas y al fracaso en las restantes, Odeh y cols (7) detectan que un número mayor de embarazos se asocia negativamente con la eficacia del tratamiento médico en el manejo de las pérdidas reproductivas precoces; una asociación negativa que ya fue previamente constatada por Ashok y cols (8) en su ensayo sobre el aborto inducido

usando la combinación mifepristona/misoprostol, o por Creinin y cols (5) los cuales sí se centran en el aborto espontáneo y usan sólo misoprostol como nosotros, y proponen como hipótesis explicativa de este hallazgo la posibilidad de que la receptividad del útero a los efectos de este fármaco cambie con la distensión o crecimiento del miometrio en embarazos anteriores.

Por último, como se pone de manifiesto en un ensayo randomizado multicéntrico (9), que evalúa factores clínicos predictores de éxito del misoprostol, éste es más frecuente en las pacientes que relatan un sangrado igual o mayor que menstruación como efecto secundario del fármaco, hallazgo que está en concordancia con nuestro estudio. En cambio, no sucede así con el dolor en hipogastrio, que también lo considera como dato clínico predictivo de eficacia, sin embargo, esta asociación no se da en nuestra investigación.

CONCLUSIÓN

La información presentada en este análisis puede orientarnos para seleccionar las pacientes en las que es más probable que el tratamiento médico del aborto espontáneo sea eficaz, siendo el perfil ideal una mujer joven, primigesta, sin abortos ni legrados previos; no obstante, no debemos olvidar que no son indicadores definitivos y que la posibilidad de que la paciente sea la que elige el tratamiento, siempre que las condiciones clínicas lo permitan, mejora los resultados en cuanto a calidad de vida (10).

REFERENCIAS

1. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. A treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(Suppl 2):S186-9.
2. Faundes A, Guilherme J, Conde A, Escobedo J, Rizzi R, Távora L, *et al.* Uso de misoprostol en Obstetricia y Ginecología. FLASOG (Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología). 2ª edición, Marzo 2007; 77-89.
3. Mitchell D, Creinin MD, Xiangke Huang, Carolyn Westhoff, *et al.* Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 2006;107:901-7.
4. Nielsen S, Hanlin M, Platz-Christensen J. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:804-7.
5. Creinin MD, Harwood B, Guido RS, Fox MC, Zahang J. Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;86:22-6.
6. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM; National Institute of Child Health Human Development (NICHD) Management of Early

- Pregnancy Failure Trial. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005;353:761-9.
7. Odeh M, Tendler R, Kais M, Maximovsky O, Ophir E, Bornstein J. Early pregnancy failure: factors affecting successful medical treatment. *Isr Med Assoc J* 2010; 12:325-8.
 8. Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flet GM. Factors affecting the outcome of early medical abortion: a review of 4132 consecutive cases. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:281-9.
 9. Robledo C, Zhang J, Troendle J, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Huang X, Frederick M. Clinical indicators for success of misoprostol treatment after early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:46-51.
 10. The management of early pregnancy loss. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-Top guideline 25. October 2006.
-

Trabajos Originales

Frecuencia y repercusiones maternas y perinatales del embarazo en adolescentes atendidas en hospitales del Ministerio de Salud del Perú, año 2008

Diana Huanco A, PhD ^{1a}, Manuel Ticona R. PhD ², Maricarmen Ticona V. ³, Flor Huanco A. ^{4a}

¹ Hospital Hipólito Unanue, Tacna; ² Universidad Nacional Jorge Basadre, Tacna; ³ Servicio de Pediatría, Hospital Honorio Delgado, Arequipa; ⁴ Universidad Católica Santa María, Arequipa. Perú.

^a Obstetriz.

RESUMEN

Objetivo: Conocer frecuencia y repercusiones maternas y perinatales del embarazo en adolescentes en 23 hospitales del Ministerio de Salud del Perú. **Métodos:** Estudio de casos y controles que compara el riesgo materno-perinatal entre adolescentes (10 a 19 años) y adultas (20 a 29 años). Se analizaron las variables desde la base de datos del Sistema Informático Perinatal. Para el análisis se usó frecuencias y Odds Ratio con 95% de intervalo de confianza. **Resultados:** Las adolescentes representan 19,2% de los partos, con diferencias significativas entre regiones naturales (17,6% sierra, 18,1% costa y 29% selva). Se asoció al embarazo adolescente una menor escolaridad, alta dependencia económica, situación conyugal inestable, región selva y mal estado nutricional. Las repercusiones maternas negativas fueron: control prenatal inadecuado (OR=1,2) y tardío (OR=1,56), morbilidad materna (OR=1,18), anemia (OR=1,24), infección del tracto urinario (OR=1,3), enfermedad hipertensiva del embarazo (OR=1,3) e infección puerperal (OR=1,44). Las repercusiones perinatales negativas fueron: bajo peso al nacer (OR=1,36), prematuridad (OR=1,29), desnutrición fetal (OR=1,34), depresión a minuto de nacer (OR=1,17), morbilidad neonatal (OR=1,1), traumatismos al nacer (OR=1,36) y mortalidad neonatal (OR=1,49). **Conclusión:** Las adolescentes tienen condiciones socio demográficas desfavorables, mal estado nutricional, alto riesgo de morbilidad materna y morbi mortalidad neonatal comparadas con embarazadas adultas.

PALABRAS CLAVE: *Embarazo adolescente, riesgo materno, riesgo perinatal*

SUMMARY

Objective: To determine frequency and maternal-perinatal consequences of the adolescent pregnancy in 23 hospitals of the Ministry of Health of Peru. **Methods:** Case-control study who compared maternal and perinatal risk between pregnant teenagers (10 to 19 years) and pregnant adults (20 to 29 years). Variables were obtained and analyzed from the Perinatal Data System. For the analysis, were used frequencies and odds ratio with 95% of confidence interval. **Results:** Adolescents represent 19.2% of births, with significant differences between natural regions (17.6% highland, 18.1% coast and 29% jungle). Low education, high economic dependence, unstable marital status, jungle region and poor nutritional status, were associated with adolescent pregnancies. The negative maternal effects were: inadequate (OR=1.2) and late prenatal care (OR=1.56), morbidity (OR=1.18), anemia (OR=1.24), urinary tract infection (OR=1.3), hypertensive disease of pregnancy (OR=1.3) and puerperal infection (OR=1.44). The negative perinatal effects were: low birth weight (OR=1.36), prematurity (OR=1.29), fetal malnutrition (OR=1.34), depression at 1 minute of live

(OR=1.17), neonatal morbidity (OR=1.1), birth trauma (OR=1.36) and neonatal mortality (OR=1.49). *Conclusion:* The adolescents pregnant have unfavorable sociodemographic conditions, poor nutrition, high risk of maternal and neonatal morbidity and mortality compared with adults pregnant.

KEY WORDS: *Adolescent pregnancy, maternal risks, perinatal risk*

INTRODUCCIÓN

La adolescencia es un período de vida tan importante, que lo que ocurra en su salud, será decisivo para el nivel de salud y calidad de vida posteriores. En la etapa de la adolescencia, los jóvenes a menudo originan situaciones de riesgo que pueden dejar secuelas para el resto de su vida. Una de estas situaciones es el inicio cada vez más precoz de su vida sexual activa, que es con frecuencia resultado de la liberación sexual advertida en muchos países del mundo. Esta liberación expone a las jóvenes a la posibilidad de un embarazo, que con frecuencia no es buscado, ni esperado.

Aún cuando hubo fuertes cambios en las culturas, hay sectores de las sociedades latinoamericanas tradicionales que continúan teniendo problemas para absorber un embarazo precoz, e incluso algunas de ellas todavía estigmatizan fuertemente el embarazo sin mediación de matrimonio. Desafortunadamente, las mujeres son fértiles varios años antes de la edad considerada socialmente como la más apropiada para el embarazo y parto (1).

Debido a las intervenciones de salud pública, actualmente es controversial si el embarazo en adolescentes es un factor de riesgo materno-perinatal. Diversos investigadores consideran la existencia de suficiente información que demuestra que el embarazo y parto se puede llevar a cabo con resultados similares al de mujeres adultas, especialmente si las adolescentes son mayores de 15 años, dejando de ser un riesgo biológico importante, para continuar siendo sólo un riesgo para la vida social y económica de la mujer (2,3).

En el mundo 17 millones de niños nacieron de madres adolescentes de 15 a 19 años, de los cuales 16 millones en países en vías de desarrollo, que corresponden al 15-20% de todos los nacimientos; 85% de mujeres adolescentes del mundo se encuentran en estos países y 25% de las muertes maternas ocurren en este grupo. Aunque las tasas de natalidad han descendido para las adolescentes en la mayoría de países desarrollados, en América Latina y el Caribe, los descensos han sido escasos; por tanto el embarazo en adolescentes sigue siendo un problema de salud pública desafiante, a pesar de los progresos en la mejora de los servi-

cios materno-infantiles y los cambios culturales en la región (4,5).

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia y las repercusiones maternas y perinatales del embarazo en adolescentes atendidas en hospitales del Ministerio de Salud del Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico, de casos y controles, de todas las mujeres de 10 a 29 años de edad y sus recién nacidos, cuyos partos fueron atendidos en 23 Hospitales del Ministerio de Salud del Perú entre el 1º de Enero al 31 de Diciembre de 2008. Los casos fueron 17.965 adolescentes de 10 a 19 años, y los controles 49.014 adultas de 20 a 29 años. Se analizó la información obtenida de la base de datos del Sistema Informático Perinatal (SIP2000) de los hospitales en estudio.

Se utilizó frecuencia de embarazo en adolescentes por 100 partos, por hospital, región natural y etapa de adolescencia. Los resultados se expresan en tablas con frecuencias relativas, Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza al 95% (IC95%), considerando riesgo significativo cuando el intervalo de confianza fue superior a 1.

RESULTADOS

Durante el año 2008 en 23 hospitales del Ministerio de Salud del Perú, se atendieron 93.589 partos, de los cuales 17.965 fueron en adolescentes, con una frecuencia de 19,2 por 100 nacimientos, oscilando entre 13,3 en el hospital San Bartolomé de Lima y 30,8 en el hospital Apoyo de Iquitos (Figura 1); con diferencias significativas ($p < 0,01$) entre regiones naturales, siendo en la selva de 29%, costa 18,1% y sierra 17,6%.

De acuerdo a las etapas de la adolescencia, el 0,99% cursaron un embarazo en etapa temprana (10 a 13 años), 22,4% en etapa media (14 a 16 años) y 76,6% en etapa tardía (17 a 19 años).

En la Tabla I se presenta el análisis de factores de riesgo socio-demográficos y nutricionales entre embarazadas adolescentes y adultas. Se encontró diferencias significativas entre el grado de instrucción, estado civil, ocupación, residencia, peso

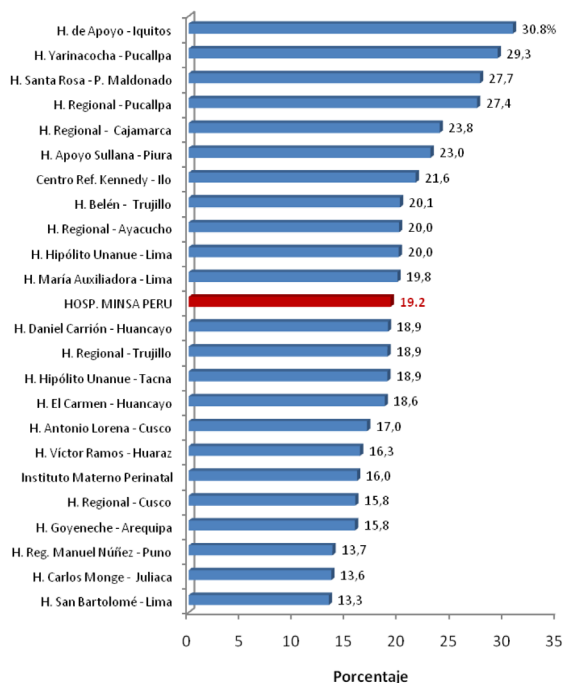


Figura 1. Frecuencia de embarazos en adolescentes en hospitales del Ministerio de Salud del Perú, 2008

pregestacional, talla e índice de masa corporal. Las embarazadas adolescentes presentaron mayor riesgo de bajo grado de instrucción (analfabeta o primaria), soltería, no trabajan, residencia en la selva, peso pregestacional menor de 45 kg, talla menor de 145 cm y desnutrición materna.

Las adolescentes presentaron en promedio un peso pregestacional de 51,8 kg, talla 152 cm e índice de masa corporal (IMC) 22,3 significativamente menor que las adultas.

En la Tabla II se presenta el análisis de riesgos maternos entre adolescentes y adultas. Las adolescentes tienen una asociación significativa con control prenatal inadecuado y tardío, morbilidad durante el embarazo, parto o puerperio; enfermedad hipertensiva del embarazo, infección del tracto urinario, anemia e infección puerperal.

La tasa de mortalidad materna en adolescentes fue 62,1/100.000 nacidos vivos y 66,1 en adultas, diferencia no significativa.

Se exploró los efectos adversos del parto, como presentación fetal, inicio, duración y terminación; no hubo diferencias en comparación con las gestantes adultas.

En la Tabla III se presenta el análisis de riesgo

perinatal entre adolescentes y adultas. Los riesgos perinatales en adolescentes fueron: bajo peso al nacer, prematuridad, desnutrición fetal, depresión al minuto de nacimiento, morbilidad neonatal, traumatismo al nacer y mortalidad neonatal.

El peso promedio de recién nacidos de madres adolescentes fue 3.087 g, talla 48,8 cm, perímetro cefálico 33,6 cm, edad gestacional 38,7 semanas y Apgar al minuto de 8,1, significativamente menores a los recién nacidos de adultas. La tasa de morbilidad neonatal fue 10,6%, mortalidad fetal 13,3/1000 nacimientos y mortalidad neonatal 10,2/1000 nacidos vivos, siendo esta última significativamente mayor que en las adultas.

DISCUSIÓN

La frecuencia de embarazo en adolescentes en este estudio fue 19,2%, cifra que se encuentra en el promedio Latinoamericano (5) y semejante a otros estudios nacionales (2,4,6,7).

Los mayores porcentajes de embarazo en adolescentes se presentaron en hospitales ubicados en la selva como en Iquitos (30,8%), Yarínacocha (29,4%), Pucallpa (27,4%) y Puerto Maldonado (27,7%), semejantes hallazgos se encontraron en ENDES Continua 2009 (27,2%) (8). La incidencia de embarazo en adolescentes en la selva es más alta porque en esta región los niveles socioeconómicos y educativos son bajos. Allí se concentran poblaciones más pobres y probablemente existe un nivel bajo de conocimientos acerca de la sexualidad y la anticoncepción. Los embarazos a muy temprana edad forman parte del patrón cultural de la selva y sobre todo de algunos grupos étnicos en las que el embarazo en adolescentes es aceptado. Una probable explicación es que la unión a un cónyuge y la maternidad se convierten en los objetivos de la joven mujer, pues otras alternativas son realmente difíciles, además es probable que la unión a un cónyuge representa una mejor condición individual y para los padres un compromiso menos. Al no existir otras oportunidades en estas poblaciones, es muy difícil postergar la maternidad y probablemente los resultados maternos y perinatales son producto de esta condición y no de su edad.

De acuerdo a las etapas de la adolescencia, de cada cuatro adolescentes embarazadas, tres de ellas se encuentra en etapa tardía, lo que nos muestra que la mayoría tienen menor riesgo; este resultado es esperado si se tiene en cuenta que las relaciones sexuales son más frecuentes en esta etapa, este hallazgo también lo reporta la OMS y ENDES Continua 2009 (1,8).

Tabla I
FACTORES DE RIESGO DEL EMBARAZO EN ADOLESCENTES. HOSPITALES DEL
MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ, 2008

| Factores de riesgo | Variable | Adolescente | Adulta | OR | IC95% | Valor p |
|----------------------|---------------------|-------------|--------|------|-----------|---------|
| Socio-demográficos | | % | % | | | |
| Ocupación | No trabaja | 95,7 | 88,0 | 3,07 | 2,84-3,32 | < 0,01 |
| | Trabaja | 4,3 | 12,0 | | | |
| Estado civil | Soltera | 30,0 | 13,6 | 2,72 | 2,61-2,84 | < 0,01 |
| | Casada/Conviviente | 70,0 | 86,4 | | | |
| Residencia | Selva | 16,9 | 10,5 | 1,74 | 1,66-1,83 | < 0,01 |
| | Costa/Sierra | 83,1 | 89,5 | | | |
| Grado de instrucción | Analfabeta/Primaria | 17,5 | 14,2 | 1,29 | 1,23-1,35 | < 0,01 |
| | Secundaria/Superior | 82,5 | 85,8 | | | |
| Nutricionales | | | | | | |
| Peso pregestacional | Peso < 45 kg | 11,7 | 5,7 | 2,20 | 2,07-2,33 | < 0,01 |
| | Peso ≥ 45 kg | 88,3 | 94,3 | | | |
| Talla materna | Talla < 145 cm | 8,0 | 5,5 | 1,48 | 1,38-1,58 | < 0,01 |
| | Talla ≥ 145 cm | 92,0 | 94,5 | | | |
| Estado nutricional | IMC < 18,5 | 7,2 | 3,8 | 1,98 | 1,84-2,13 | < 0,01 |
| | IMC ≥ 18,5 | 92,8 | 96,2 | | | |

IMC: Índice de masa corporal.

Tabla II
RIESGOS MATERNOS DEL EMBARAZO EN ADOLESCENTES. HOSPITALES DEL MINISTERIO DE
SALUD DEL PERÚ, 2008

| Riesgo Materno | Variable | Adolescente (%) | Adulta (%) | OR | IC95% | Valor p |
|---------------------------|---------------------------|-----------------|------------|------|-----------|---------|
| Control Prenatal | Inadecuado (1 a 3) | 19,1 | 16,2 | 1,20 | 1,14-1,25 | < 0,01 |
| | Adecuado (≥4) | 62,9 | 64,0 | | | |
| Primer control prenatal | Tardío (II-III Trimestre) | 77,2 | 68,5 | 1,56 | 1,49-1,63 | < 0,01 |
| | Precoz (I Trimestre) | 22,8 | 31,5 | | | |
| Morbilidad materna | Con patología | 53,7 | 49,6 | 1,18 | 1,14-1,22 | < 0,01 |
| | Sin patología | 46,3 | 50,4 | | | |
| EHE | Con EHE | 5,4 | 4,3 | 1,30 | 1,20-1,40 | < 0,01 |
| | Sin EHE | 94,6 | 95,7 | | | |
| Infección tracto urinario | Con ITU | 14,1 | 11,2 | 1,30 | 1,24-1,37 | < 0,01 |
| | Sin ITU | 85,9 | 88,8 | | | |
| Anemia | Con anemia | 28,4 | 24,3 | 1,24 | 1,19-1,29 | < 0,01 |
| | Sin anemia | 71,6 | 75,7 | | | |
| Infección puerperal | Con infección puerperal | 1,8 | 1,2 | 1,44 | 1,26-1,66 | < 0,01 |
| | Sin infección puerperal | 98,2 | 98,8 | | | |

EHE: Enfermedad hipertensiva del embarazo. ITU: Infección del tracto urinario.

Tabla III
RIESGOS PERINATALES DEL EMBARAZO EN ADOLESCENTES. HOSPITALES DEL MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ, 2008

| Riesgo perinatal | Variable | Adolescente (%) | Adulta (%) | OR | IC95% | Valor p |
|-------------------------|-----------------------|-----------------|------------|------|-----------|---------|
| Peso al nacer (g.) | Bajo peso (< 2500 g) | 10,5 | 8,0 | 1,36 | 1,28-1,44 | < 0,01 |
| | Peso ≥ 2500 g | 89,5 | 92,0 | | | |
| Edad gestacional (sem.) | Pretérmino (<37 sem) | 7,5 | 5,9 | 1,29 | 1,21-1,38 | < 0,01 |
| | ≥ 37 semanas | 92,5 | 94,1 | | | |
| Peso /Edad gestacional | PEG | 8,6 | 6,5 | 1,34 | 1,25-1,43 | < 0,01 |
| | AEG / GEG | 91,4 | 93,5 | | | |
| Apgar al minuto | Depresión (Apgar 0-6) | 6,3 | 5,4 | 1,17 | 1,08-1,25 | < 0,01 |
| | Vigoroso (Apgar 7-10) | 93,7 | 94,6 | | | |
| Morbilidad neonatal | Con patología | 10,6 | 9,7 | 1,10 | 1,04-1,17 | < 0,01 |
| | Sin patología | 89,4 | 90,3 | | | |
| Traumatismo al nacer | Con traumatismo | 3,0 | 2,3 | 1,36 | 1,22-1,51 | < 0,01 |
| | Sin traumatismo | 97,0 | 97,7 | | | |
| Mortalidad neonatal | Muerte neonatal | 1,02 | 0,69 | 1,49 | 1,24-1,80 | < 0,01 |
| | RN vivo | 98,98 | 99,31 | | | |

La adolescente peruana embarazada se caracteriza por tener menor grado de instrucción, inestabilidad conyugal y alta dependencia económica, factores muy preocupantes de un embarazo en adolescentes cuando se las compara con una gestante adulta, este hallazgo también fue encontrado por Vigil y cols en Panamá (3), Doig (2) y Sandoval y cols (4) en el Perú, León y cols (9) en Chile, González y cols en Cuba (10), León y cols en Venezuela (11) y Quezada y cols en México (12).

La mayoría de las adolescentes fueron ama de casa (80,2%), esta característica demuestra mayor dependencia económica de sus familias o de su pareja. La adolescente madre además debe asumir una multiplicidad de roles adultos, especialmente la maternidad, para los cuales no está psicológicamente madura ya que sigue siendo niña cognitiva, afectiva y económicamente dependiente, agudizándose esto aún más en el caso de la adolescencia temprana; este hallazgo fue reportado por León y cols (9) y Mondragón y cols (13).

Más de la mitad (57,3%) no tuvieron educación, o estudiaron primaria o no completaron su secundaria y probablemente permanecerán con este limitado grado de instrucción. La baja escolaridad que alcanzan las adolescentes y la dificultad para reinsertarse al sistema escolar tienen un efecto negativo en la formación del capital humano y la superación de la pobreza a nivel social. Algunos autores encontraron que el rendimiento escolar de estas

adolescentes previo al embarazo, durante su permanencia en el sistema fue deficiente, puesto que la repitencia fue mayor al promedio general de las adolescentes (14). Es probable que la totalidad de las adolescentes embarazadas desertarán durante el embarazo a nivel de la enseñanza secundaria, debido a la vergüenza y las complicaciones médicas del embarazo, o lo hayan hecho mucho antes de su estado grávido, por diversos factores.

La soltería es frecuente en las madres adolescentes (30%), debido a que una parte importante de la sexualidad adolescente ocurre en contextos de relaciones amorosas que no alcanzan a clasificar como uniones (novios, amigos, pretendientes, enamorados, etc.), entre otras cosas porque no se proyectan como una pareja para la crianza. Los altos niveles de fecundidad adolescente en la región de Latinoamérica no se deben a que la anticoncepción sea particularmente baja entre las muchachas, sino a que es insuficiente, inoportuna o irregular para el patrón de iniciación sexual de las nuevas generaciones. Una fracción mayoritaria de las y los adolescentes se inicia sin protección, lo que genera una alta exposición al riesgo de embarazo (15).

El estado de nutrición de las mujeres antes y durante el embarazo es uno de los determinantes de los riesgos materno-perinatales. En nuestro estudio el peso, talla e IMC de las adolescentes fue menor que las adultas, lo que es probable que haya influido en el bajo peso de su recién nacido.

El embarazo en la adolescencia conlleva riesgos de tipo nutricional porque el crecimiento materno impone necesidades que se suman a las del embarazo, tienen mayores necesidades proteicas, de energía, vitaminas y minerales. En la adolescencia se tienden a asumir dietas restrictivas con ayunos prolongados para no aumentar de peso y esconder el embarazo, lo que agravaría los estados de hipoglucemia característicos de la primera mitad del embarazo. La carencia de nutrientes puede retrasar su crecimiento y disminuir su estatura final, además se crea una competencia entre la madre y el feto por los nutrientes (16).

La razón por las que demoran en buscar el control de embarazo, es por que tienden a aferrarse a la esperanza que la ausencia de sus reglas unido a la práctica de relaciones sexuales no protegidas no dejará de ser un atraso. El concurrir a la consulta médica confirmará un embarazo que ellas niegan inconscientemente, por que están asustadas y angustiadas por la reacción de la familia. En general las adolescentes demoran el momento de comunicar a sus padres que están embarazadas. Además no saben donde recurrir o no quieren acudir al establecimiento de salud donde sus propias madres se controlan. Hallazgos semejantes encontraron otros autores (3,5,7).

Analizando la morbilidad materna, en nuestro estudio es evidente el mayor riesgo de anemia, infección urinaria, enfermedad hipertensiva del embarazo y endometritis puerperal en adolescentes, pero respecto a las demás patologías que describe la bibliografía, no se demostró estadísticamente su mayor presencia.

La anemia es más común en adolescentes por que tienen dieta inadecuada, sus malos hábitos alimentarios propios de la edad contribuyen al déficit de hierro, así como el acudir tardíamente a su control prenatal para establecer las intervenciones necesarias. El embarazo en la adolescente se constituye por sí solo en uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo. La infección urinaria quizá sea en parte responsable de la alta incidencia de parto prematuro, sumado a otras entidades que se citan como responsables tales como el propio desarrollo puberal, los procesos infecciosos a otros niveles como cérvico-vaginal que pueden ocasionar directa o indirectamente, a través de la rotura prematura de membranas el parto de pretérmino (4,7,17). El diagnóstico de endometritis, puede estar relacionado con el elevado diagnóstico de anemia y desnutrición, factores que pueden crear un terreno propicio para la infecciones en la paciente obstétrica. La endometritis como complicación

materna también fue encontrada en el estudio latinoamericano realizado por Conde y cols (5) y Sáez (18).

La relación entre embarazo precoz y bajo peso, prematuridad y desnutrición intrauterina, no solamente se deberían a la edad, es obvio que existen otros factores que pueden explicar estos hallazgos y entre ellos podemos señalar: la mayor presencia de preeclampsia-eclampsia y el inicio tardío o no control prenatal. Otros factores ligados a los resultados adversos primordialmente se deben a las condiciones desfavorables en las que viven buena proporción de adolescentes en nuestro medio, como: pobreza, baja escolaridad, bajo peso materno, etc. (2,3,8,19-22).

Siendo un niño de menor peso, la vitalidad del recién nacido se vio afectada a través del índice de Apgar, encontrándose diferencias en ambos grupos. Algunas de las causas de depresión neonatal se deben a circular de cordón, trabajo de parto prolongado, aspiración de líquido amniótico meconial, sufrimiento fetal agudo, entre otras. Sin embargo, la principal causa de morbilidad neonatal fue el traumatismo al nacer, lo que se debería al desarrollo incompleto de la pelvis materna, lo que ocasionaría distocias en el parto por vía vaginal.

La tasa de mortalidad neonatal en adolescentes fue significativamente mayor (10,2/1000 nv) que en madres adultas (6,9/1000 nv) (OR=1,49), esto se debería primordialmente a la mayor presencia de prematuridad, bajo peso al nacer y desnutrición fetal; semejante hallazgo fueron encontrados por Doig (2) en el Instituto Materno Perinatal en Lima y Donoso y cols (14) en Chile, con OR=2,27 en menores de 15 años y OR=1,20 en adolescentes de 15 a 19 años.

CONCLUSIÓN

Las madres adolescentes atendidas en hospitales del Ministerio de Salud del Perú, se caracterizan por presentar condiciones socio-económicas y nutricionales desfavorables, condicionando mayor morbilidad materna y morbi-mortalidad neonatal; por lo tanto, en el Perú el embarazo adolescente se debe considerar como un grupo de alto riesgo materno-perinatal.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. La Salud de los Adolescentes y los Jóvenes en las Américas: Escribiendo el Futuro. Comunicación para la Salud N° 6. Washington DC. EUA. 1995.

2. Doig J. Indicadores perinatales en hijos de madres adolescentes del Instituto Especializado Materno Perinatal durante el año 2003. *Rev Per Pediat* 2006;59:6-11.
3. Vigil P, Arias T, Lezcano G, Caballero L, Chong J, De Mendieta A, *et al.* Embarazo en adolescentes en la República de Panamá. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2007;67:73-7.
4. Sandoval J, Mondragón F, Ortiz M. Complicaciones materno perinatales del embarazo en primigestas adolescentes: Estudio caso-control. *Rev Per Ginecol Obstet* 2007;53:28-34.
5. Conde A, Belizán J, Lammers C. Maternal perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:342-9.
6. Urbina C, Pacheco J. Embarazo en adolescentes. *Rev Per Ginecol Obstet* 2006;52:118-23.
7. Ticona M, Huanco D. Riesgos en el recién nacido de madre adolescente en el hospital Hipólito Unanue de Tacna. *Diagnóstico (Perú)* 2000;39:35-40.
8. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar – ENDES Continua 2009. Perú Lima, Mayo 2010.
9. León P, Minassian M, Borgoño R, Bustamante F. Embarazo adolescente. Universidad de Chile. *Rev Pediat Electrónica* 2008;5:42-51.
10. González A, Alonso R, Gutiérrez A, Campo A. Estudio de gestantes adolescentes y su repercusión en el recién nacido en un área de salud. *Rev Cubana Pediatr* 2000;72:54-9.
11. León R, Méndez D, Ng Wong Y, Parra L, Peña J, Rísquez A. Embarazo adolescente como factor de riesgo en la salud infantil, Ambulatorio El Valle, Caracas 2007. *Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana* 2009;14:42-7.
12. Quezada C, Delgado A, Arroyo L, Díaz M. Prevalencia de lactancia y factores socio demográficos asociados en madres adolescentes. *INPER Isidro Espinoza de los Reyes México* 2008;65:19-25.
13. Mondragon F, Ortiz M. Complicaciones materno perinatales en primigestas adolescentes: estudio caso control Hospital Sergio Bernales 2004. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana. Tesis para optar el título profesional de licenciado en Obstetricia. Lima 2005.
14. Donoso E, Becker J, Villarroel L. Natalidad y riesgo reproductivo en adolescentes de Chile 1990-1999. *Rev Panam Salud Pública* 2003;14:3-8.
15. Rodríguez J. Reproducción adolescente y desigualdades en América Latina y el Caribe: un llamado a la reflexión y a la acción. Organización Iberoamericana de Juventud. Santiago de Chile, Noviembre 2008.
16. Cedillo N, José D, Toro J. Estado nutricional de las adolescentes embarazadas: relación con el crecimiento fetal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2006;66:233-40.
17. Díaz A, Sanhueza P, Yaksic N. Riesgos obstétricos en el embarazo adolescente: estudio comparativo de resultados obstétricos y perinatales con pacientes embarazadas adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:481-7.
18. Sáez V. Morbilidad de la madre adolescente. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2005;31(2):URL.
19. Sodero H, Lezcano S, Vallejos M. Características del recién nacido en madres adolescentes. Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2005. Corrientes Argentina.
20. Donoso E. Embarazo adolescente: un problema país. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:291-2.
21. Amaya J, Borrero C, Ucrós S. Estudio analítico del resultado del embarazo en adolescentes y mujeres de 20 y 29 años en Bogotá. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2005;56:216-24.
22. Manrique R, Rivero A, Ortunio M, Rivas M, Cardozo R, Guevara H. Parto pretérmino en adolescentes. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008; 68:144-9.

Trabajos Originales

Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana

Luis Alfonso Mendoza T. ^{1,2}, Marly Julieta Pedroza P. ², Paul Hernando Micolta C. ², Andrés Ramirez R. ², Christian Ramiro Cáceres G. ², Darling Viviam López S. ², Antonio José Nuñez G. ², María Acuña P. ²

¹ División de Epidemiología Hospitalaria, Fundación Hospital San José de Buga. ² Unidad Central del Valle, Tuluá, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de las lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una Institución Prestadora de Servicios de Salud de Tuluá, Colombia, entre los años 2008-2010. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron mujeres entre los 15 y 75 años, residentes en el Municipio de Tuluá. Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas, empleándose la mediana o el promedio con sus varianzas según su distribución, y frecuencias y proporciones para las variables categóricas. **Resultados:** Se incluyeron 3.539 mujeres. La mediana de la edad fue 38 años con rango intercuartil (RI: 29-46 años), la mediana del número de partos 1 (RI: 0-3). En relación a la seguridad social y uso de métodos anticonceptivos, la mayoría eran particulares y no utilizaban ningún método. El 87,5% de las citologías se reportaron como negativas, 8,2% lesión de bajo grado (LSIL), 2,6% células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), 0,9% lesiones de alto grado (HSIL), 0,4% células escamosas atípicas de significado indeterminado de alto grado ASC-H, 0,4% células glandulares atípicas de significado incierto (ASGUS) y 0,2% carcinoma invasor. **Conclusión:** La prevalencia de las anomalías citológicas fue baja en todos los grupos analizados, sin embargo, existe un mayor número de LSIL hacia la cuarta década de la vida y en aquellas que iniciaron su vida sexual después de los 40 años. De igual manera se encontró una relación inversa entre el número de partos, planificación familiar hormonal y aparición de lesiones pre neoplásicas.

PALABRAS CLAVES: *Citología cervicouterina, cáncer de cuello uterino, virus del papiloma humano*

SUMMARY

Objective: To determine the prevalence of lesions of low and high grade cervical in a Lender Institution Health Services, Tuluá, Colombia, 2008-2010. **Methods:** We performed a retrospective study which included women between 15 and 75 years living in Tuluá. We evaluated the normality of quantitative variables, using the median or average with their variances for quantitative variables according to their distribution and frequencies and proportions for categorical variables. **Results:** 3539 women were included. The median age was 38 years with interquartile range (IR: 29-46 years) and the median parity was 1 (IR: 0-3). In relation to social security and family planning birth control, most were private and did not use any method. The 87.5% of smears was reported as negative, low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) 8.2%, atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) 2.6%, high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) 0.9%, atypical squamous cells cannot rule out a high grade lesion (ASC-H) 0.0%, atypical squamous glandular cells of undetermined significance (ASGUS) 0.4% and invasive carcinoma 0.2%. **Conclusion:** The prevalence of cytological abnormalities was low in all groups studied, however, a greater number of LSIL to

the fourth decades of life and those who began their sexual life after 40 years. Similarly, an inverse relationship was found between parity, hormonal family planning and pre-neoplastic lesions.

KEY WORDS: *Cervical cytology, cervical cancer, human papilloma virus*

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino sigue siendo la primera causa de morbilidad en mujeres de países en vías de desarrollo. Los datos estadísticos mundiales indican que al año se producen unos 466.000 nuevos casos, 80% de ellos en países en vías de desarrollo, de los cuales mueren 274.000 mujeres, a pesar de ser una enfermedad prevenible (1). Para Colombia en el año 2002, se diagnosticaron 6.800 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y se registraron 2.045 muertes por esta causa, siendo la primera causa de muerte por cáncer y la principal causa de muerte relacionada con la salud sexual y reproductiva (2).

Esta variación en la incidencia puede explicarse debido a los distintos métodos para su enfoque utilizados por los diferentes países y a diferentes factores entre los que se destacan: nivel de experiencia de los profesionales de la salud, baja cobertura de citología cervicouterina, limitada capacidad de consultorios para la toma de citología, laboratorios de lectura dispersos sin adecuado control de calidad, entre otros (1).

En las últimas décadas los programas de tamización citológica han reducido sustancialmente la incidencia y mortalidad del cáncer cervical en los países desarrollados, siendo aún la segunda causa de muerte en mujeres alrededor del mundo (3,4). El Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino de Chile logró reducir de manera significativa la tasa de mortalidad ajustada por este cáncer desde 14,3/100.000 en 1990 a 8,5/100.000 mujeres en 2003. El Programa mostró una reducción anual de la tasa bruta de 0,268/100.000 mujeres y de la ajustada de 0,463/100.000 mujeres, estimando para el 2010 una tasa bruta de mortalidad de 6,4/100.000 y para la ajustada por edad de 4,8/100.000, cifra menor que el objetivo propuesto por el Ministerio de Salud Pública de Chile (5). A pesar de que Colombia alcanzó una cobertura de citología superior al 70%, tras más de quince años de introducir los programas de tamización, no se ha logrado disminuir significativamente la mortalidad por esta causa (6). Adicional a la falta de impacto, y como indicador de las deficiencias en los programas de tamización, no existen datos acerca de las lesiones de alto grado o cáncer cervical, lo cual es indispen-

sable para organizar campañas de prevención y promoción, así como de diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno para mejorar el pronóstico de esta patología (7). En consecuencia, la ausencia de información conduce a una deficiente planificación de programas y servicios, por subestimar los recursos necesarios y no identificar adecuadamente la población en riesgo de cáncer de cuello uterino (6).

El objetivo de esta investigación fue determinar la prevalencia de las lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS), representativa de la población de mujeres del municipio de Tuluá, Colombia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño de investigación y población de estudio: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo entre mujeres de 15 a 75 años que residen en el Municipio de Tuluá, Colombia, y que asistieron a la toma de citología a la IPS Unicáncer Capítulo Tuluá, entre los años 2008 y 2010. La población se limitó a este rango de edad debido a que las mujeres menores de 15 y mayores de 75 años no asisten con frecuencia a la toma de citología cervical, además que en anteriores investigaciones se han tomado estos rangos de edad, por lo que serían útiles para comparaciones, además de la baja incidencia de las patologías cervicouterinas en estas edades extremas. La selección de la entidad pública Unicáncer Capítulo Tuluá, se hizo por su alto índice de toma de citologías anuales en esta ciudad, a la calidad del procedimiento y sus resultados, además, por ser representativa de la mujer urbana, y que permitiría extrapolar los hallazgos.

Criterios de inclusión y exclusión: Mujeres en rangos de edad entre 15 y 75 años, residentes del Municipio de Tuluá. Se excluyeron embarazadas, histerectomizadas, conizadas previas antes del año 2008, y las con infección que pudiera alterar los resultados de la citología.

Variables analizadas: Edad, diagnóstico (lesiones de bajo o alto grado y presencia de cáncer de cuello uterino), paridad, tipo de seguros en salud, método de planificación familiar y sexarquia.

Tamaño de la muestra y muestreo. El tamaño de la muestra se obtuvo mediante el programa Epidat® 3.1. Para ello se tuvo en cuenta una población de

76.655 mujeres Tulueñas de 15 a 75 años, con una proporción esperada de las patologías de 10%, un error absoluto de 1%, un nivel de confianza de 95% y efecto de diseño de 1%. El tamaño de muestra así calculado fue de 3.342 mujeres. Sin embargo, se aumento el tamaño de la muestra en un 5% teniendo en cuenta que podrían haber datos faltantes. Es así, como mediante un muestreo probabilístico tipo aleatorio simple se tuvo un tamaño de 3.539 mujeres para el estudio.

Fuente de información. Como fuente de información se utilizó los registros de los resultados citológicos realizados entre los años 2008 al 2010 por Unicáncer Capítulo Tuluá. El método de recolección fue la extracción directa de los datos de dichos registros, previa capacitación y entrenamiento del personal.

Análisis estadístico. Los datos obtenidos se recogieron en una base de datos diseñada en el programa Microsoft Office Excel 2007. Después fueron llevados al paquete estadístico Stata® 11.0, donde se realizaron los análisis. Inicialmente se hizo un análisis exploratorio, evaluando la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante las pruebas de skewness, kurtosis y Shapiro-Francia. Las variables continuas se expresaron acordando su distribución y las variables categóricas se expresaron en frecuencias y proporciones. Algunas variables se agruparon en rangos para su análisis. Finalmente, las patologías fueron evaluadas por grupos de edad y otras variables como edad de inicio de la actividad sexual, método de planificación familiar y número de partos.

Consideraciones éticas. Para la realización de esta investigación, se contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigaciones de la Unidad Central del Valle del Cauca y la aprobación de las directivas de Unicáncer Capítulo Tuluá. El estudio es catalogado sin riesgo y carece de conflicto de intereses.

RESULTADOS

Sobre la población en estudio de 3.539 mujeres, la mediana de la edad fue de 38 años (RI: 29-46 años), la mediana de edad de inicio de la actividad sexual de 17 años (RI: 16-19 años) y la mediana del número de partos de 1 (RI: 0-3). El 71% de las mujeres tuvieron una edad entre los 16-44 años; el 74,8% inició la actividad sexual entre los 16 y 24 años y tenían menos de 3 partos, y el 49,6% no realizaba planificación familiar (Tabla I).

El 87,5% de las 3.539 citologías fueron informadas como negativas. El 8,2% fueron lesiones de bajo grado, 0,9% de alto grado, 2,6% ASC-US, 0,4% ASC-H, 0,4% ASGUS y 0,2% lesión compatible con cáncer invasivo (Tabla II).

Tabla I
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS
DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO (n: 3.539
MUJERES)

| Variable | n | % |
|--------------------------|------|------|
| Rango de edad (años) | | |
| 14-15 | 7 | 0,2 |
| 16-34 | 1382 | 39,1 |
| 35-44 | 1127 | 31,9 |
| 45-64 | 905 | 25,6 |
| >65 | 118 | 3,3 |
| Sexarquia (años) | | |
| 14-15 | 739 | 20,9 |
| 16-24 | 2648 | 74,8 |
| 25-34 | 141 | 4,0 |
| >35 | 11 | 0,3 |
| Número de partos | | |
| 0-2 | 2644 | 74,7 |
| 3-5 | 771 | 21,8 |
| 6-18 | 124 | 3,5 |
| Planificación familiar | | |
| Ninguno | 1755 | 49,6 |
| Dispositivo intrauterino | 113 | 3,2 |
| Vasectomía | 62 | 1,8 |
| Ligadura tubaria | 936 | 26,5 |
| Hormonal | 504 | 14,2 |
| Barrera | 121 | 3,4 |
| Otros | 48 | 1,4 |

Tabla II
RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA
(n: 3.539 MUJERES)

| Citología | n | % |
|--|-------|------|
| Negativas | 3.095 | 87,5 |
| Lesión de bajo grado (NIC I y cambios por VPH) | 290 | 8,2 |
| Lesión de alto grado (NIC II, NIC III y Carcinoma in situ) | 30 | 0,9 |
| Cáncer invasor | 6 | 0,2 |
| ASC-US | 91 | 2,6 |
| ASC-H | 14 | 0,4 |
| ASGUS | 13 | 0,4 |

ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: Células escamosas atípicas de significado indeterminado de alto grado. ASGUS: Células glandulares atípicas de significado incierto.

Tabla III
ANORMALIDADES CITOLÓGICAS POR GRUPOS DE EDAD

| Citología | 14-15 a n (%) | 16-34 a n (%) | 35-44 a n (%) | 45-64 a n (%) | >65 a n (%) |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
| Negativo | 7 (100) | 1230 (89) | 945 (83,9) | 802 (88,7) | 111 (94) |
| Lesión de bajo grado | 0 | 99 (7,2) | 125 (11,1) | 64 (7,1) | 2 (1,7) |
| Lesión de alto grado | 0 | 12 (0,9) | 10 (0,9) | 6 (0,7) | 2 (1,7) |
| Cáncer invasor | 0 | 0 | 5 (0,4) | 1 (0,1) | 0 |
| ASC-US | 0 | 37 (2,7) | 33 (2,9) | 20 (2,2) | 1 (0,8) |
| ASC-H | 0 | 1 (0,1) | 6 (0,5) | 5 (0,6) | 1 (0,8) |
| ASGUS | 0 | 3 (0,2) | 3 (0,3) | 6 (0,7) | 1 (0,8) |

ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: Células escamosas atípicas de significado indeterminado de alto grado. ASGUS: Células glandulares atípicas de significado incierto.

En el grupo de 14-15 años todas las citología fueron informadas como negativas, mientras en el grupo de 16-34 años el 7,2% (n=99) presentaron lesiones de bajo grado, siendo el grupo de 35-44 años el más afectado por este tipo de lesiones con 11,1% (n=125). El grupo de edad con mayor número de mujeres afectadas por lesiones de alto grado, cáncer invasivo, ASC-US y ASC-H fue el de 35-44 años, mientras las lesiones ASGUS afectó en mayor proporción a las mujeres entre 45-64 años (Tabla III). El carcinoma invasor obtuvo porcentajes entre 0,4% (n=5) y 0,1% (n=1) para los grupos entre 35-44 años y 45-64 años respectivamente, estando ausente en los demás grupos de edad (Tabla III).

En relación al inicio de la actividad sexual, el 64% de las lesiones cervicouterinas se encontraron en mujeres que iniciaron la actividad sexual entre los 15 y 19 años, seguido por el grupo de 20 y más años (26,4%).

El 47,7% de las lesiones se presentaron en mujeres que no utilizaban ningún método de planificación familiar, seguida de la ligadura de trompas (30,4%), método hormonal (10,4%), mientras que la menor frecuencia de lesiones se presentó en las usuarias métodos de barrera (3,6%) (Tabla IV). El mayor porcentaje de lesiones de bajo grado ocurrieron en mujeres que no utilizaban ningún método de planificación familiar (3,9%), seguido por aquellas que tenían ligadura de trompas (2,7%) y por aquellas que planificaban con método hormonal (0,6%). Las lesiones de alto grado ocurrieron principalmente en mujeres igualmente sin planificación familiar (0,4%), seguido por aquellas que tenían ligadura de trompas (0,1%) o planificaban con método hormonal (0,1%) (Tabla V).

En cuanto a la paridad se observó que las

mujeres con 0 partos y 1 a 2 partos, fueron las que mayor porcentaje de lesiones tuvieron (37,2% cada uno), siendo del 5% en las mujeres con 5 y más partos (Tabla IV). Según el tipo de lesión cervicouterina, la distribución estuvo a favor de las mujeres que tenían entre 0-3 partos: lesiones de bajo grado 0 partos (75,2%); lesiones de alto grado 0 a 3 partos (90%); cáncer invasor 0 partos (50%); ASC-US 0 a 3 partos (92,3%); ASC-H 0 a 2 partos (78,6%) y ASGUS 0 a 2 partos (83,3%).

La mayor parte de las mujeres acudieron a la toma de citología particularmente, mientras que sólo el 2,6% lo hizo a través del plan obligatorio de salud.

DISCUSIÓN

La prevalencia de alteraciones citológicas sobre un universo de 3.539 mujeres fue de 12,5%, de ellas el 8,2% correspondió a lesiones de bajo grado y el 0,9% a lesiones de alto grado. Estos resultados son inferiores a los informados en Colombia por González y cols (6), quienes hallaron un 30,6% de alteraciones en la citología cervicouterina en un estudio sobre 4.957 mujeres en Bogotá, pero más elevada que lo informado por otros autores para quienes la prevalencia estuvo entre 0,2-9% (8-11). En otras investigaciones, la prevalencia de anomalías citológicas varía según el tipo de población en estudio y los factores de riesgos inherentes a la misma. En una muestra de 31 pacientes VIH positivas asintomáticas desde el punto de vista ginecológico, se reportó una alta prevalencia (18/31) de lesiones intraepiteliales escamosas de alto y bajo grado (12).

Tabla IV
ANORMALIDADES CITOLÓGICAS SEGÚN EDAD DE INICIO DE LA ACTIVIDAD SEXUAL, MÉTODOS DE PLANIFICACIÓN FAMILIAR Y NÚMERO DE PARTOS

| Grupo de edad de inicio de actividad sexual | n | Lesiones | % |
|---|------|----------|-------|
| 9-14 años | 314 | 24 | 5,4 |
| 15-19 años | 2323 | 284 | 64,0 |
| 20 y más años | 870 | 117 | 26,4 |
| Sin datos | 32 | 19 | 4,3 |
| Total | 3539 | 444 | 100,0 |
| Método de planificación | n | Lesiones | % |
| Ninguno | 1755 | 212 | 47,7 |
| Dispositivo intrauterino | 113 | 20 | 4,5 |
| Vasectomía de pareja | 62 | 12 | 2,7 |
| Ligadura tubaria | 936 | 135 | 30,4 |
| Hormonal | 504 | 46 | 10,4 |
| Barrera | 121 | 16 | 3,6 |
| Otro | 48 | 3 | 0,7 |
| Total | 3539 | 444 | 100,0 |
| Paridad | n | Lesiones | % |
| 0 | 1040 | 165 | 37,2 |
| 1 a 2 | 1604 | 1650 | 37,2 |
| 3 a 4 | 690 | 92 | 20,7 |
| ≥5 | 205 | 22 | 5,0 |
| Total | 1040 | 165 | 100,0 |

Tabla V
DISTRIBUCIÓN DE LAS ANORMALIDADES CITOLÓGICAS SEGÚN MÉTODO DE PLANIFICACIÓN FAMILIAR

| Método de planificación | LBG (%) | LAG (%) | Ca invasor (%) | ASC-US (%) | ASC-H (%) | ASGUS (%) |
|--------------------------|-----------|----------|----------------|------------|-----------|-----------|
| Ninguno | 138 (3,9) | 15 (0,4) | 2 (0,1) | 46 (1,3) | 5 (0,1) | 6 (0,2) |
| Dispositivo intrauterino | 14 (0,4) | 3 (0,1) | 0 (0,0) | 2 (0,1) | 0 (0,0) | 1 (0,0) |
| Vasectomía de pareja | 8 (0,2) | 1 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Ligadura de trompas | 94 (2,7) | 5 (0,1) | 2 (0,1) | 26 (0,7) | 5 (0,1) | 3 (0,1) |
| Hormonal | 23 (0,6) | 4 (0,1) | 2 (0,1) | 12 (0,3) | 2 (0,1) | 3 (0,1) |
| Barrera | 11 (0,3) | 1 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (0,1) | 2 (0,1) | 0 (0,0) |
| Otro | 2 (0,1) | 1 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Total | 290 (8,2) | 30 (0,9) | 6 (0,2) | 91 (2,6) | 14 (0,4) | 13 (0,4) |

ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: Células escamosas de significado indeterminado de alto grado. ASGUS: Células glandulares atípicas de significado incierto. LBG: Lesión de bajo grado. LAG: Lesión de alto grado.

En países de América Latina, los datos de prevalencia de alteraciones citológicas son muy variables y se toman grupos poblacionales restringidos, tales como México con 3,4% (13), Venezuela 13,2% (14) y Ecuador 9,8% (15), la gran mayoría de estas alteraciones corresponde a ASC-US, mientras que en el actual estudio la mayor prevalencia es de NIC I con 8,2% y en relación con ASC-US de 2,6%, en contraste también al estudio realizado en Bogotá por González y cols (6), quienes reportan ASC-US del 24,7%. Kasamatsu y cols (16), informan que a pesar de que en Paraguay la tamización con citología cervicovaginal no supera el 10%, hubo un incremento en resultados alterados entre 2001 y 2006 de 0,5% a 1,1%. Schmolling y cols (17), en un estudio con 5.712 citologías realizado en España, encontraron un total 308 (5,4%) anomalías epiteliales cervicales. Por su parte, en Estados Unidos de Norte América esta alteración es hallada en diferentes estudios entre 7 y 23% (18-20).

La mayor parte de las alteraciones citológicas vaginales estuvo concentrada en el grupo de lesiones de bajo grado (NIC I y cambios por VPH) con un 9,2%, seguido por ASC-US 2,6%, lesiones de alto grado (NIC II, NIC III y carcinoma in situ) 0,9%, ASC-H 0,4%, ASGUS 0,4% y cáncer invasor 0,2%. Nuestros resultados contrastan con los de Bravo y cols (21), en un estudio realizado en Popayán, Colombia, con 416 mujeres, los cuales hallaron un 7,9% de alteraciones en la citología cervicouterina, entre las cuales la mayor proporción fueron ASC-US 5,5%, lesiones de bajo grado 1,9% y atipia endocervical 0,5% y con los de Schmolling y cols (17), quienes entre las 308 citologías alteradas, hallaron que más de la mitad eran anomalías de significado indeterminado: ASC-US 101 (32,8%), y ASGUS 60 (19,5%), seguido por LBG 90 (1,57%), LAG 54 (0,94%), carcinoma escamoso 2 (0,035%), y adenocarcinoma 1 (0,01%). González y cols (6), hallaron entre sus 1.530 citología alteradas que lesiones ASC-US representaron la mayor proporción 24,7%, seguido de LBG 4,3%, de LAG 1,2%, ASGUS 0,26% y citología sospechosa de cáncer de 0,1% (6).

En cuanto a la edad, se encontró que las anomalías citológicas están ausentes en menores de 16 años, muy escasas en las mayores de 64 años, siendo más frecuentes en los grupos de 35-44 años, 16-34 años y 45-64 años, datos que han sido informados previamente (4,22,23). En el presente estudio, las lesiones preneoplásicas no se relacionaron con la multiparidad, contrario a la literatura, que describe displasia y carcinoma in situ 5 veces más frecuente en múltipara que en primíparas, frecuencia que aumenta con el número de hijos hasta el punto de ser el doble en la múltipara que

en la primípara (24). En algunos estudios se cree que esta relación corresponde al efecto de factores hormonales asociados al embarazo o al traumatismo cervical del parto (22).

Las mujeres sin planificación familiar fueron las que con mayor frecuencia presentaron lesiones (de bajo grado 3,9%, alto grado 0,4%, cáncer invasor 0,1%, ASC-US 1,3%, ASC-H 0,1% y ASGUS 0,1%), seguido por aquellas que tenían ligadura de trompas (de bajo grado 2,7%, alto grado 0,1%, cáncer invasor 0,1%, ASC-US 0,7%, ASC-H 0,1% y ASGUS 0,1%), mientras que aquellas que planificaban con método hormonal ocuparon el tercer lugar (de bajo grado 0,6%, alto grado 0,1%, cáncer invasor 0,1%, ASC-US 0,3%, ASC-H 0,1% y ASGUS 0,1%). En la literatura se sugiere que el uso a largo plazo (5 o más años) de los anticonceptivos orales podía aumentar hasta 4 veces el riesgo de cáncer cervicouterino en las mujeres infectadas con VPH, aunque el riesgo tiende a desaparecer en los 5 años siguientes a la interrupción del consumo (22,25). Para otros autores, la frecuencia de citologías positivas en mujeres con tratamiento hormonal es inferior a la de mujeres sin este tratamiento ($p = 0,029$), mientras la frecuencia de lesiones precancerosas en mujeres con tratamiento hormonal también es inferior a la de mujeres sin este tratamiento ($p = 0,012$) (17). En nuestro trabajo las mujeres que no usan métodos anticonceptivos quizás descuidan sus controles ginecológicos, lo que hace que se expongan más a infección por VPH. Si revisamos los 320 casos de lesiones de bajo y alto grado, encontramos que el 3,8% ($n: 12$) ocurrieron en mujeres que usaron métodos de barrera, mientras que las que no planificaron presentaron el 47,8% ($n: 153$) de los casos y las que usaron otro método de planificación diferente a los de barrera presentaron el 48,4% ($n: 155$). Podemos inferir entonces, que la menor frecuencia de lesiones en usuarias de métodos de barrera, se deba a que tienen menos posibilidades de contacto con VPH.

Se encontró una mayor relación con lesiones pre-neoplásicas en pacientes con inicios tardíos de las relaciones sexuales (>35 años) con un 18%, sin embargo, son pocos los casos. Lo que se espera, es que las mujeres con sexarquia antes de los 20 años, tengan 2 a 3 veces mayor riesgo de cáncer cervicouterino (26), pero esta asociación no se encontró en el presente estudio. Bravo y cols (21), encontraron que el 34% de las mujeres con lesiones cervicovaginales habían iniciado la actividad sexual antes de los 16 años, el 57% entre los 16 y 19 años y el 9% a los 20 y más años. Por otro lado, se debe señalar que la mayoría de las usuarias de la IPS donde se realizó el estudio acuden como pacien-

tes particulares, independiente que si tengan o no seguridad social en salud, con la salvedad, que en nuestro país, la citología cervicouterina está incluida dentro de los planes obligatorios de salud.

CONCLUSIONES

En el estudio realizado hallamos una prevalencia de lesiones de bajo grado de 8,2% y de alto grado de 0,9%, observando una baja frecuencia de cáncer invasor (0,2%). Nuestros hallazgos muestran que la prevalencia de las lesiones cervicouterinas son inferiores a las reportadas por otros autores en nuestro país (30,6%), y en el rango de las informadas en la literatura latinoamericana y mundial (3,4-23%). La mayor frecuencia de lesiones de bajo y alto grado del cuello cervicouterino afectó a la población entre 16-64 años, y el cáncer invasor a las mujeres entre 35-64 años. La mayor prevalencia de lesiones de cuello cervicouterino afectó a las mujeres que no realizaban planificación familiar, mientras que las usuarias de métodos de barrera presentaron la prevalencia más baja (3,8%), sugiriendo su efecto protector. Se destaca la baja frecuencia de cáncer invasor, lo cual puede evidenciar que en la población se realiza una buena tamización, haciendo posible la detección de lesiones intraepiteliales, disminuyendo la morbimortalidad por cáncer cervicouterino.

AGRADECIMIENTOS: Los integrantes del grupo de investigación agradecen a los ejecutivos de Unicáncer Capítulo Tuluá, Colombia y a los dirigentes de la Unidad Central del Valle (UCEVA), Colombia, por sus desinteresados esfuerzos en brindar la colaboración necesaria para la realización del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Liga Colombiana Contra el Cáncer, 2009. Campaña de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino [Internet]. Disponible en: <http://www.ligacancercolombia.org/>. Acceso el 03 de diciembre de 2011.
2. Cendales R, Piñeros M, Wiesner C, Murillo R, Tovar S. Cobertura de la citología de cuello uterino y factores relacionados en Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2008;12:119-25.
3. Vesco K, Whitlock E, Eder M, Burda B, Senger C, Lutz K. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:698-705.
4. Kalliala I, Dyba T, Nieminen P. Mortality in a long-term follow-up after treatment of CIN. *Int J Cancer* 2010;126:224-31.
5. Donoso E, Cuello M, Villarroel del P L. Reducción de la mortalidad por cáncer cérvico uterino en Chile, 1990-2003. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:307-312.
6. González M, Murillo R, Osorio E, Gamboa O, Ardila J y Grupo de investigación de tamización en cáncer de cuello uterino. Prevalencia de anomalías citológicas e histológicas de cuello uterino en un grupo de mujeres en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2010;14:22-8.
7. Ries G, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer Statistics. [publicación periódica en línea] 2005 [citado 2011 Dic. 3]; [10 pantallas]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/,%20based%20on%20November%202007%20SEERdata%20submission,%20posted%20to%20the%20SEER%20web%20site,%202008. Acceso el 03 de noviembre de 2011.
8. Olazábal JC, Montero J, Pastor F, Alario MJ, García R, García JF. Diez años de citologías de cérvix uterino en un centro de salud. *Aten Primaria* 1997;20:293-8.
9. Valero F, Nebot MJ, Fenollosa B, Covira A, Rius J. Correlación entre el diagnóstico colposcópico y citohistológico en 285 casos de CIN. *Prog Obstet Ginecol* 1989;32:40-2. 29.
10. Gimeno A, Jiménez R, Camps del Bosque JR. Cáncer de cuello uterino en Extremadura. *Rev San Hig Pub* 1993;67:217-25.
11. Borrego JA, Santaella M, Márquez AJ, Martínez Cabral C, Arjona JE. Incidencia de patología cervical inflamatoria y preneoplásica en una consulta de ETS. *Prog Obstet Ginecol* 1988;31:635-9.
12. Rodríguez G, Rivero I, Milan J, Cappuccio P, Lowinger M, Mirazo I, et al. Prevalencia de lesiones preneoplásicas y condiloma de cuello uterino en una muestra de pacientes VIH positivas de Uruguay. *Rev Med Uruguay* 1996;12:135-8.
13. Coronel P. Estudio exploratorio de las lesiones premalignas en el reporte citológico del cuello uterino. *Rev Méd Universidad Veracruzana* 2003;3(1). Disponible en: http://www.uv.mx/rm/num_antiores/revmedica%20vol3_num1/vol3_num1/articulos/estudio_expl_lesiones_prem.html. Acceso el 16 de noviembre de 2011.
14. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Decanato de Medicina. Frecuencia de alteraciones citológicas de cuello útero y los factores de riesgo asociados en las pacientes que acuden al Ambulatorio Urbano tipo II "Dr. Agustín Zubillaga", Barquisimeto, Estado Lara, Enero-Mayo 2005. Disponible en: http://bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win/be_alex.exe.BM-UCLA. Acceso el 16 de junio de 2011.
15. Sánchez H, Ortiz E, Vásquez M, Avila L, Campoverde N. Prevalencia de alteraciones citológicas por Pap y factores de riesgo para cáncer de cuello uterino en mujeres de 35 a 64 años. *Oncología* 2005;15:153-7.
16. Kasamatsu E, Páez MI. Cáncer de cuello uterino y virus del papiloma humano en Paraguay. Perspectivas para la prevención primaria. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2006;4:58-63. Disponible en: <http://www.iics.una.py/n/pdf/revista/34.pdf>. Acceso el 16 de junio de 2011.
17. Schmolling Y, Barquín JJ, Zapata A, Merino R, Rodríguez B, León E. Anomalías citológicas de cérvix y lesiones precancerosas subsecuentes en un área sanitaria. *Aten Primaria* 2002;29:223-9.
18. Simsir A, Brooks S, Cochran L, Bourquin P, Ioffe OB.

- Cervicovaginal smear abnormalities in sexually active adolescents. Implications for management. *Acta Cytol* 2002;46:271-6.
19. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288:1749-57.
 20. Trimble C, Richards L, Wilgus-Wegweiser B, Plowden K, Rosenthal D, Klassen A. Effectiveness of screening for cervical cancer in an inpatient hospital setting. *Obstet Gynecol* 2004;103:310-6.
 21. Bravo M, Erazo J, Álvarez A, Casas M, Ortiz O y Álvarez J. Prevalencia de anomalías en la citología cervical en tres grupos poblacionales de mujeres de Popayán, Colombia 2003-2005. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2008;59:190-8.
 22. ACCP Recs 2007 Factsheet Spanish.pdf [Internet]. Hallado en: http://www.alliance-cxca.org/espanol/ACCP_recs_2007_factsheet_Spanish.pdf. Acceso el 03 de diciembre de 2011.
 23. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011;12:1023-31.
 24. Parsons L, Sommers SC. Cancer of the Cervix. In: *Gynecology*. Second edition. 1978:1300-1420. Parson L, Sommers SC (eds).
 25. Diestro M, Serrano F, Gómez N. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología* 2007;30:42-59.
 26. Márquez A, González J, Chávez F, Almirall A, Valdés R. Factores de Riesgo del Cáncer de Cérnix Uterino. *Ginecología*. [publicación periódica en línea] 2008. Ago [Citado 2011 Dic. 3]: [9 pantallas]. Hallado en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol34_2_08/gin07208.htm.
-

Casos Clínicos

Dissección aórtica tipo B y embarazo en un síndrome de Marfán: manejo y resultado

Jorge Hasbun H. ¹, Marcelo Llancaqueo V. ², Cristóbal Ramos G. ³, Carolina Urrejola N. ¹, Sergio Cerda SM. ¹, Constanza Norambuena N. ¹, Jaime Zamorano G. ²

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Unidad de Anestesiología. ² Departamento Cardiovascular. ³ Departamento de Radiología. Hospital Clínico Universidad de Chile.

RESUMEN

El síndrome de Marfán es una enfermedad autosómica dominante del tejido conectivo, multisistémica y pronósticamente determinada por las complicaciones cardiovasculares. Se presenta una paciente de 32 años, múltipara, con el diagnóstico conocido de cinco años, posterior a disección aórtica toraco-abdominal (Stanford B) y embarazo actual no planificado. Es manejada con betabloqueadores y las imágenes seriadas de aorta muestran disección estable en el segmento entre subclavia izquierda e íliaca derecha con 41,8 mm en su diámetro mayor, sin comprometer la irrigación de órganos abdominales. Ingresa a las semana 32 para evaluación multidisciplinaria y parto programado. El examen con resonancia nuclear magnética de columna lumbosacra evidenció ectasia dural marcada a nivel de raíz S2. La evaluación fetal demostró un crecimiento en percentil 20 con bienestar hemodinámico y ecocardiografía normal. Previa inducción de madurez pulmonar y con 34+3 semanas, se efectúa cesárea electiva bajo anestesia espinal continua, con nacimiento sin compresión del fondo uterino, esterilización tubaria y postoperatorio inmediato en Unidad Coronaria por 48 horas. La evolución materna es sin incidentes. El recién nacido presentó enterocolitis necrotizante con buena respuesta al tratamiento médico.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de Marfán, aneurisma aórtico, disección aórtica*

SUMMARY

Marfan syndrome is a multisystemic an autosomal-dominant disorder of connective tissue and cardiovascular complications determine its prognosis. We present a 32 year-old patient diagnosed five years previously after thoraco-abdominal aneurysm Stanford B, and a current unplanned pregnancy. She was treated with beta blockers and evaluated with serial images of the aorta showing a stable thoraco-abdominal aneurysm initiated at the left subclavian artery to the right iliac artery of 41.8 mm at maximum diameter. The patient was hospitalized at 32 weeks to be evaluated in a multidisciplinary team planned delivery. Nuclear Magnetic Resonance on maternal spine detected dural ectasia at S2 and fetal evaluation shows growing at 20 percentile, hemodynamical wellbeing and normal echocardiography. After corticosteroids at 34 +3 weeks a cesarean section with tubal sterilization is performed, with continuous spinal anesthesia, without uterus compression and immediate postoperative care at the Coronary Unit for 48 hours with satisfactory maternal evolution. The newborn presented a necrotizing enterocolitis at 7 days improving with medical therapy.

KEY WORDS: *Marfan syndrome, aortic aneurism, aortic dissection*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfán (SM) descrito por Marfán en 1896, es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo, multisistémica, con incidencia de 1/3000 a 1/20000 individuos (1,2).

Afecta al gen de la fibrillina-1 (cromosoma 15q-21), glicoproteína que participa en el ensamblaje de microfibrillas y tejido conectivo. Tiene herencia autosómica dominante, penetrancia casi completa y expresión variable. El 27% no tiene historia familiar y representan mutaciones de novo (3-5).

La mutación la presenta del 66 al 91% de los casos, pero también se han descubierto en el Beta-receptor 1 y 2 del Factor Transformador de Crecimiento (TGF-Beta) en cromosomas 3 y 9. La deficiencia de fibrillina-1 determina activación excesiva del TGF-Beta lo que contribuye al fenotipo múltiple observado en el SM. Su expresión clínica según edad puede ser: neonatal, infantil y clásico (adolescencia - adultez) (6).

El SM neonatal es esporádico y cursa con cardiomegalia e insuficiencia tricuspídea en ecocardiografía antenatal y posteriormente surgen alteraciones esqueléticas y cardiovasculares falleciendo por insuficiencia cardíaca (7,8). El SM infantil destaca por evolución progresiva de lesiones extracardíacas, aracnodactilia inicial, luego pié plano, talla alta, micrognatia, escoliosis y dilatación aórtica hasta en 42% (9).

El SM clásico, reconocible, se define por historia familiar y compromiso múltiple de órganos. Su diagnóstico se basa en la nosología de Ghent propuesta en 1996 y modificada el 2010 (10) (Tablas I y II).

La complicación cardiovascular más importante es la disección y/o ruptura de la pared aórtica (capa media) y que es determinante del pronóstico. Su incidencia es incierta porque en casos con evolución aguda letal antes de la hospitalización, la muerte o los síntomas iniciales son atribuidos a otra causa.

Estudios poblacionales sugieren incidencia de 2-3,5 casos/100.000 personas-año (11), con predominio masculino (65%) (12), se detectó un aumento de prevalencia en la población suiza masculina a 16 por 100.000 hombre-año (13). Tiene pronóstico grave, 40% de muerte inmediata que luego aumenta 1% cada hora; durante o después de cirugía fallecen 5 a 20% de los casos, pero la expectativa de vida ha mejorado a 70 años o más (14,16).

Su clasificación es anatómica según compromiso de la aorta ascendente (Stanford), o según sitio original del desgarro de la íntima (DeBakey) y es importante porque guía la decisión terapéutica, médica o quirúrgica (17).

Tabla I
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE MARFÁN. CRITERIOS SEGÚN NOSOLOGÍA GHENT 2010*

| | |
|---|--|
| En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfán | |
| 1. | Dilatación o disección de la raíz aórtica asociado a ectopia lentis |
| 2. | Dilatación o disección de la raíz aórtica asociado a mutación FBN-1** |
| 3. | Dilatación o disección raíz aórtica asociado a puntaje sistémico ≥ 7 puntos |
| 4. | Ectopia lentis asociado a mutación FBN-1 |
| En presencia de historia familiar de síndrome de Marfán | |
| 1. | Ectopia lentis asociada a historia familiar síndrome de Marfán |
| 2. | Puntaje sistémico ≥ 7 puntos asociado a historia familiar síndrome de Marfán |
| 3. | Dilatación de raíz aórtica o disección aórtica asociado a historia familiar síndrome de Marfán |

* J Med Genet 2010;47:476-85. ** Gen fibrilina 1.

Tabla II
PUNTAJE SISTÉMICO DE SÍNDROME DE MARFÁN DE ACUERDO A NOSOLOGÍA GHENT 2010*

| Signo | Puntaje |
|---|---------|
| Signo del pulgar | 1 |
| Signo de la muñeca | 1 |
| Signo del pulgar y muñeca | 3 |
| Pié plano | 1 |
| Deformación del retropié | 2 |
| Neumotórax | 2 |
| Ectasia dural | 2 |
| Protrusión del acetábulo | 2 |
| Disminución de la razón segmento superior/segmento inferior asociado a aumento de la razón brazo/talla y a escoliosis leve-moderada | 1 |
| Escoliosis o cifosis toracolumbar | 1 |
| Extensión disminuida del codo | 1 |
| Características faciales (3 de 5) | 1 |
| Dolicocefalia | |
| Enoftalmos | |
| Fisura palpebral oblicua | |
| Hipoplasia malar | |
| Retrognatia | |
| Estrías | 1 |
| Miopía >3 dioptrías | 1 |

* J Med Genet 2010;47:476-85.

Una manifestación mayor del SM es la ectasia dural a nivel espinal que es asintomática en el 90% de los casos (18) y que genera dificultades técnicas en anestesia neuro-axial por difusión errática del anestésico (19,20).

El SM determina prematuridad de 15% (rotura de membranas e insuficiencia cervical) y mortalidad perinatal de 7% (21,22). El embarazo es un riesgo para el SM ya que el 4,4% de los casos controlados pueden desarrollar disección aórtica (23); si hay enfermedad aórtica preexistente la incidencia (disección o rotura) es 50% en el tercer trimestre y 33% en el puerperio.

La acción aditiva del aumento de volemia, frecuencia y gasto cardíacos, tensiona la pared y modifica su ultraestructura favoreciendo el desgarro de la íntima, progresivamente en la primera mitad y más agudamente en el período periparto, coincidiendo con la frecuencia mayor de disección y rotura descritos en este período (23). El embarazo determina progresión en la dilatación de la raíz aórtica y riesgo de complicaciones cardiovasculares graves (10%) con diámetros mayores a 4 cm. Se recomienda actualmente cirugía electiva preconcepcional con más de 4,7 cm (17).

El objetivo de esta comunicación es presentar el manejo y tratamiento de una embarazada con SM que presentó una disección aórtica tipo B.

Caso clínico

Paciente de 32 años, múltipara de dos partos vaginales con niños sanos. Tiene antecedente de padre fallecido a los 47 años, sin estudio, con dolor precordial súbito, considerado infarto miocárdico.

En 2005 presenta dolor torácico agudo cuyo estudio demostró un SM con disección de aorta descendente (Stanford B), tratada a permanencia con propanolol 40 mg cada 8 horas, vía oral, restricción de esfuerzos y evaluación periódica. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) demostró disección aórtica entre subclavia izquierda e íliaca derecha, diámetro máximo de 4,18 cm, sin compromiso de perfusión (renal, intestinal), y hallazgos estables en exámenes seriados (Figura 1).

Ecocardiogramas transtorácicos demostraron raíz y arco aórticos normales, con imagen de disección y "flap" de aorta descendente, con cavidades y fracción de eyección normales.

Inicia un embarazo inesperado que evoluciona sin otras patologías, con diámetro aórtico sin cambios, manteniéndose terapia con bloqueador beta y restricción de actividades. Ingresa al Hospital Clínico en semana 32 para manejo y parto programado.

El análisis multidisciplinario consideró todos los aspectos del cuidado médico, apoyo psicológico,

una eventual emergencia crítica, evaluación continua hasta semana 34 dada la localización y diámetro estable de la disección e interrupción de la gestación.

La RNM de columna lumbosacra evidenció ectasia dural marcada a nivel de raíz S-2 (Figura 2-3) que se consideró en la estrategia de anestesia espinal del parto (técnica iso e hiperbárica).

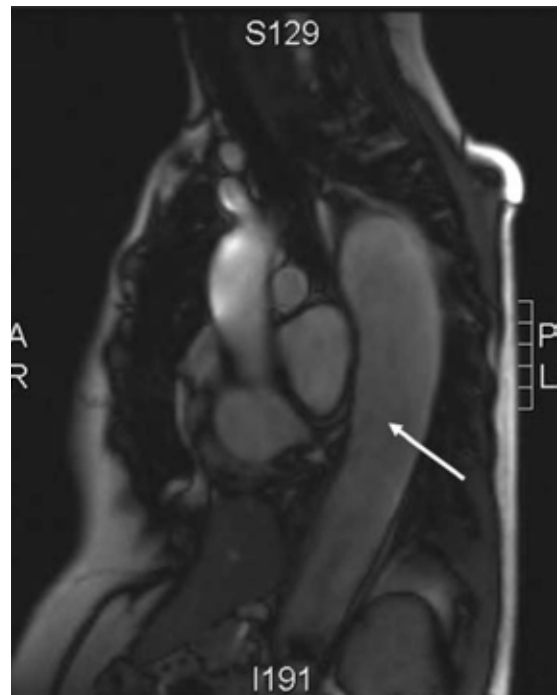


Figura 1. Resonancia nuclear magnética de aorta. Se observa disección aórtica tóraco-abdominal (flecha).

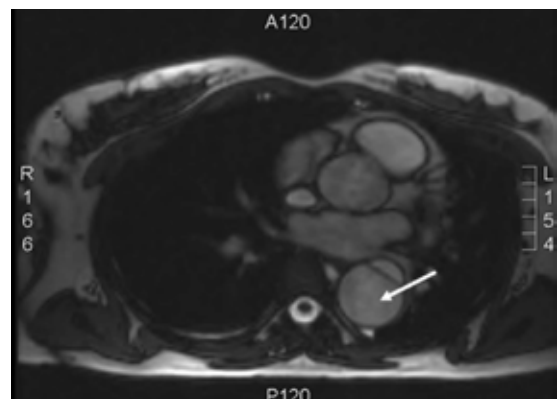


Figura 2. Resonancia nuclear magnética de aorta. Se observa disección aórtica a nivel torácico con lumen falso (flecha).



Figura 3. Resonancia nuclear magnética de columna. Se observa ectasia dural a nivel de S2-S3 indicada por flecha.

La evaluación fetal demostró bienestar, con crecimiento en percentil 20 y ecocardiografía normal. Se indujo maduración pulmonar con betametasona 12 mg IM cada 24 horas por dos dosis. Se efectuó cesárea electiva (laparotomía de Pfannenstiel), con extracción fetal sin compresión del fondo uterino, esterilización tubaria y postoperatorio inmediato en Unidad Coronaria por 48 horas. Se obtuvo neonato femenino, 2020 gramos, Apgar 7-9, sin estigmas de SM. La evolución materna fue sin incidentes y el neonato presentó enterocolitis necrotizante moderada de evolución favorable.

DISCUSIÓN

La aorta torácica (At) tiene en su trayecto 4 componentes: raíz aórtica (incluye velos valvulares), aorta ascendente, arco aórtico y aorta descendente, en los cuáles puede ocurrir la disección, y según su localización el pronóstico y el tratamiento son diferentes. En la clasificación de Stanford, las disecciones Tipo A comprometen la aorta ascendente, independiente del punto de origen y habitualmente tienen tratamiento quirúrgico (17,24). En el Tipo B se incluyen aquellas que no comprometen la aorta ascendente, habitualmente tienen tratamiento médico y corresponde al caso presentado (25,26).

Las enfermedades de la At son habitualmente asintomáticas y se detectan ante la complicación catastrófica, pero existen factores de riesgo para disección a considerar en el diagnóstico si están presentes (17) (Tabla III).

Tienen expresión clínica amplia, desde asintomática (6%), escasos signos físicos, requiriendo presunción o sospecha, hasta presentación abierta con dolor torácico súbito e intenso por disección aguda, pudiendo migrar y aliviarse. Su ubicación sugiere el sitio inicial de ruptura y puede cambiar según su extensión por el compromiso de otras arterias. En el Tipo A, el dolor torácico anterior es más frecuente, pero si la disección desciende puede ser abdominal o posterior. En el Tipo B es más frecuente el dolor dorso-lumbar pudiendo irradiarse a abdomen y extremidades inferiores por isquemia secundaria.

La obstrucción por la disección, secundaria al "flap", o a trombosis postobstructiva, o a embolismo de las ramas arteriales desde el verdadero o del falso lumen, provoca déficit de perfusión de las ramas de At y síntomas originados en la isquemia de órganos terminales.

Tabla III FACTORES DE RIESGO PARA DISECCIÓN AÓRTICA*

- a) Factores tensionantes de la pared aórtica
 - Hipertensión
 - Cocaína
 - Trauma
 - Valsalva
 - Coartación
- b) Anormalidades capa media por predisposición genética
 - Marfán
 - Ehlers-Danlos
 - Aorta bicúspide
 - Loeys-Dietz
 - Antecedente familiar de aneurisma aórtico
- c) Anormalidades capa media por vasculitis inflamatoria
 - Enfermedad de Takayasu
 - Enfermedad de Bechcet
 - Arteritis de células gigantes
- d) Otros
 - Embarazo
 - Inmunosupresión
 - Extensión de infecciones

* Circulation 2010;121:e266-369.

El déficit de pulso ocurre en 31% de los casos (28) y en disecciones Tipo A son frecuentes shock, daño neurológico, taponamiento cardíaco y mortalidad de 41% (24).

Las complicaciones cardíacas resultan por disrupción de la anatomía normal por la disección: regurgitación aórtica, isquemia e infarto miocárdico (7%), insuficiencia cardíaca (6%), shock cardiogénico, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco (8-10%) y síncope (13%) (17).

El tratamiento farmacológico consensuado de la disección Tipo B es con antagonistas del receptor beta adrenérgico que reducen la frecuencia cardíaca (menor a 60 latidos por minuto) y la presión arterial (sistólica de 100 a 120 mm Hg), disminuyendo la tensión hemodinámica sobre la pared aórtica y previniendo cambios patológicos (29-31). Cuando hay contraindicación, intolerancia o regurgitación hay que considerar alternativas. Se ha descrito mejor efecto protector con inhibidores de la enzima convertidora del angiotensinógeno y con bloqueadores del receptor de angiotensina II, pero ambos están contraindicados durante la gestación.

El caso presentado corresponde a una disección Tipo B conocida, de evolución crónica, expuesta a complicarse por el embarazo, pero con el tratamiento médico la presión arterial permaneció estable, no hubo cambios en el diámetro de la disección ni síntomas premonitorios de complicación. El parto en semana 34 fue determinado por la situación de máxima adaptación hemodinámica a esa edad y con mayor riesgo inmediato, manejo que tuvo resultados materno y perinatal satisfactorios.

El tratamiento quirúrgico está indicado en casos con aumento de la dilatación aneurismática, ruptura inminente, síndrome de hipoperfusión por oclusión de ramas y dolor agudo refractario (27,32).

La única comunicación de SM y embarazo en nuestro medio fue una paciente con disección aguda Tipo A en semana 37 que requirió cesárea de urgencia y cardiocirugía (protésis en aorta ascendente, plastía mitral) que también obtuvo un resultado perinatal exitoso (33).

CONCLUSIÓN

En pacientes portadoras de síndrome de Marfan es muy importante el consejo preconcepcional sobre riesgo de disección y riesgo hereditario, el tratamiento médico multidisciplinario, con uso efectivo de hipotensores, evaluación con imagenología y parto en centro con cirugía cardíaca disminuirá importantemente el riesgo materno-perinatal.

REFERENCIAS

1. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979;300:772-777.
2. Benacerraf B. Syndromes Featuring Soft Tissue Anomalies. In: Benacerraf B (ed). *Ultrasound of Fetal Syndromes*. Churchill Livingstone. New York. EEUU. 1998. pp 220-39.
3. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, *et al*. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-9.
4. Neptune ER, Frischmeter PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, *et al*. Dysregulation of TGF β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-11.
5. Mizuguchi T, Colod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, *et al*. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004;36:855-60.
6. Oliva P, Moreno R, Toledo MI, Montecinos A, Molina J. Síndrome de Marfan. *Rev Med Chile* 2006;134:1455-64.
7. Ng DK, Chau KW, Black C, Thomas TM, Mak KL, Boxer M. Neonatal Marfan syndrome: a case report. *J Paediatr Child Health* 1999;35:321-3.
8. Amaral FT, Carvalho SR, Granzotti JA, Vieira LH, Pina Neto JM, Nunes MA. Neonatal heart failure and Marfan Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 1996;67:355-7.
9. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan's syndrome. *Arch Dis Child* 1997;76:41-6.
10. Loeys B, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, *et al*. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-85.
11. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Spittell PC, Rowland CM, Ilstrup DM, *et al*. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc* 2004;79:176-80.
12. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, *et al*. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insight into an old disease. *JAMA* 2000;287:897-903.
13. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekblom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14000 cases from 1987-2002. *Circulation* 2006;114:2611-8.
14. Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJS, Kittle CF. Aortic dissections and dissecting aneurysm. *Am J Cardiol* 1972;30:263-73.
15. Masuda Y, Yamada Z, Morooka N, Watanabe S, Inagaki Y. Prognosis of patients with medically treated aortic dissection. *Circulation* 1991;84:117-13.
16. Crawford ES, Kirklin JW, Naftel DC, Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ. Surgery for acute dissection of as-

- ending aorta ¿Should the arch be included? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;104:46-59.
17. Hiratzka L, Bakris G, Beckman JA, Besrin R, Carr V, Casey D, *et al.* 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation* 2010;121:e266-369.
 18. Houston L, Tuuli M, Macones G. Marfan syndrome and aortic dissection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:956-60.
 19. Lacassie H, Millar S, Poblete A, Leithe LG, Muir HA, Montaña R. Dural ectasia: a likely cause of inadequate spinal anaesthesia in two parturients with Marfan's syndrome. *Br J Anaesthesia* 2005;94:500-4.
 20. Altman A, Uliel L, Caspi L. Dural ectasia as presenting symptom of Marfan syndrome. *IMAJ* 2008;10:194-5.
 21. Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, Groenink M, van der Post JA, Voors AA, *et al.* Obstetric complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006;110:53-9.
 22. Goland S, Barakat M, Khatri N, Elkayam U. Pregnancy in Marfan syndrome: maternal and fetal risk and recommendations for patient assessment and management. *Cardiol Rev* 2009;17:253-62.
 23. Racini L, Digne F, Boumendil A, Muti C, Detaint D, Boileau C, *et al.* Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2009;136:156-61.
 24. Bossone E, Rampoldi V, Nienaber CA, Trimarchi S, Ballotta A, Cooper JV, *et al.* Usefulness of pulse deficit to predict in-hospital complications and mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Am J Cardiol* 2002;89:851-5.
 25. Estrera A, Miller C, Safi H, Goodrick J, Keyhani A, Porat E, *et al.* Outcomes of medical management of acute Type B aortic dissection. *Circulation* 2006; 114 (1:suppl):1384-9.
 26. Suzuki T, Mehta M, Ince H, Nagai R, Sakomura Y, Weber F, *et al.* Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II 312-7.
 27. Trimarchi S, Nienaber C, Rampoldi V, Myrmet T, Suzuki T, Bossone E, *et al.* Role and results of surgery in acute type B aortic dissection. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2006;114:Suppl 1: I 357-64.
 28. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 2002;287:2262-72.
 29. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz H. Angiotensin II blockade and aortic - root dilation in Marfan's syndrome. *N Eng J Med* 2008;358: 2787-95.
 30. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pieritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N England J Med* 1994;330:1335-41.
 31. Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM, Bradley TJ, Colan SD, Devereux RB, *et al.* Rational and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 2007;154:624-31.
 32. Stout C, Scott E, Stokes G, Panneton J. Successful repair of a ruptured Stanford type B aortic dissection during pregnancy. *J Vasc Surg* 2010;51:990-2.
 33. Espinoza C, Selman R, Pauchard F, Rivera J, Iturra S, Montecinos F, Eliash H, Undurraga F. Disección aórtica y síndrome de Marfan en el embarazo: A propósito de un caso clínico. *Rev Méd Chile* 2009;137:98-100.
-

Casos Clínicos

Mioepitelioma de vagina: neoplasia poco frecuente en esta localización, reporte de un caso

Alfredo Romero R. ¹, Mario Melo U. ², Paula Barajas S. ³, Juvenal Baena A. ⁴, Luz Mery Vargas L. ⁴

¹ Grupo de Patología del Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia, ² Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ³ Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia, ⁴ Estudios Anatomopatológicos Ltda, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: Los mioepiteliomas, son tumores poco frecuentes originados a partir de la proliferación de células mioepiteliales. La mayor parte localizados en las extremidades inferiores y en glándulas salivales. Existen ocasionales informes previos de MEP que involucren la vagina. **Objetivo:** Describir un caso de mioepitelioma localizado en vagina. **Caso clínico:** Embarazada de 29 años edad, quien presenta una masa vaginal de un año de evolución, localizada en el himen. El examen histopatológico muestra una lesión compuesta por células fusiformes con positividad inmunohistoquímica para vimentina, citoqueratinas (CK) AE1/AE3, S100, CD10, receptores de estrógenos y progesterona, Bcl2 y calponina y negatividad para desmina, actina muscular específica, actina de músculo liso y p63. Con los anteriores hallazgos se interpreta la lesión como un mioepitelioma primario vaginal. **Conclusión:** Los mioepiteliomas son tumores que requieren para su diagnóstico, análisis con técnicas de inmunohistoquímica o ultraestructurales que permitan diferenciarlos de otros tumores.

PALABRAS CLAVE: *Vagina, vulva, mioepitelioma, Inmunohistoquímica*

SUMMARY

Background: The myoepitheliomas are rare tumors arising from the proliferation of myoepithelial cells. Most tumors are located in the lower extremity and salivary glands. There have been only occasional myoepithelial neoplasms previously reported involving the vagina. **Objective:** Describe a case of myoepithelioma located in the vagina of a pregnant woman. **Case report:** A 29 years old pregnant female, who about 1 year prior has a vaginal mass, located in the hymen. At histopathological examination shows a mass composed of spindle cells with positivity immunohistochemical studies for vimentin, cytokeratin AE1/AE3, S100, CD10 and calponin and negative for desmin, actin-muscle specific (HHF35), smooth muscle actin and p63. With these findings it was established the diagnosis of myoepithelioma in the vagina. **Conclusion:** Myoepitheliomas are tumors requiring for diagnostic of immunohistochemistry or ultrastructural techniques that allow its differentiation from other tumors.

KEY WORDS: *Vagina, vulva, myoepithelioma, immunohistochemistry*

INTRODUCCIÓN

Los mioepiteliomas (MEP), término introducido por Sheldon en 1943 (1), son tumores poco frecuentes, derivados de la proliferación de células mioepiteliales, que muestran un patrón de crecimiento reticular predominante, con cordones de células epitelioides, ovals o fusiformes inmersas en un estroma con proporciones variables de colágeno y material condromixoide sin diferenciación ductal obvia (2). La mayoría son tumores benignos, pero algunos se pueden comportar de manera maligna.

El MEP suele encontrarse en adultos, con amplios límites de edad (3). En la serie de casos más grande publicada hasta la fecha, en 101 casos del Brigham and Women's Hospital (4), la edad de los pacientes osciló entre 3 y 83 años con una mediana de 38 años y con una incidencia similar en varones y mujeres. La mayor parte de los tumores se encuentran localizados en las extremidades inferiores o la cintura pelviana, sobre todo en el muslo y la región inguinal, así como en glándulas salivares. Sólo hay ocasionales informes previos de neoplasias puras mioepiteliales que involucren la vagina (5-9), convirtiéndola en una localización extremadamente rara.

Este es un tumor con clínica y radiología inespecíficas y que requiere para su diagnóstico análisis con técnicas de inmunohistoquímicas o ultraestructurales que permitan diferenciarlo de otros tumores mesenquimales tanto benignos como malignos.

El objetivo de esta comunicación es describir un caso de mioepitelioma vaginal durante el embarazo.

Caso clínico

Mujer de 29 años edad, con 29 semanas de gestación, que presenta una masa vaginal de un año de evolución, localizada en la horquilla himeanal, que aumentó de tamaño en el embarazo. En el examen histopatológico se recibe una masa gris amarillenta de 3,5 x 3,0 x 2,5 centímetros, de superficie sólida, blanquecina y homogénea. El estudio microscópico muestra una lesión tumoral, bien delimitada, no encapsulada, compuesta por células fusiformes, con escaso citoplasma, algunas vacuoladas, las cuales se disponen en fascículos entrecruzados, acompañados de tejido colágeno denso. No se encontró incremento de la actividad mitótica, atipia nuclear ni necrosis (Figura 1). Los estudios de inmunohistoquímica mostraron positividad de las células neoplásicas para vimentina, citoqueratinas (CK) AE1/AE3, S100, CD10, calponina, receptores de estrógenos, receptores de progestágenos y Bcl2, y negatividad para desmina, HHF35, actina

de músculo liso y p63. El Ki67 fue <1% (Figura 2).

Con los anteriores hallazgos se interpreta la lesión como un mioepitelioma primario vaginal. Los detalles de los marcadores de inmunohistoquímica se encuentran resumidos en la Tabla I.

DISCUSIÓN

Las lesiones neoplásicas primarias de la vagina son raras, mientras que las secundarias o metastásicas se presentan en el doble de los casos. De esta forma solamente el 2% de los tumores malignos de origen ginecológico se originan en la vagina (10). Aun así la gran variedad de lesiones mesenquimales que pueden comprometer la región vulvovaginal pueden generar dificultades para el diagnóstico por parte de los dermatólogos, ginecólogos y patólogos, no solo debido a su relativa rareza, sino también a la superposición de sus características morfológicas. Algunas de estas lesiones son relativamente específicas o características de la región vulvovaginal, mientras que otras pueden ocurrir en cualquier sitio, sin predilección por esta zona, de tal forma que cualquier lesión mesenquimal puede potencialmente ocurrir en esta localización.

Las lesiones mesenquimales características de este sitio anatómico son el Angiomixoma Agresivo o profundo, el Angiomioblastoma vaginal y tumores de músculo liso, lo que hace que los patólogos centren su atención en estas patologías y omitan considerar el MEP dentro de los diagnósticos diferenciales (10).

En 2002, el MEP fue incluido en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores de tejidos blandos (11). Su histogénesis es desconocida ya que las células mioepiteliales normalmente no se encuentran en los tejidos blandos.

Según la serie de Brigham and Women's Hospital (4), los MEP presentan un tamaño que oscila entre algo menos de 1 cm y 20 cm, media 4,7 cm, siendo significativamente más pequeños los tumores con histología benigna que los que mostraban una histología maligna (3,8 cm vs. 5,9 cm). La mayoría están bien delimitados y al corte muestran un color blanco-amarillento a bronceado y un aspecto brillante, mixoide o gelatinoso. Solo en raras ocasiones se observa necrosis importante (12).

La histología del MEP abarca un aspecto morfológico similar al que se observa en su contrapartida de las glándulas salivales. Debido a la plasticidad de las células mioepiteliales, los MEP presentan una amplia gama de características citológicas y patrones de crecimiento con tipos celulares que pueden ser epitelioides, fusiformes, claras o plasmocitoides. Los MEP muestran un patrón de creci-

miento reticular predominante y en algunos casos, las células se disponen en nidos o sábanas, pero es frecuente encontrar patrones arquitecturales combinados. Presentan una cantidad variable de estroma que puede ser hialinizado, mixoide, o exhibir metaplasia cartilaginosa u ósea (13-15).

Los MEP tienen un inmunofenotipo característico de coexpresión de marcadores epiteliales, en el 77% de los casos para CK AE1/AE3 y 63% para EMA, y proteína S100 (3). En cuanto a los marcadores musculares, la mayoría de los casos son positivos para la calponina, pero solo el 35% de los casos lo son para actina y el 15% para desmina. El p63 solo es positivo en el 25% de los casos (4). Adicionalmente,

se describe positividad para CD10, Bcl2, receptores de estrógenos y progesterona (11).

Los MEP se comportan de manera benigna en casi todos los casos. Sin embargo, una minoría puede ser recurrente a nivel local, o generar metástasis. Actualmente, no existen características morfológicas fiables que permitan realizar una verdadera predicción de pronóstico, además de aquellas lesiones que muestran francas características histológicas de malignidad (11). Sin describirse aun el comportamiento de estas lesiones durante el embarazo, como en el presente caso. Hasta el momento en el seguimiento de nuestra paciente (1 año) no se han presentado recidivas.

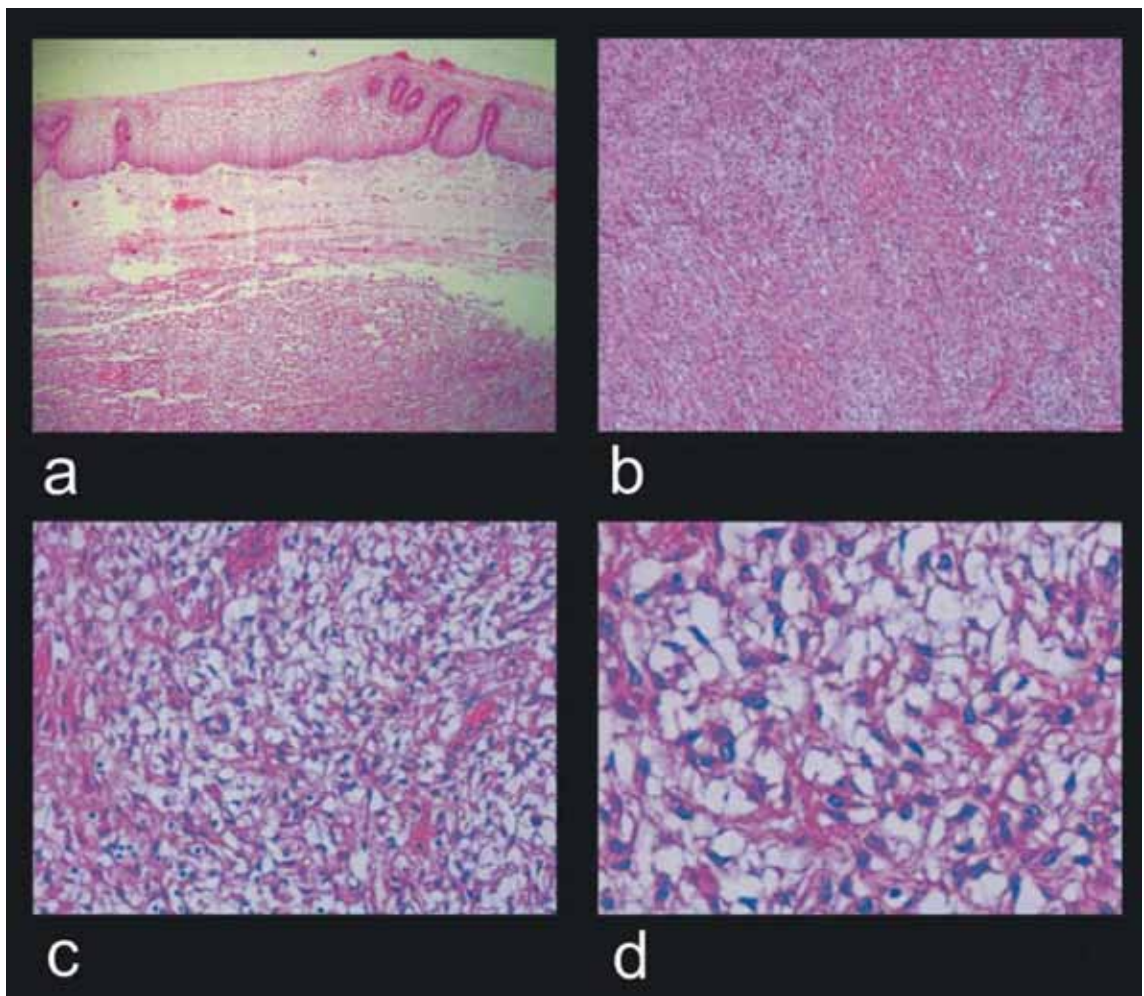


Figura 1. (a) Obsérvese un tumor subepitelial de patrón fusocelular (b) con células vacuoladas (c) con ligera atipia nuclear (d) sin mitosis.

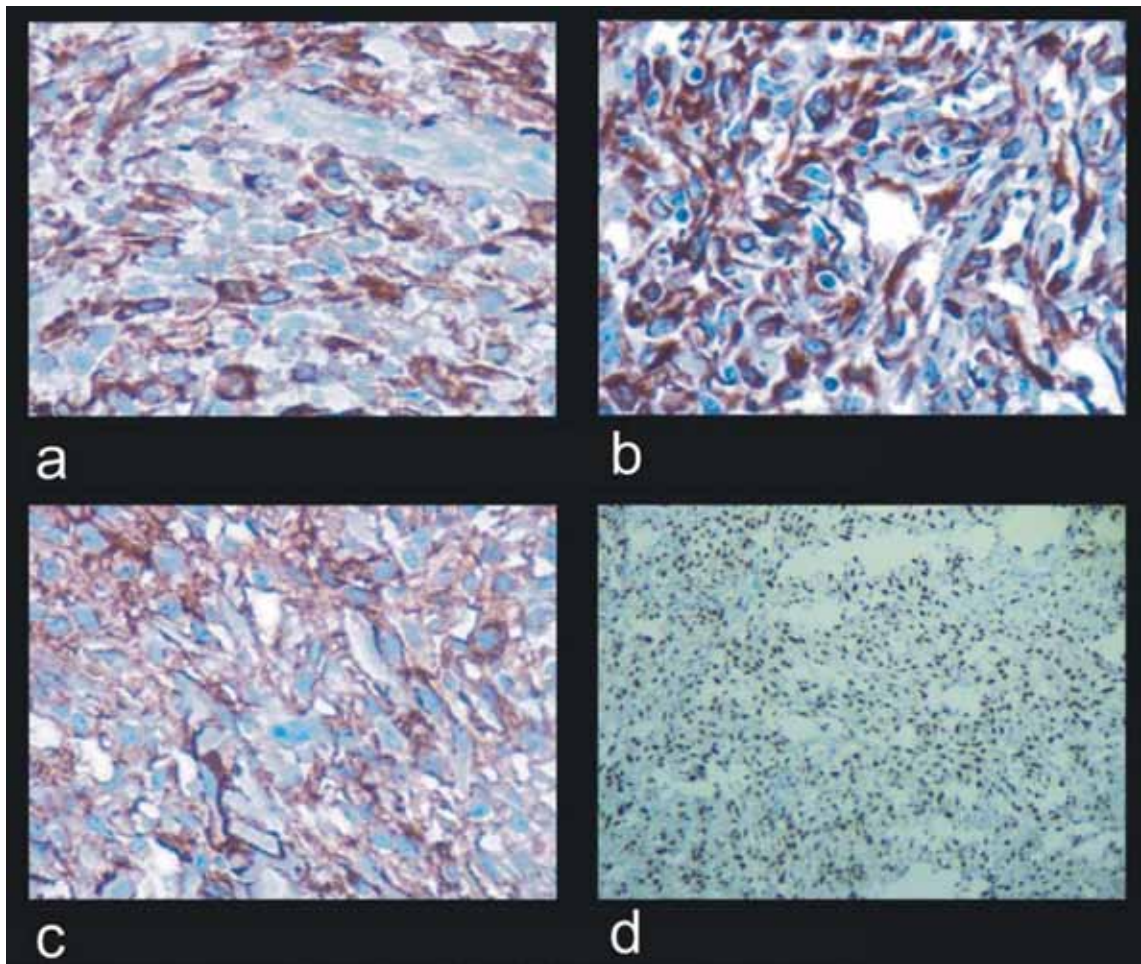


Figura 2. Se identifica reactividad para citoqueratinas (a) con coexpresión de vimentina (b). El CD10 (c) y los progesteragenos (d) son positivos.

Tabla I
RESULTADO DEL ESTUDIO INMUNOHISTOLÓGICO

| Anticuerpo Primario | Laboratorio | Clon | Dilución |
|---------------------|-------------|---------|----------|
| AE1/AE3 | Dako | AE1/AE3 | 1:50 |
| S100 | Neomarkers | AC4.9 | 1:100 |
| Vimentina | Dako | V9 | 1:25 |
| Calponina | Novocastra | 26A11 | 1:50 |
| CD10 | Dako | 56C6 | 1:100 |
| Estrógenos | Dako | 1D5 | 1:50 |
| Progesterágenos | Dako | PgR 636 | 1:50 |
| Bcl-2 | Dako | 124 | 1:20 |
| Desmina | Dako | D33 | 1:50 |
| Actina Musculo Esp. | Dako | HHF35 | 1:50 |
| AML | Dako | ZMSA-5 | 1:50 |
| p63 | Dako | 4A4 | 1:50 |
| Ki67 | Dako | MIB1 | 1:50 |

CONCLUSIÓN

Se describe el caso de una paciente con una masa vaginal de un año de evolución y que incrementó su tamaño en el embarazo. Se realizó el diagnóstico de mioepitelioma vaginal primario, lesión mesenquimal, con una localización poco frecuente, lo anterior exhorta a los patólogos a considerar este diagnóstico entre una amplia gama de entidades.

REFERENCIAS

1. Sheldon WH. So-called mixed tumors of salivary glands. *Arch Pathol* 1943;35:1-20.
2. Batsakis JG, EL-Naggar AK, Luna MA. Epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:540-2.
3. Kuhnen C, Herter P, Kasprzyński A, Vogt M, Jaworska M, Johnen G. Myoepithelioma of soft tissue – case report: with clinic pathologic, ultrastructural, and cytogenetic findings. *Pathologie* 2005;26:331-7.
4. Hornick JL, Fletcher CDM. Myoepithelial tumors of soft tissue: a clinic pathologic and immunohistochemical study of 101 cases with evaluation of prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1183-96.
5. Hinze P, Feyler S, Berndt J, Knolle J, Katenkamp D. Malignant myoepithelioma of the vulva resembling a rhabdoid tumor. *Histopathology* 1999;35:50-4.
6. Fukunaga M. Myoepithelioma of the vulva. *APMIS* 2003;111:416-20.
7. Noronha V, Cooper DL, Higgins SA, Murren JR, Kluger HM. Metastatic myoepithelial carcinoma of the vulva treated with carboplatin and paclitaxel. *Lancet Oncol* 2006;7:270-1.
8. Meenakshi M, McCluggage G. Myoepithelial neoplasms involving the vulva and vagina: report of 4 cases. *Human Pathology* 2009;40:1747-53.
9. Mentzel T. Myoepithelial neoplasms of skin and soft tissues. *Pathologie* 2005;26:322-30.
10. Chmidt WA. Pathology of the vagina: En: Haines & Taylor, Obstetrical and Gynecological Pathology. Fox H & Wells M (ed). Vol 1. Churchill Livingstone. Fourth Edition. 1995;176-80.
11. Kilpatrick SE, Limon J. Mixed tumour/myoepithelioma/parachordoma. En: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (ed). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press 2002;198-9.
12. Gleason BC, Hornick JL. Myoepithelial tumours of skin and soft tissue: an update. *Diagn Histopathol* 2008;14:552-62.
13. Dardick I. Myoepithelioma: definitions and diagnostic criteria. *Ultrastruct Pathol* 1995;19:335-45.
14. Oliva E, González L, Dionigi A, Young RH. Mixed tumors of the vagina: an immunohistochemical study of 13 cases with emphasis on the cell of origin and potential aid in differential diagnosis. *Mod Pathol* 2004;17:1243-50.
15. González MB, Díaz C, Martínez MC, Lopez-Anglada JE. Miofibroblastoma cérvico-vaginal superficial. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol* 2005;38: 183-7.

Documentos

Insuficiencia ovárica prematura: una revisión

Karina Juárez R. PhD ^{1a}, Ricardo Lara A. PhD ^{1b}, José García O. PhD ^{1c}

¹ División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS, Guadalajara. Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara; Guadalajara, Jalisco, México.

^a Bióloga. ^b Químico Fármaco-Biólogo. ^c Médico.

RESUMEN

La insuficiencia ovárica prematura se caracteriza por amenorrea primaria o secundaria, hipoestrogenismo y niveles elevados de FSH (hormona folículo estimulante), que afecta a 1 de cada 100 mujeres menores de 40 años. Su etiología es multifactorial. Sólo en algunas pacientes se puede establecer una causa en particular, entre ellas: metabólicas, ambientales, autoinmunes, genéticas y iatrogénicas; siendo idiopáticos alrededor del 90% de los casos. Dentro de las causas genéticas se pueden considerar las alteraciones del cromosoma X y mutaciones en genes candidatos que regulan el desarrollo folicular. El tratamiento debe ser multidisciplinario, enfocado particularmente a la terapia de reemplazo hormonal y prevención de complicaciones. El asesoramiento genético es importante para que se tomen decisiones oportunas, sobre todo en aquellas pacientes que aún tienen la posibilidad de lograr un embarazo.

PALABRAS CLAVE: *Insuficiencia ovárica prematura, genes candidatos, amenorrea*

SUMMARY

Premature ovarian insufficiency is characterized by primary or secondary amenorrhea, hypoestrogenism and elevated levels of FSH (follicle stimulating hormone), which affects 1 in 100 women under 40 years. Its etiology is multifactorial, however, only in some patients can be set a particular cause, including: metabolic, environmental, autoimmune, genetic and iatrogenic, being idiopathic more than 90% of the cases. Some of the genetic causes that can be seen are the X chromosome alterations and mutations in candidate genes that regulate follicular development. Treatment should be multidisciplinary, focusing particularly on hormone replacement therapy and prevention of complications of early menopause. Genetic counseling is important for to make timely decisions, particularly in those patients who still have a chance to get a pregnancy.

KEY WORDS: *Premature ovarian insufficiency, candidate genes, amenorrhea*

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) también conocida como falla ovárica prematura o menopausia prematura, se define como el cese de la

ovulación y las funciones ováricas endocrinas en mujeres menores de 40 años. El término fue propuesto por primera vez en 1942 por Fuller Albright, quién es considerado el padre de la endocrinología (1,2).

Es una condición que se estima afecta a 1 de cada 100 mujeres menores de 40 años (1%), a 1 de cada 1.000 que están por debajo de los 30 años (0,1%) y a 1 de cada 10.000 mujeres con menos de 20 años de edad (0,01%) (3,4). Sin embargo, se ha descrito que de acuerdo al origen étnico los índices pueden cambiar: 1,4% para mujeres afro-americanas e hispanas, 1,0% para caucásicas, 0,5% para chinas y 0,1% para mujeres japonesas (5).

Por otra parte, se estima que para mujeres con amenorrea primaria (ausencia de la primera menarca), su prevalencia es de 10-28% y para mujeres con amenorrea secundaria (alteración en el patrón menstrual) es de 4-18% (6,7,8).

El objetivo de esta revisión es proporcionar un panorama general y actual de la IOP, que permita una mejor comprensión y manejo adecuado en la práctica clínica.

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista clínico, la IOP puede dividirse en formas esporádicas (la gran mayoría de los casos) y formas familiares, donde el riesgo de recurrencia ha sido estimado hasta en un 33%, lo que confirma que la IOP es un padecimiento hereditario (9,10). En relación a los casos esporádicos, se ha reportado que alrededor del 50% de las pacientes podrían recuperar la función ovárica aún después del diagnóstico, lo que ha generado embarazos no esperados en un 5-15% (11,12).

De acuerdo con la presencia o ausencia de folículos en el ovario, la IOP puede ser clasificada en dos grupos distintos histopatológicos: afolicular y folicular. En la forma afolicular, existe una depleción total de folículos ováricos y por lo tanto una pérdida permanente de la función ovárica; en cambio en la forma folicular, es posible encontrar folículos en el ovario, aunque pueden ocurrir procesos patológicos que impidan su función normal; sin embargo, en esta última condición, existe la posibilidad de regresar a una función ovárica, ya sea de forma espontánea o inducida (13,14).

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de las mujeres, la edad de la primera menarca y ciclos menstruales son normales (15); sin embargo, la presencia de amenorrea primaria o secundaria, podrían dar la pauta para iniciar el diagnóstico de IOP (7,16). Estudios epidemiológicos han demostrado que la edad promedio en la que se diagnostica la IOP es de 33,5 ±

4,8 años, con una edad media de inicio de los síntomas de 25 años (17).

Actualmente no existen criterios diagnósticos unificados para IOP, aunque la mayoría de los clínicos consideran que este padecimiento se presenta si existe amenorrea por 3 meses o más, cuando los niveles de FSH estén por arriba de 40 mIU/ml y si los niveles de estradiol son menores de 50 pg/ml, valores que deben de ser medidos en al menos dos ocasiones en meses distintos, ya que los niveles pueden fluctuar (3,15,18).

Dentro de la historia clínica de las pacientes con IOP, es conveniente investigar antecedentes familiares, cirugías ováricas previas, radiaciones, enfermedades autoinmunes, padecimientos que involucren al cromosoma X u otras enfermedades genéticas (5). El diagnóstico de IOP puede ser confirmado con estudios de laboratorio que incluyan: β -hCG (gonadotropina coriónica humana β), LH (hormona luteinizante), FSH, prolactina y estradiol. Es importante realizar el cariotipo de la mujer e idealmente contar con estudios moleculares (5,15,19).

TRATAMIENTO

El mayor riesgo asociado a IOP es la deficiencia estrogénica, la cual repercute sobre la densidad mineral ósea, dando como resultado una osteoporosis consecuente, además de las enfermedades cardiovasculares y neurológicas como Alzheimer (12,20,21); sin embargo, la infertilidad sigue siendo el efecto colateral más devastador en pacientes con IOP (22).

Considerando que el diagnóstico de IOP puede afectar tanto la salud física como emocional, el tratamiento debería de ser multidisciplinario (12). Las mujeres con hipoestrogenismo requieren tomar medidas contra la osteoporosis, por lo que deben de incluir en su dieta calcio y vitamina D, sin obviar el ejercicio físico, además de evitar factores de riesgo como tabaco e ingesta de alcohol (15). Por otro lado, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha disminuido los riesgos de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, así como el mantenimiento de la función sexual (23). Los síntomas menopáusicos tales como, bochornos, sudores nocturnos y sequedad vaginal, han sido controlados con la ingesta de píldoras anticonceptivas (15,20).

De esta forma y debido a la ausencia de tratamientos que restauren la función ovárica, una de las opciones más utilizadas para favorecer el embarazo es la donación de óvulos. Se espera que

en un futuro próximo, sea posible madurar oocitos in vitro derivados de células madre, así como la preservación de tejido ovárico (20,23). En el caso de mujeres jóvenes que serán sometidas a quimioterapia o radioterapia, sería recomendable la criopreservación de oocitos (11).

Con respecto al manejo de pacientes con IOP y considerando que en las últimas décadas la tendencia a tener hijos a edades más tardías ha ido aumentando considerablemente, sería recomendable que en los casos en los que existan antecedentes familiares de IOP, se insista en el diagnóstico temprano, así como un adecuado asesoramiento genético que permita satisfacer la paridad a edades más tempranas o elegir alternativas reproductivas en clínicas de fertilidad asistida (21).

ETIOLOGÍA

Aunque la causa de IOP es desconocida en la mayoría de los casos (90%) (13), se ha propuesto que este padecimiento puede deberse a los siguientes mecanismos: a) un número inicial disminuido de folículos, b) acelerada atresia folicular ó c) que exista alteración en los procesos de maduración de los folículos (22,24) (Figura 1).

Tales mecanismos pueden ser activados por múltiples causas entre las que destacan las iatrogénicas (quimioterapia o radioterapia), metabólicas, infecciosas, tóxicas, factores ambientales, autoinmunes y genéticas (4,25,26). Con respecto a la relación entre autoinmunidad e IOP, se ha estimado que del 10-30% de las pacientes adultas con este padecimiento, presentarán una enfermedad autoinmune, entre ellas hipoadrenalismo, hipotiroidismo, miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico y aunque existen reportes que sustentan la presencia de anticuerpos anti-ováricos en suero de pacientes con IOP, la relación entre ambas aún es controversial y los mecanismos exactos son poco claros (11,15).

Ha sido ampliamente demostrada la participación genética sobre la IOP, ejemplo de ello es la monosomía del cromosoma X en el síndrome de Turner, considerada la alteración cromosómica más común asociada a IOP (27). Otras alteraciones como deleciones, translocaciones, inversiones y duplicaciones en el mismo cromosoma, han permitido identificar regiones críticas (Xp11.1 a Xp21, POF1: Xq21.3-q27 y POF2: Xq13.3-q21.1)

que contienen genes importantes para la función ovárica y que han sido asociados a IOP (28,29,30).

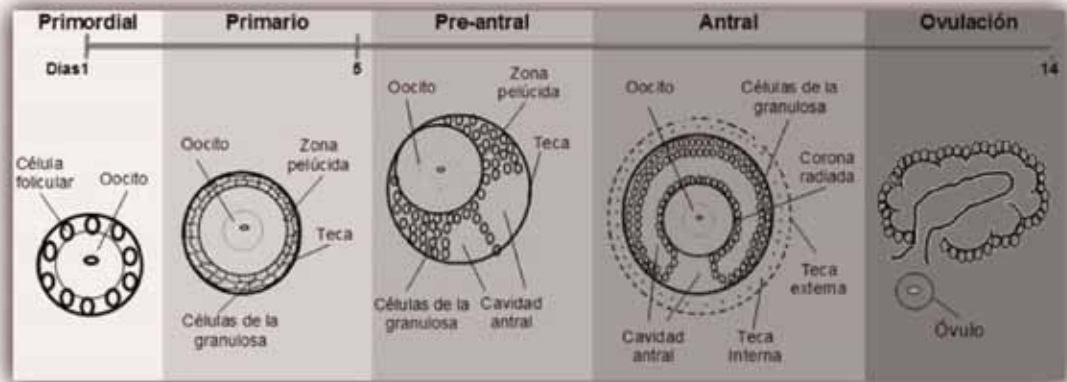
Las deleciones terminales que ocurren en la región Xp11 pueden generar tanto casos con amenorrea primaria, como con IOP. Deleciones que involucran el brazo largo del cromosoma X generalmente resultan en IOP, aunque pueden ocurrir algunas excepciones. El fenotipo asociado a la deleción proximal Xq13 comprende amenorrea primaria, ausencia de telarca, hipogonadismo hipergonadotrófico y falla ovárica completa. Cuando la región Xq21 se encuentra involucrada en una deleción, entonces se ve comprometido el mantenimiento de la función ovárica, donde se ha estimado existen ocho diferentes genes responsables del desarrollo ovárico. Deleciones que son originadas en la región Xq25 o q26, darán como resultado amenorrea secundaria (29,31,32).

En relación a la participación de genes autosómicos, se ha descrito que la región 5q14.1-q15 contiene genes expresados en el ovario y que podrían tener participación en IOP (22); sin embargo, aunque sólo se ha asociado un pequeño número de mutaciones a IOP (FMR1, FMR2, AIRE, FSHR, LHR, GALT1, BMP15, FOXL2, EIF2B, NOGGIN, POLG e INHA), aún existen una gran cantidad de genes candidatos (DIAPH2, DFFRX, WT1, 2FX, ATM, XIST) localizados en las regiones críticas para IOP o que intervienen en alguna etapa de desarrollo del folículo, ya sea desde la formación de folículos primordiales, hasta llegar a ser folículos preovulatorios, que podrían ser analizados para dar explicación a los casos en los cuales no se ha identificado una causa en particular (idiopáticos) (8,9,29,33). En la Tabla I se presenta una lista de los genes candidatos que mayor participación tienen en la etiología de IOP.

CONCLUSIÓN

La IOP es un padecimiento heterogéneo y multifactorial, que afecta tanto la salud física como psicológica de mujeres jóvenes, por lo que es de suma importancia la colaboración de un equipo multidisciplinario que brinde una adecuada asesoría y seguimiento tanto en los casos con IOP afolicular, como en aquellos que aún tienen algo de reserva ovárica y en los cuales existe la posibilidad de lograr un embarazo.

A) PROCESO NORMAL DE MADURACIÓN DE FOLÍCULOS HUMANOS



B) MECANISMOS QUE PODRÍAN ORIGINAR LA IOP

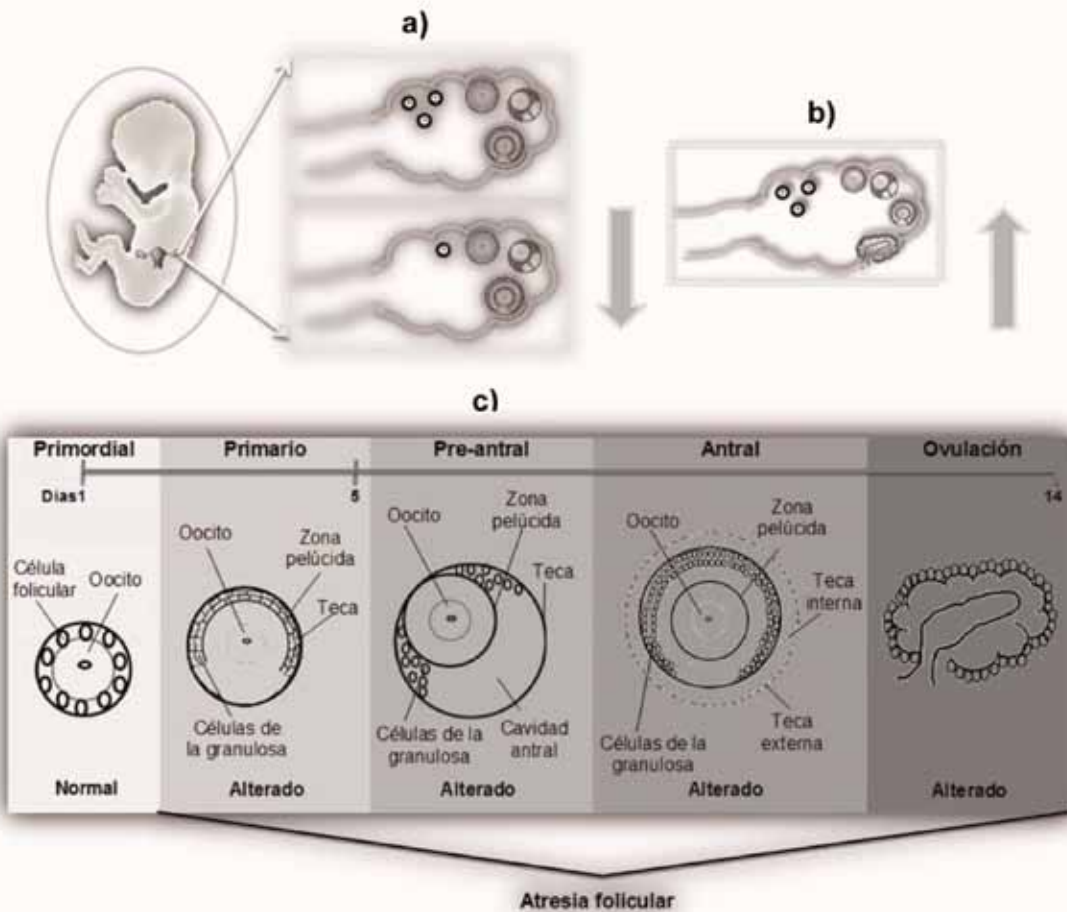


Figura 1. A) Proceso normal de maduración de folículos humanos. B) Posibles mecanismos que originan insuficiencia ovárica prematura (IOP): a) número inicial disminuido de folículos, b) acelerada atresia folicular y c) alteración en los procesos de maduración de los folículos.

Tabla I
PRINCIPALES GENES CANDIDATOS PARA INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA

| GEN | NOMBRE | LOCUS | FUNCIÓN PROPUESTA |
|--------|---|---------------------------|---|
| BMP15 | Bone morphogenetic protein 15 | Xp11.2 (22,34) | Regula la síntesis y secreción de FSH (35), estimula la proliferación y diferenciación de las células de la granulosa (34), previene la apoptosis de células germinales y regula la ovulación (22). |
| FMR1 | Fragile X mental retardation | Xq27.3 (22) | Expresado en células de la granulosa de folículos primarios y en folículos pre-antrales y antrales (28). |
| ZFX | X-linked zinc finger | Xp21-p22 (32) | En humanos su función es desconocida: sin embargo en el ratón, regula el número de células germinales e interviene en el crecimiento embrionario, por lo que se considera gen candidato (9). |
| DIAPH2 | Diaphanous 2 | Xq22 (30) | Participa en la proliferación celular del folículo (9). |
| FOXL2 | Forkhead transcription factor | 3q23 (36) | Expresado en células de la granulosa. En el ratón interviene en la diferenciación de células de la granulosa, activación de folículos primordiales y control de atresia folicular (30). |
| GDF9 | Growth differentiation factor 9 | 5q31.1 (29) | Interviene en el desarrollo de folículos primordiales y primarios (37). |
| CYP19 | Cytochrome P-19 | 15q21.1 (9) | La deficiencia del citocromo impide la maduración folicular (9). |
| INHA | Inhibin alpha | 2q32.3 (15) | Se expresa en células de la granulosa (35), participa en el desarrollo folicular y regula la secreción de FSH, donde los niveles incrementados han sido asociados a depleción folicular (38). |
| LHR | Luteinizing hormone receptor | 2p21 (9) | Se expresa tanto en células de la granulosa, como en la teca y estimula su proliferación (9). |
| FSHR | Follicle-stimulating hormone receptor | 2p16.3 (9) | Se expresa en células de la granulosa (9) e interviene en la maduración (39) y crecimiento de folículos antrales (40). |
| GALT | Galactose 1-phosphate uridylyltransferase | 9p13 (9) | Deficiencia enzimática asociada con alteración en la maduración de folículos primordiales (22), acelerada atresia folicular, número disminuido de folículos primordiales y ausencia de folículos pre-antrales y antrales (9). |
| ATM | Ataxia telangiectasia mutated | 11q22-23 (32) | Interviene en la formación de folículos primordiales (4). |
| AIRE | Autoimmune regulator | 21q22.3 (38) | Responsable de la poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, distrofia ectodérmica (APECED), asociada a atrofia ovárica en humanos (38). |
| NOBOX | Newborn ovary homeobox | 7q35 OMIM: 611548 | Específico de oocitos, expresado en folículos primordiales (29). |
| NR5A1 | Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1 | 9q33.3 OMIM: 612964 | Expresado en gónadas bipotenciales, con probable participación en crecimiento y maduración de folículos (22). |
| FIGLA | Factor in the germline | 2p12 OMIM: 612310 | Regula la expresión de genes de la zona pelúcida (22). |
| CX37 | Connexin 37 | 1p35.1 (9) | Interviene en el desarrollo de folículos antrales (9). |

REFERENCIAS

1. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2010;95:1890-7.
2. Pal L, Santoro N. Premature ovarian failure (POF): discordance between somatic and reproductive aging. *Ageing Res Rev* 2002;1:413-23.
3. Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause Int* 2010;16:38-41.
4. Jagarlamudi K, Reddy P, Adhikari D, Liu K. Genetically modified mouse models for premature ovarian failure (POF). *Mol Cell Endocrinol* 2010;315: 1-10.
5. Nippita T, Baber R. Premature ovarian failure: a review. *Climacteric* 2007;10:11-22.
6. Liao C, Fu F, Yang X, Sun YM, Li DZ. Analysis of Chinese women with primary ovarian insufficiency by high resolution array-comparative genomic hybridization. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1739-42.
7. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376:911-21.
8. Suzumori N, Pangas SA, Rajkovic A. Candidate genes for premature ovarian failure. *Curr Med Chem* 2007;14:353-7.
9. Dixit H, Rao L, Padmalatha V, Raseswari T, Kumar A, Panda B, *et al.* Genes governing premature ovarian failure. *Reprod Biomed Online* 2010;20:724-40.
10. Ni F, Wen Q, Wang B, Zhou S, Wang J, Mu Y, Ma X, Cao Y. Mutation analysis of FOXL2 gene in Chinese patients with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:246-9.
11. Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambri-noudaki, Moen MH, *et al.* EMAS Position Statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91-3.
12. Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:273-9.
13. Nelson L. Clinical practice: Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606-14.
14. Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:16-9.
15. Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reproduction* 2010;140:633-41.
16. Massin N, Czernichow C, Thibaud E, Kuttenn F, Polak M, Touraine P. Idiopathic premature ovarian failure in 63 young women. *Horm Res* 2006;65:89-95.
17. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67:604-10.
18. Ferreira S, Matoso E, Pinto M, Almeida J, Liehr T, Melo J, Carreira I. X-chromosome terminal deletion in a female with premature ovarian failure: Haploinsufficiency of X-linked genes as a possible explanation. *Mol Cytogenet* 2010;3:14.
19. Fassnacht W, Mempel A, Strowitzki T, Vogt PH. Premature ovarian failure (POF) syndrome: towards the molecular clinical analysis of its genetic complexity. *Curr Med Chem* 2006;13:1397-410.
20. Cartwright B, Robinson J, Rymer J. Treatment of premature ovarian failure trial: description of an ongoing clinical trial. *Menopause Int* 2010;16:18-22.
21. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:9.
22. Persani L, Rossetti R, Cacciatori C. Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol* 2010;45:257-79.
23. Panay N, Fenton A. Premature ovarian failure: a growing concern. *Climacteric* 2008;11:1-3.
24. Woad KJ, Watkins WJ, Prendergast D, Shelling AN. The genetic basis of premature ovarian failure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:242-4.
25. Asbagh FA, Ebrahimi M. A case report of spontaneous pregnancy during hormonal replacement therapy for premature ovarian failure. *Iranian J Reprod Med* 2010;9:47-9.
26. Mandon-Pépin B, Touraine P, Kuttenn F, Derbois C, Rouxel A, Matsuda F, *et al.* Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2008;158:107-15.
27. Cameron M, Grover S, Moore P, Jayasinghe Y. Non-chromosomal, Non-iatrogenic premature ovarian failure in an adolescent population: a case series. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(1): 3-8.
28. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15:72-5.
29. Simpson JL. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure overview of selected candidate genes. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:146-54.
30. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:499-509.
31. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999;89:186-200.
32. Bondy C, Nelson L, Kalantaridou S. The genetic origins of ovarian failure. *J Womens Health* 1998;7:1225-9.
33. Ceylaner G, Altinkaya S, Mollamahmutoglu L, Ceylaner S. Genetic abnormalities in Turkish women with premature ovarian failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;110:122-4.
34. Tiotiu B, Mercadal A, Imbert R, Verbist J, Demeestere I, De Leener A, *et al.* Variants of the BMP15 gene in a cohort of patients with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2010;25:1581-7.
35. Laissue P, Vinci G, Veitia R, Fellous M. Recent advances in the study of genes involved in non-syndromic premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2008;282:101-11.
36. Wang J, Liu J, Zhang Q. FOXL2 mutations in Chinese patients with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. *Mol Vis* 2007;13:108-13.
37. McIntosh C, Lun S, Lawrence S, Western A, McNatty K, Juengel J. The Proregion of mouse BMP15 regulates the cooperative interactions of BMP15 and GDF9. *Biol Reprod* 2008;79:889-96.
38. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2002;8:483-91.
39. Fan QR, Hendrickson WA. Structure of human follicle-stimulating hormone in complex with its receptor. *Nature* 2005;433:269-77.
40. Livshyts G, Podlesnaja S, Kravchenko S, Sudoma I, Livshits L. A distribution of two SNPs in exon 10 of the FSHR gene among the women with a diminished ovarian reserve in Ukraine *J Assist Reprod Genet* 2009;26:29-34.

Documentos

Morbilidad de prematuros tardíos: evidencia actual y nuevo enfoque

Álvaro Sepúlveda M. ¹, Stephanie Kobrich S. ², Rodolfo Guiñez G. ¹, Jorge Hasbun H. ¹

¹ Unidad de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

² Programa de Posgrado, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

RESUMEN

La prematuridad es la principal causa de morbimortalidad perinatal, particularmente en los partos prematuros menores a 32 semanas de edad gestacional. Sin embargo, los nacidos entre las 34 y 36 semanas, hasta hace unos años fueron considerados como un grupo de bajo riesgo neonatal. Actualmente se definen como prematuros tardíos y como neonatos de alto riesgo. Se presenta un resumen de la evidencia epidemiológica y de morbimortalidad del prematuro tardío que fundamenta el concepto del mayor riesgo de este grupo tanto en la etapa neonatal como a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: *Prematuro tardío, distrés respiratorio, morbilidad, mortalidad neonatal, parto prematuro*

SUMMARY

Preterm deliveries are considering the main cause of perinatal morbidity and mortality, mainly those born before 32 weeks of gestational age. However, those born between 34-36 weeks, until recently managed as a low risk newborn, now are defined as late preterm and are considered as high risk children. This review shows a summary of current international evidence related to epidemiology, morbidity and mortality of late preterm, encouraging the concept of high risk of this group not only in neonatal period, but also in long term outcome.

KEY WORDS: *Late preterm, respiratory distress, morbidity, neonatal mortality, preterm birth*

INTRODUCCIÓN

Con el requisito de una edad gestacional determinada con seguridad (1), se considera un parto prematuro a todo embarazo que finaliza antes de las 37 semanas. Este grupo ha aumentado aproximadamente un 30% en los últimos 25 años, alcanzando en algunos países como Estados Unidos tasas cercanas al 12% (2). Este incremento ocu-

rre principalmente en los embarazos entre 32 y 36 semanas, manteniéndose constante la cifra de los prematuros menores a 32 semanas (no más de un 2% de los nacimientos).

Recientemente se ha definido a los prematuros tardíos (PT) como todo nacimiento producido entre las 34+0 y las 36+6 semanas de edad gestacional segura (3), siendo este grupo de prematuros el de mayor incremento en los últimos años. Se ha

reemplazado el término "near term" (2,4) por el término "prematuro tardío" que identifica en forma más objetiva el riesgo perinatal potencial de este grupo que previamente había sido manejado de modo similar a los partos de término.

Los objetivos del estudio son: revisar la morbilidad e incidencia descritas en las casuísticas internacionales en el grupo definido como PT y determinar la incidencia en la casuística del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

METODOLOGÍA

Se revisa la literatura internacional en la base de datos Pubmed de todas las publicaciones en el período 2000 al 2011 referente a prematuros tardíos, usando las palabras clave: "late preterm", "outcome", "morbidity", "iatrogenic", "spontaneous", "corticosteroids", "mortality", "cesarean", "preterm birth", "respiratory distress" y "delivery".

Se seleccionan estudios de caso control, cohorte, revisiones sistemáticas y estudios randomizados publicados en inglés y español en revistas indexadas. Se excluyeron del análisis series de casos clínicos sin grupos de comparación, series que no utilizaron el término Prematuro Tardío según definición recomendada por la NICHD (1), obteniéndose finalmente 33 documentos para el análisis final, que fueron revisados por uno de los autores (A.S.).

Se analizan los siguientes datos: tasas de mortalidad neonatal, riesgo de patología neonatal (enterocolitis necrotizante, síndrome de distrés respiratorio, hipoglicemia neonatal, hipomagnesemia neonatal, hiperbilirrubinemia, leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular e hipotermia), admisión a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, riesgo de cesárea y morbilidad infantil a largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los PT corresponden a un 9,1% del total de los nacimientos (5,6) y 71-79% del total de prematuros (7-11). Las causas de los PT, al igual que todos los prematuros, son principalmente tres: trabajo de parto idiopático, rotura espontánea prematura de membranas (RPM) y por indicación médica o iatrogénicos (PTi), tanto por causas maternas o fetales, considerándose a los dos primeros como prematuros tardíos espontáneos (PTE). Los PTE alcanzan tasas entre un 42-62% (5,12-14), el resto son por indicación médica por diversas causas, siendo la preeclampsia y la restricción de crecimiento fetal de origen hipóxico las etiologías principales.

En el Hospital Clínico de la Universidad de Chi-

le, la tasa de PT entre los años 2001 y 2010 fue de un 7% del total de nacimientos en embarazos únicos, disminuyendo un 3% del total de los prematuros entre el primer y segundo quinquenio (63% y 60% respectivamente) (Figura 1).

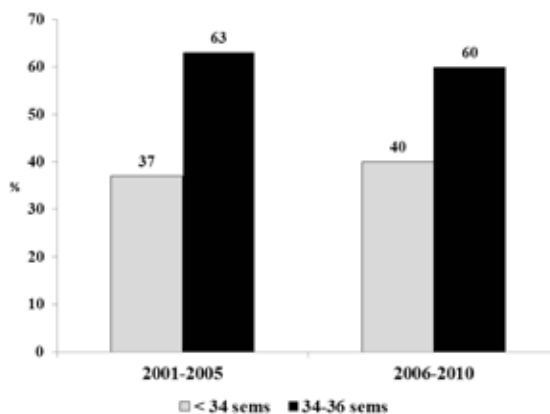


Figura 1. Distribución de partos prematuros según edad gestacional en embarazos únicos (período 2001-2010) Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

FISIOPATOLOGÍA

La mayor incidencia de morbilidad neonatal en PT es por la ausencia de los mecanismos de transición con inadecuada adaptación respiratoria, control glicémico y de temperatura, que pueden extenderse hasta por 24 horas, en comparación con 30 minutos en los nacidos de término (15). Desde el punto de vista respiratorio es necesario el cambio del estado secretor pulmonar, dependiente de los canales de Cl^- a un estado absorptivo, dependiente de los canales de Na^+ , lo que permite el clearance adecuado del fluido pulmonar, fenómeno que ocurre frecuentemente a las 39 semanas (16), pero que continúa incluso en el período posnatal por otras vías, como la absorción de fluido pulmonar a través de los vasos linfáticos pulmonares, vasos sanguíneos, a través del mediastino y del espacio pleural (17). Este fenómeno explica la presencia de distrés respiratorio no sólo en los PT, sino que incluso en recién nacidos de término de menos de 39 semanas, aún en presencia de pruebas bioquímicas que confirman madurez pulmonar (18).

MORBIMORTALIDAD NEONATAL

Publicaciones recientes otorgan a los PTE un

factor de riesgo independiente de morbilidad neonatal que requiere atención en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) (12). Sin embargo, los PTi tienen mayor incidencia de sepsis y muerte neonatal que los nacidos de término (14).

Numerosas publicaciones de los últimos años han demostrado un aumento de la morbilidad neonatal de los PT en comparación con los nacidos de término (3,6,7,9,12,19-21), siendo la morbilidad respiratoria la más analizada. El síndrome de distrés respiratorio (SDR) presenta un riesgo entre 11 y 40 veces mayor al compararlo con nacimientos de 39 semanas (3,6), la taquipnea transitoria un Odds Ratio (OR) de 6 a 14 (IC95%: 5,1-18,4), la neumonía un OR de 3 a 7 (IC95%: 2,6-11,2) y la falla respiratoria un OR de 6 a 10 (IC95%: 3,2-16,1) (6). Sin embargo, también destacan otras anomalías como la hipoglicemia con un OR de 11,4 (IC95%: 2,54-70,91) (3), la hipotermia, dificultad para la alimentación, necesidad de nutrición parenteral, hiperbilirrubinemia, convulsiones, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular todas con diferencias significativas. Es importante considerar que en los PT la edad gestacional es el factor predictor más importante para un resultado neonatal adverso, tanto en presencia o ausencia de restricción de crecimiento (22). La morbilidad respiratoria compuesta es de un 22% a las 34 semanas (OR 24,1; IC95%: 14,4-40,4), 8,5% a las 35 semanas (OR 8,9; IC95%: 4,9-16,1) y 3,9% a las 36 semanas (OR 4,5; IC95%: 2,6-7,9) (19).

Reforzando este concepto, Bastek y cols (20), analizan 264 nacimientos entre 32 y 39 semanas y demuestra que los resultados neonatales adversos disminuyen 23% por cada semana que se incrementa desde las 32 semanas en adelante.

Con respecto a la mortalidad, los PT tienen tasas de mortalidad infantil 3 a 6 veces mayores que los nacidos de término (1,5-7,9/1000 nv vs 0,2-2,4/1000 nv)(8) (23,24), mientras que el riesgo de mortalidad neonatal precoz por cualquier causa es de 4,5 a 5,6 mayor, con tasas de 1,2 a 2,2/1000 nv respectivamente (25).

En 2011, Teune y cols (26), desarrollaron un metaanálisis de 22 estudios de cohorte, abarcando más de 2 millones de PT (período 2000-2010), demostrando que este grupo a pesar de presentar tasas bajas de mortalidad neonatal e infantil, tienen casi 4 veces más riesgo de morir durante el primer año de vida y 3 veces más riesgo de desarrollar parálisis cerebral que los nacidos de término (26).

CESÁREA EN PREMATUROS TARDÍOS

Aproximadamente un 50-60% de los PT corres-

ponden a partos espontáneos (parto idiopático + rotura prematura espontánea de membranas), finalizando frecuentemente en parto vaginal. A pesar de que la vía vaginal ofrece mayores beneficios en el período neonatal, los PT presentan tasas de cesáreas significativamente mayores que los nacimientos de término. Meloni y cols (4), demostraron tasas de cesárea de 42,9% en los PT, en comparación con un 22,2% en los nacidos de término. Al analizar entre los PT iatrogénicos y los espontáneos, Laughon y cols (14), demostraron tasas de cesárea de 56% y 22% respectivamente.

Es interesante evaluar la relación de la vía de parto con la morbimortalidad neonatal. Malloy (27), publicó recientemente una comparación de mortalidad neonatal, necesidad de ventilación mecánica e incidencia de membrana hialina en una cohorte de PT, comparando la vía vaginal y cesárea, demostrando que la vía alta se asociaba a un incremento de riesgo de aproximadamente dos veces para los parámetros evaluados, incluso en el análisis separado de las semanas 34, 35 y 36.

DISCUSIÓN

Los PT es un grupo de riesgo de morbilidad neonatal que ha aumentado en años recientes por el mayor número de interrupciones a esa edad gestacional por indicación médica materna o fetal.

En nuestra institución, a diferencia de lo reportado en la literatura internacional, se ha observado una ligera disminución de las tasas de los PT y un incremento de los prematuros menores de 34 semanas, lo que se explica por la derivación frecuente de embarazos patológicos que requieren manejo de complejidad mayor a edades gestacionales menores.

Aunque comparativamente el mayor costo en recursos médicos está en el grupo de menos de 32 semanas, más vulnerables y de morbilidad más severa a corto y largo plazo, los PT son un grupo de riesgo que pueden beneficiarse con medidas de prevención secundaria o terciaria como el uso de tocolisis y corticoides antenatales en embarazos con riesgo inminente de nacimiento prematuro incluso después de las 34 semanas, en lugar de optar por la evolución espontánea si presenta dinámica uterina dolorosa con membranas intactas, ya que la morbilidad respiratoria ha demostrado ser el evento adverso más frecuentemente identificado, aún cuando todavía no hay evidencia suficiente que respalde esta conducta (28).

Con respecto al uso de corticoides, Bastek y cols (29) analizaron una cohorte de PT con y sin corticoides previo a las 34 semanas, demostrando

que el grupo tratado tuvo una morbilidad respiratoria significativamente mayor, sin embargo en este resultado paradójico puede haber influido la falta de homogeneidad de la cohorte ya que la rotura prematura de membranas estuvo presente en el grupo tratado y ausente en los controles.

Un estudio reciente, randomizado, controlado con placebo, en 320 pacientes en riesgo de parto entre las 34 y 36 semanas, no logró demostrar reducción de morbilidad respiratoria severa neonatal con el uso de corticoides, incluso luego de ajustar por semana de nacimiento (30).

Aparentemente la falta de efectividad de los corticoides en los PT en estos estudios se debe a la baja incidencia de la patología respiratoria severa en este rango de edad gestacional, por lo que se requiere un número significativamente mayor de pacientes, factible solo con estudios multicéntricos bien diseñados.

También es importante la identificación de aquellos PT iatrogénicos considerados como indicación débil, por ejemplo fetos con restricción de crecimiento pero con perfil biofísico o monitoreo electrónico normal, que en algunas series han llegado a corresponder al 8,8% del total de los PT (14) y cuya intervención permitiría disminuir las tasas globales de prematuridad.

A pesar de que los PT presentan un riesgo elevado de morbilidad neonatal diversa en comparación con embarazos de término, no existe evidencia extensa que realice una comparación entre el subgrupo de PTe con los PTi en donde en el primero aparentemente se observa un feto sano y una madre sin morbilidad severa que justifique una interrupción del embarazo, situación que será motivo de un estudio futuro en nuestra institución. Con respecto a este punto, Shapiro-Mendoza y cols (31), demostraron que en el subgrupo de PT "normales", definidos como aquellos con peso al nacer mayor a 2000 g, de alta antes del cuarto día de nacer y que no requiere mayor atención en el período neonatal inmediato, 4,8% requirieron rehospitalización (grupo total de 9552 casos), observándose tres muertes en ese subgrupo (31).

Finalmente, es importante considerar el riesgo a largo plazo del PT, recientemente objetivado por MacBird y cols (32), que demostraron un aumento significativo en gastos médicos durante el primer año de vida en 5.188 niños nacidos entre las 34 y 36 semanas, en comparación con 15.303 niños nacidos de término.

Morse y cols (33), demostraron que los PT tienen un riesgo 36% mayor de retraso del desarrollo hasta los cinco años de vida que los nacidos de término (33), siendo necesario crear conciencia den-

tro del ámbito obstétrico de estas observaciones y considerarlas en el manejo de embarazos de estas edades gestacionales, asumiendo conductas con el propósito de disminuir las tasas de PT, ya que son la principal causa del aumento de las tasas de prematuros a nivel global.

CONCLUSIÓN

El análisis de la evidencia es consistente en demostrar que los PT representan un grupo de mayor riesgo neonatal, y que mientras no se tengan resultados más definitivos desde el punto de vista de estrategias de prevención, es conveniente asumir las pautas de prevención de los prematuros menores de 34 semanas. La precisión de los riesgos será determinada por estudios multicéntricos, prospectivos, que identifiquen la prematuridad tardía por causa (iatrogénico vs espontáneos), por morbilidad específica y por edad gestacional.

REFERENCIAS

1. Engle W. A recommendation for the definition of "late preterm" (Near-Term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006;30:2-7.
2. Davidoff M, Dias Todd, Damus K, Russell R, Bettegowda V, Dolan S, *et al.* Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol* 2006;30:8-15.
3. Kalyoncu O, Aygun C, Cetinoglu E, Kucukoduk S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:607-12.
4. Meloni A, Antonelli A, Deiana S, Rocca A, Atzei A, Paoletti A, *et al.* Late preterm: obstetric management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(s3):113-5.
5. Reddy U, Wen Ko C, Raju T, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2009;124:234-40.
6. The Consortium on safe labor. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010;304:419-25.
7. Bastek JA, Sammel MD, Rebele EC, Srinivas S, Elowitz M. The effects of a preterm labor episode prior to 34 weeks are evident in late preterm outcomes, despite the administration of betamethasone. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:140.e1-7.
8. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Preterm birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
9. Dani C, Corsini I, Piergentili L, Bertini G, Pratesi S, Rubaltelli FF. Neonatal morbidity in late preterm and term infants in the nursery of a tertiary hospital. *Acta Paediatrica* 2009;98:1841-3.
10. McIntire D, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008;111:35-41.
11. Demestre X, Raspall F, Martínez-Nadal S, Vila C,

- Elizari MJ, Sala P. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:291-8.
12. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum K, Herscovici T, Linder N, Hod M, *et al.* Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009;114:253-60.
 13. Holland M, Refuerzo J, Ramin S, Saade G, Blackwell S. Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:404.e1-4.
 14. Laughon S, Reddy U, Sun L, Zhang J. Precursors for late preterm birth in singleton gestations. *Obstet Gynecol* 2010;116:1047-55.
 15. Laptook A, Jackson G. Cold stress and hypoglycemia in the late preterm ("Near-Term") infant: impact on nursery of admission. *Semin Perinatol* 2006;30:24-7.
 16. Jain L, Eaton D. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006;30:34-43.
 17. Dudell G, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;33:803-30.
 18. Bates E, Rouse D, Mann M, Chapman V, Carlo W, Tita A. Neonatal outcomes after demonstrated fetal lung maturity before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2010;116:1288-95.
 19. Yoder B, Gordon M, Barth W. Late preterm birth. Does the changing obstetric paradigm alter the epidemiology of respiratory complications? *Obstet Gynecol* 2008;111:814-22.
 20. Bastek J, Sammel M, Paré E, Srinivas S, Posencheg M, Elovitz M. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:367.e1-8.
 21. Saigal S, Doyle L. Preterm Birth 3. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
 22. Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippa I, Cameroni I, Orsenigo F, *et al.* Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:166-70.
 23. Tomashek K, Shapiro-Mendoza C, Davidoff M, Petrini J. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr* 2007;151:450-6.
 24. Escobar G, Clark R, Greene, J. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006;30:28-33.
 25. Kramer M, Demissie K, Yang H. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000;284:843-9.
 26. Teune M, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer B, van Kaam A, van Wassenaer A, *et al.* A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:374.e1-9.
 27. Malloy M. Impact of cesarean section on intermediate and late preterm births: United States, 2000-2003. *BIRTH* 2009;36:26-33.
 28. Hauth J. Spontaneous preterm labor and premature rupture of membranes at late preterm gestations: to deliver or not to deliver. *Semin Perinatol* 2006;30:98-102.
 29. Bastek J, Sammel M, Rebele E, Srinivas S, Elovitz M. The effects of a preterm labor episode prior to 34 weeks are evident in late preterm outcomes, despite the administration of betamethasone. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:140.e1-7.
 30. Feitosa Porto A, Coutinho I, Barros Correia J, Ramos Amorim M. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomized clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696. Hallado en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075234/pdf/bmj.d1696.pdf
 31. Shapiro-Mendoza C, Tomashek K, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy", late preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006;30:54-60.
 32. MacBird T, Bronstein J, Hall R, Lowery C, Nugent R, Mays G. Late preterm infants: birth outcomes and health care utilization in the first year. *Pediatrics* 2010;126:e311-9.
 33. Morse S, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e622-9.
-

Documentos

Pautas de manejo del embarazo múltiple complicado con la muerte fetal in útero de un gemelo

Susana Barba J. ¹, Jorge Carvajal C. ² PhD.

¹ Programa de Posgrado de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile,

² Unidad de Medicina Materno Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

El embarazo múltiple está asociado a un aumento en la mortalidad y morbilidad perinatal, comparado con el embarazo único. Una complicación grave que afecta al embarazo gemelar es la muerte fetal in útero de un gemelo, situación que implica un riesgo de morbilidad/mortalidad para el feto sobreviviente y la embarazada. En base a la mejor evidencia disponible sugerimos una pauta de manejo que permita optimizar el resultado perinatal del gemelo sobreviviente y de la embarazada.

PALABRAS CLAVE: *Embarazo gemelar, muerte de un gemelo, feto sobreviviente*

SUMMARY

Twin pregnancy is associated with increased perinatal mortality and morbidity compared with singleton pregnancy. A serious complication in a twin pregnancy is the intrauterine fetal demise of one fetus; this situation involves a larger risk of morbidity and mortality for the surviving fetus and the pregnant woman. Based in the best available evidence we suggest a management guideline to optimize the outcomes of the surviving twin and the pregnant women.

KEY WORDS: *Twin pregnancy, single fetal demise, surviving fetus*

INTRODUCCIÓN

El embarazo múltiple constituye en nuestros días una porción creciente de embarazos a nivel mundial, debido a la expansión de los tratamientos de infertilidad y a la edad tardía de inicio de la maternidad (1,2). En el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, la tasa de embarazo gemelar fue 1,96% para el periodo 1998-2000 y 2,63% para el periodo 2001-2004, lo que representa un aumento

del 30% (3). Datos no publicados del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, muestra un aumento en la tasa de embarazos gemelares de 0,86% en el año 2008, 1,16% en 2009 y 1,21% en 2010.

El embarazo múltiple es un embarazo de alta complejidad, asociado a una mayor morbilidad y mortalidad perinatal, comparado con embarazos únicos. Una de sus complicaciones es la muerte de un gemelo in útero, descrito hasta en el 6,2% de los

gemelos. El riesgo de muerte in útero de un gemelo es hasta tres veces mayor en el embarazo monocorial comparado con el bicorial (4-6).

El evento de la muerte de un gemelo in útero es un problema clínico grave, pero poco frecuente, explicando la escasa información que orienta el manejo, principalmente en series de casos. El objetivo de este artículo, a propósito de un caso clínico, es crear una pauta de manejo uniforme en embarazos múltiples complicados por la muerte de un gemelo, en base a la mejor evidencia disponible.

Caso clínico. Primigesta de 28 años, cursando un embarazo gemelar bicorial biamniótico con diagnóstico ecográfico a las 9 semanas de edad gestacional (EG). Control prenatal adecuado y de inicio temprano, que se complica a las 16 semanas con una restricción de crecimiento fetal selectiva (RCFs) y posteriormente con la muerte del segundo gemelo a las 26 semanas de embarazo, momento en que se decide manejo expectante, con control ecográfico fetal seriado para evaluar bienestar fetal en el gemelo sobreviviente y control de analítica sanguínea materna por riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) (Tablas I, II y III). Dado el bienestar fetal del gemelo sobreviviente y de la embarazada, el embarazo se prolonga hasta las 37 semanas momento en que se efectúa inducción de parto. Se obtuvo parto vaginal, con recién nacido femenino, con examen físico general normal, peso 2.815 gramos, talla 45 centímetros, Apgar 9-10. El seguimiento neurológico del recién nacido al mes del nacimiento es calificado como normal. Al momento del parto se constató la presencia de feto papiráceo de 65 gramos (Figura 1).

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó la búsqueda en TripDataBase, Cochrane, MEDLINE y Scholar Google, usando la combinación de palabras: "single twin demise", "single twin death", "fetal demise in a twin pregnancy", "single survivors", "single fetal demise", "single intrauterinedeath", "intrauterine death of a twin", "single fetal death" y "surviving co-twin"; además, se usó la función Mesh: ("Pregnancy, Multiple"[Mesh]) AND "Fetal Death"[Mesh] y ("Fetal Death"[Mesh]) AND "Twins"[Mesh]. Se incluyó los estudios con texto en idioma inglés y español.

Se encontraron 46 estudios observacionales, obteniéndose información completa de 25 (2 en español); además se obtuvo una revisión sistemática y dos narrativas, estos artículos constituyen las referencias primarias. Se revisó los capítulos de embarazo múltiple en: UpToDate online y Obstetricia de Williams, y algunos trabajos citados en la bibliografía de artículos incluidos, como referencias secundarias.

DEFINICIONES

Gemelo evanescente. Corresponde a la reabsorción del gemelo muerto, generalmente se produce cuando se realiza un diagnóstico ecográfico temprano de un embarazo múltiple, usualmente antes de las 14 semanas, y posteriormente en las siguientes evaluaciones ecográficas se encuentra un único embrión o feto (7-9).

Tabla I
SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO DEL EMBARAZO GEMELAR PREVIO A LA MUERTE FETAL DE UN GEMELO

| Edad gestacional | 9 | | 12+5 | | 16+5 | | 19+2 | | 21+5 | | 24+2 | | 26 | |
|------------------------------|---------------|-----|---------------|--------|---------------|------|---------------|------|---------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|
| | semanas GI | GII | semanas GI | GII | semanas GI | GII | semanas GI | GII | semanas GI | GII | semanas GI | GII | semanas GI | GII |
| Latidos cardíacos | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (-) |
| Biometría fetal (semanas) | 9 | 9 | 12+5 | 12+5 | 16+5 | 14+5 | 19+2 | 16+2 | 21+5 | 18 | 24+2 | 18 | 26 | - |
| Líquido amniótico | N | N | N | N | N | ↓ | N | ↓ | N | ↓ | N | OHA | N | - |
| Arteria umbilical | NE | NE | NE | NE | N | FAD | N | FAD | N | FAD | N | FAD | N | - |
| Anatomía | NE | NE | TN 1.2 | TN 1.5 | N | N | N | N | N | N | N | N | N | - |

GI: Gemelo I. GII: Gemelo II. (+): Presente. (-): Ausente. N: Normal. ↓ Disminuido. FAD: Flujo ausente en diástole. TN: translucencia nucal. NE: No evaluado.

Tabla II
SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO DEL EMBARAZO GEMELAR DEL FETO SOBREVIVIENTE

| Edad gestacional | 28 semanas | 29 semanas | 29+5 semanas | 32+5 semanas | 33+5 semanas | 34+5 semanas | 35+5 semanas |
|-------------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| EPF (gramos) | 1200 | - | 1390 | - | 2274 | - | 2981 |
| Percentil | 75-90 | - | 50-75 | - | 50-75 | - | >90 |
| Líquido amniótico | N | N | N | N | N | N | N |
| Arteria umbilical | N | N | N | N | N | N | N |
| ACM | N | N | N | N | N | N | N |

N: Normal. ACM: Arteria cerebral media.

Tabla III
EXÁMENES DE SANGRE DEL SEGUIMIENTO MATERNO DESPUÉS DE LA MUERTE FETAL DE UN GEMELO

| Normal en embarazo | Dímero D <700ng/mL | TP 70-120% | INR | TTPK 26-40 seg | Fibrinógeno 260-600 mg/dL | Plaquetas 140-400/103 mm ³ |
|--------------------|-----------------------|---------------|-----|-------------------|---------------------------------|---|
| 03-03-2011 | 983 | 100 | 1,0 | 26,2 | 542 | 273 |
| 09-03-2011 | 901 | 112 | 0,9 | 26,2 | 556 | 282 |
| 16-03-2011 | 1010 | 103 | 1,0 | 27,6 | 696 | 296 |
| 23-03-2011 | 1126 | 109 | 1,0 | 28,7 | 580 | 332 |
| 30-03-2011 | 973 | 96 | 1,0 | 27,1 | 326 | 269 |
| 06-04-2011 | 930 | 115 | 0,9 | 25,0 | 520 | 253 |
| 13-04-2011 | 1231 | 102 | 1,0 | 28,6 | 561 | 233 |
| 20-04-2011 | 1201 | 107 | 1,0 | 24,1 | 544 | 284 |
| 27-04-2011 | 1352 | 112 | 1,0 | 23,3 | 533 | 246 |
| 04-05-2011 | 1277 | 96 | 1,0 | 24,3 | 544 | 229 |
| 11-05-2011 | 1426 | 112 | 1,0 | 23,6 | 463 | 222 |



Figura 1. Feto papiráceo.

Feto papiráceo. Ocurre con la muerte de un gemelo a partir del segundo trimestre, con reducción a un gemelo momificado por compresión, que puede pasar inadvertido dentro de la membrana corioamniótica. Está asociado a un tiempo prolongado (pero no estimado) entre la muerte de un gemelo y el parto del sobreviviente (9-11).

Maceración. Necrosis estéril de un feto muerto, que lleva a la disolución parcial del mismo dentro de la cavidad amniótica (12). Se constata en caso de feto muerto in útero del tercer trimestre.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de muerte de un gemelo in útero se

reportó desde 2,32% hasta 6,2% (8-10,13-15), valores que difieren según la corionicidad. Así, el embarazo monocorial tiene mayor riesgo de mortalidad comparado con el embarazo bicorial, con RR 10,9 para la muerte de los dos fetos; 3,8 para la muerte de un feto y un neonato (mortineonato), 1,3 para la muerte de un feto con un neonato vivo y 2,3 para dos neonatos muertos (16). Además, existe una diferencia en el riesgo de mortalidad de un gemelo por edad gestacional. El riesgo de muerte de un gemelo en el primer trimestre es 29% (7,17), a diferencia del riesgo estimado después de las 20 semanas descrito entre 3,7-5% (18,19).

ETIOLOGÍA

Las causas de muerte intrauterina de un gemelo son múltiples; éstas pueden ser sistematizadas en causas fetales, ovulares y maternas. Se estima que la causa es desconocida hasta en el 25% de los casos (13).

Fetal. Las causas fetales más frecuentemente reportadas como origen de la muerte de un gemelo in útero son el síndrome de transfusión feto fetal (STFF), las malformaciones o síndromes fetales, las infecciones y la restricción de crecimiento fetal (RCF)(14,20,21). Lamentablemente, existen limitantes para aclarar la causa de muerte fetal, habitualmente solo la mitad de los fetos son enviados a estudio de anatomía patológica y el 62,5% de ellos estaban macerados (14).

Ovular. Estas causas se presentan con menor frecuencia e incluyen: infarto placentario, corioamnionitis, hematoma retroplacentario por desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), inserción velamentosa del cordón y nudo verdadero de cordón (10,14,15,22).

Materna. Las patologías maternas que pueden llevar a la muerte fetal, incluyen los síndromes hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional y trombofilias hereditarias o adquiridas (14,23).

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO AL GEMELO SOBREVIVIENTE

La morbilidad y mortalidad fetal del gemelo sobreviviente ha sido explicada por dos teorías, la tromboembólica y la hemodinámica.

1. *Teoría tromboembólica.* Esta teoría explica la liberación de elementos tromboembólicos desde el gemelo muerto hacia el gemelo sobreviviente, por medio de las anastomosis vasculares placentarias, que ocluyen vasos sanguíneos arteriales y causan daño por isquemia en los tejidos fetales, principal-

mente riñones y corteza cerebral (24), además de aumentar el riesgo de una CID (23).

2. *Teoría hemodinámica.* Propone que la pérdida de resistencia vascular en el feto enfermo, lleva a una exanguinación del feto sobreviviente desde el momento pre mortem hasta un tiempo pos mortem no bien definido. Esta situación causa una anemia severa, con hipoperfusión tisular y daño de múltiples órganos fetales, en el gemelo sobreviviente (5,25-27). Un estudio de 8 embarazos gemelares complicados con la muerte de un gemelo (28), midió el hematocrito en cinco gemelos enfermos previo a la muerte y en cuatro de sus compañeros, y en los tres embarazos restantes se evaluó solo en el gemelo sobreviviente dentro de las primeras 24 horas. El promedio de hematocrito previo a la muerte fetal fue de 36% en los gemelos enfermos y 37% en los gemelos sanos; mientras en el grupo de gemelos sobrevivientes el hematocrito promedio fue 21%. En el único caso en que se logró obtener una muestra del feto sobreviviente antes y después de la muerte de su compañero, se confirmó que existe una anemia aguda, donde el hematocrito disminuyó en 23% dentro de las primeras 24 horas pos mortem (28), confirmando que en algún momento, no bien establecido actualmente, se produce una anemia severa que lleva al daño tisular del feto vivo.

CONSECUENCIAS FETALES

La muerte de un gemelo in útero ocasiona consecuencias en el feto sobreviviente, y con menor frecuencia en la embarazada.

Consecuencias en el feto sobreviviente. La muerte de un gemelo in útero provoca desórdenes multiorgánicos en el gemelo sobreviviente, con una mortalidad descrita para el segundo feto desde 12,5-27% (5,29,30). Sin embargo, es importante mencionar que no toda alteración en el recién nacido es consecuencia de la muerte intrauterina del hermano, por ejemplo, un artículo reportó que el 48,4% de los recién nacidos presentan secuelas derivadas de la prematuridad (14).

En particular, las lesiones neurológicas afectan con mayor frecuencia al feto sobreviviente (72%). Las alteraciones del sistema nervioso central descritas son: quistes porencefálicos, encefalopatía multiquística, hidrocefalia, microcefalia, hidranencefalia, necrosis del cerebelo y necrosis medular, responsables de los mayores problemas psicomotores en el gemelo sobreviviente (31).

Un análisis de datos retrospectivos de 97 casos, reportó que la prevalencia de parálisis cerebral en el gemelo sobreviviente fue 93/1000 nacidos vivos (32), datos similares se encontraron en un análisis

de 246 recién nacidos, donde la prevalencia fue 83/1000 nacidos vivos (33). Como punto de comparación, debemos mencionar que en embarazos gemelares no complicados con la muerte de un gemelo y en embarazos únicos, la prevalencia de parálisis cerebral es 11 y 1 por 1000 nacidos vivos, respectivamente (34).

Otras alteraciones descritas en el feto sobreviviente con menor frecuencia tras la muerte de un gemelo in útero, son alteraciones de la frecuencia cardíaca, sufrimiento fetal, RCF, infección, eritroblastosis fetal, hemorragia placentaria, necrosis cortical renal, infarto esplénico y lesiones de piel (35).

El riesgo para el gemelo sobreviviente de presentar las consecuencias descritas, puede ajustarse según la edad gestacional en que ocurre la muerte fetal y la corionicidad del embarazo.

1. *Edad gestacional*: En un estudio retrospectivo, 43 embarazos gemelares complicados con una muerte fetal fueron evaluados según el trimestre en que ocurrió la muerte del feto (29). El primer grupo con EG menor de 16 semanas, el embarazo continuó sin complicaciones (11 casos), sin embargo, los grupos en que la muerte ocurrió en el segundo y tercer trimestre (33 casos) tuvieron mal resultado perinatal: incidencia de parto prematuro 50%, RCF en el gemelo sobreviviente 22% y mortalidad perinatal 13%. El 78% de los gemelos sobrevivientes tuvo un desarrollo normal (29).

Otra serie, mostró un resultado satisfactorio en 92% de gemelos sobrevivientes complicados con la muerte de un feto en el primer trimestre, comparado con 60% de resultados satisfactorios cuando la muerte ocurrió en el segundo y tercer trimestre ($p < 0,001$), sin encontrar cambios significativos entre los dos últimos trimestres si se compara los casos de muerte en el segundo vs el tercer trimestre (36).

El mejor pronóstico observado en el gemelo sobreviviente cuando la muerte del hermano ocurre en el primer trimestre, se fundamenta en un proceso de hialinización, fibrosis y degeneración de las vellosidades placentarias. Este proceso bloquea las anastomosis entre el feto muerto y el feto vivo, protegiendo al gemelo sobreviviente de los elementos tromboembólicos y/o la exanguinación fetal (35).

2. *Corionicidad*: En una serie de 16 embarazos gemelares complicados con la muerte de un feto, se analizó los resultados por corionicidad y mostró un desarrollo normal en 38% de gemelos sobrevivientes de embarazos monocoriales comparado con 75% en aquellos sobrevivientes de embarazos bicoriales (5).

Otra serie de 92 embarazos complicados con la muerte unifetal, mostró una mortalidad perinatal para el segundo gemelo de 58% en embarazos monocoriales, comparado con 21% en embarazos bicoriales

($p < 0,01$). En la misma serie de casos, se encontró anemia fetal en 51% de sobrevivientes de embarazos monocoriales y ningún caso en los embarazos bicoriales. La discordancia de peso igualmente fue mayor en el grupo de sobrevivientes de embarazos monocoriales (78%) versus el grupo de sobrevivientes de embarazos bicoriales (31%) ($p < 0,01$) (22).

Una revisión sistemática que sintetiza algunos de los datos mencionados y añade información de otros estudios, mostró mayor riesgo de muerte del feto sobreviviente si el embarazo es monocorial (OR 6,04 [IC 95% 1,84-19,84]). La misma revisión mostró mayor riesgo de daño neurológico en sobrevivientes de embarazos monocoriales comparado con sobrevivientes de embarazos bicoriales (OR 4,07 [IC 95% 1,32-12,51]) (37).

CONSECUENCIAS EN LA EMBARAZADA

La asociación entre feto muerto retenido in útero y la CID materna, se reportó por primera vez en 1950 asociado a embarazos únicos (9). En los embarazos gemelares, tiene una evolución crónica y no fulminante, explicado por transferencia de tromboplastinas desde el feto muerto a la madre, que activa la vía extrínseca de la cascada de coagulación, llevando al consumo de plaquetas y factores de la coagulación (9,38).

En embarazos gemelares, se reportó desde 0 hasta un 14% de alteraciones en la analítica de la coagulación (14,19,39,40), siendo la hipofibrinogemia la más frecuente (10,24); la hipofibrinogemia alcanza su nadir a las cuatro a cinco semanas de la muerte fetal, con recuperación total dentro de 48 horas posparto (9, 41).

PREVENCIÓN

El embarazo múltiple es un embarazo de alta complejidad, incluye el elevado riesgo de mortalidad fetal in útero, que puede presentarse incluso a pesar de un control prenatal estricto. La etiología de la muerte de un gemelo, como se explicó previamente, es variable y afecta principalmente a los embarazos gemelares monocoriales.

Las anastomosis vasculares presentes en la placenta de los embarazos monocoriales, causan en algunos casos, cambios significativos del volumen sanguíneo en cada gemelo. Este desequilibrio hemodinámico causa complicaciones como STFF, perfusión arterial reversa (TRAP) y transfusión fetal aguda asociado a la muerte intrauterina de uno de los fetos.

El STFF afecta al 20% de los embarazos monocoriales (42) y causa una mortalidad de los dos fe-

tos de hasta 70% (43). Se ha desarrollado un tratamiento efectivo con técnica láser para disminuir las anastomosis vasculares, aumentando la sobrevivencia de un gemelo en 30% y de ambos en 50-60% (43). Además, es una terapia protectora de la transfusión aguda del gemelo sobreviviente, cuando el embarazo se complica con la muerte unifetal (44,45).

La RCF selectiva se presenta hasta en el 25% de los embarazos gemelares, tanto monocoriales como bicoriales (42). La prevención de la muerte de ambos gemelos depende de la edad de inicio del síndrome y de la posibilidad del equipo de neonatología para recibir fetos prematuros. Cuando la muerte de un gemelo afectado por RCF se produce en un embarazo monocorial, hay riesgo de secuelas en el gemelo sobreviviente por la presencia de anastomosis vasculares placentarias. En estos casos, se plantea recibir dos fetos prematuros, un gemelo enfermo y uno sano, o esperar la muerte del gemelo enfermo para ganar EG en el gemelo sano, exponiéndole al potencial riesgo de la teoría tromboembólica y de hipoperfusión, sin embargo, este manejo es sugerible para ganar edad gestacional en los embarazos bicoriales cuando los fetos son extremadamente prematuros.

Un estudio que mostró un aumento significativo de muerte de un gemelo sin causa en el tercer trimestre (4,6%), sugiere que la interrupción del embarazo más temprana en los embarazos monocoriales biamnióticos, entre 32 a 34 semanas, es una forma de prevención que equilibra el riesgo de muerte intrauterina y las complicaciones derivadas de la prematuridad (21).

MANEJO

El manejo del embarazo gemelar complicado por la muerte de un gemelo depende principalmente de la edad gestacional cuando ocurre la muerte y de la corionicidad del embarazo.

Intervención en el primer trimestre. Dado el buen pronóstico sobre el gemelo sobreviviente, cuando la muerte de su compañero ocurre en el primer trimestre, es recomendable continuar el control del embarazo como embarazo único. Los recién nacidos de estos embarazos, si bien estadísticamente presentan un peso al nacer más bajo cuando se comparan con embarazos únicos ($p < 0,001$), no tienen mayor frecuencia de RCF ni aumento en la morbi/mortalidad (46,47).

Intervención en el segundo trimestre en embarazo gemelar monocorial. El manejo del gemelo sobreviviente parte de la base de dos riesgos, la prematuridad y la alteración neurológica secundaria a anemia fetal por transfusión aguda hacia el gemelo muerto

o al paso de elementos tromboembólicos desde el feto muerto.

Existe una revisión de 12 casos de embarazos gemelares monocoriales con diagnóstico de STFF, donde uno de los gemelos falleció dentro de 3 días de manejo con láser (6 casos), amniodrenaje (4 casos), ambos (1 caso) o láser con coagulación del cordón (1 caso) con edad gestacional desde 17 a 26 semanas, en los que se realizó una cordocentesis para evaluar anemia fetal dentro de las primeras 24 horas. En 6 casos se necesitó una transfusión (grupo con terapia láser 1/6, amniodrenaje 3/4 y procedimientos combinados 2/2), los resultados se siguieron con ecografía más Doppler semanal y RM a las 32 semanas de EG, al nacimiento con examen físico completo y ecografía transfontanelar, y el último control al año. De los 12 infantes, 10 tuvieron desarrollo adecuado hasta el año de seguimiento, uno tuvo leucomalacia periventricular a las 34 semanas donde se decidió su interrupción y otro al mes de nacimiento (27).

Se piensa que la terapia láser bloquea las anastomosis vasculares placentarias, por lo tanto protege al gemelo sobreviviente de la hipoperfusión por exanguinación, y evita el paso de material tromboembólico desde el feto muerto hacia el feto vivo (aunque esta teoría prácticamente se ha dejado de lado).

Si bien se ha propuesto como razonable hacer una cordocentesis al feto sobreviviente, para evaluar la existencia de anemia aguda y efectuar una transfusión intrauterina, el no conocer con exactitud el momento en que se produce el daño, parece muy agresivo someter a todos los fetos sobrevivientes a una cordocentesis, pues el daño al momento del procedimiento ya podría estar establecido.

Un estudio evaluó la utilidad de medir la velocidad del peak sistólico de la arteria cerebral media (VPS - ACM), para el diagnóstico de anemia fetal luego de la muerte de un gemelo en 20 embarazos monocoriales, comparado con la cordocentesis. Se confirmó 10 casos de anemia fetal por cordocentesis (gold estándar), mostrando una sensibilidad y especificidad de 90%, con una tasa de falsos negativos de 10% para la evaluación ecográfica de la VPS - ACM (45), con estos datos se calculó el likelihood ratio (LR) positivo 9 y LR negativo 0,11. En resumen, la medición de la VPS - ACM es una técnica efectiva para diagnosticar anemia fetal y disminuye el número de intervenciones invasivas innecesarias.

Intervención en el segundo trimestre en embarazo gemelar bicorial. El feto sobreviviente de un embarazo gemelar bicorial complicado con la muerte de un gemelo, está protegido del daño fetal secunda-

rio a elementos tromboembólicos y a hipoperfusión por anemia aguda, por tener placentas individuales para cada feto. El mayor riesgo presente en los sobrevivientes de los embarazos bicoriales deriva de la prematuridad (23).

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

Ecografía. Un estudio de 43 embarazos gemelares complicados con la muerte de un feto, no encontró diferencias significativas por corionicidad en los hallazgos ecográficos cerebrales al nacimiento, sin embargo, mostró que el 90,9% de los recién nacidos menores de 32 semanas presentó algún tipo de alteración ecográfica cerebral, a diferencia de aquellos en edades gestacionales mayores, donde solo hubo 35% ($p < 0,001$) (14).

Otro estudio, mostró una diferencia significativa de los hallazgos ecográficos entre embarazo monorial y bicorial, con alteraciones en el examen reportado en fetos de embarazos monocoriales (22), sugiriendo que el daño neurológico fetal es secundario a hipoperfusión por anemia aguda.

Resonancia magnética (RM). La RM permite una mejor evaluación de las anomalías de la corteza y materia blanca de origen isquémico (48). En una evaluación de 21 casos, 7 reportaron alteraciones por RM con una correlación de 57% con la ecografía, que solo detectó 3 casos (49).

Las lesiones isquémicas pueden aparecer como áreas focales o difusas con aumento de la señal en T2. Una evaluación de la utilidad de la RM, describe la importancia de un examen inicial y repetirlo por lo menos 2 semanas después para detectar lesiones subagudas o crónicas en el feto sobreviviente (50). Se explica que un examen normal no está exento de daño fetal, sin embargo, da mejor pronóstico no tener lesiones (14,20).

INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO

Dada la escasa información y las series de seguimiento con muestras muy pequeñas, sugerimos crear un plan de manejo individualizado, partiendo por la evaluación de la corionicidad y EG al momento de detectar la muerte de uno de los gemelos. La decisión del momento de interrupción en estos embarazos requiere un equilibrio entre evitar el daño secundario a un medio hostil in útero y el riesgo de daño secundario a la prematuridad (51, 52).

Un estudio mostró que el intervalo al parto fue mayor en los fetos sanos, 11,1 semanas comparado con 5,3 semanas en el grupo con secuelas ($p=0,0001$) (36). Un reporte de un caso, con interrupción dentro de los 30 minutos de la muerte de un

gemelo, no logró mejoría del resultado perinatal (53). Estos resultados, acompañados de la falta de conocimiento exacto del momento del daño multiorgánico, sugieren que el parto inmediato no sería la mejor elección para mejorar el pronóstico (39), el cual tampoco se favorece con una vigilancia estricta (14).

Luego de las 24 semanas y hasta las 34 semanas, la colocación de corticoides para madurez pulmonar y manejo conservador hasta las 36 semanas ha sido descrito independientemente de la corionicidad (39), sin embargo, pareciera ser un manejo más factible para embarazos bicoriales (23). En embarazos monocoriales, sería razonable esperar hasta las 32-34 semanas, para sobrepasar el mayor riesgo de secuelas derivadas de la prematuridad, balanceando con el mayor riesgo de muerte en el tercer trimestre (21). Otros reportes avalan la interrupción inmediata, si el diagnóstico de muerte fetal se da en embarazos con más de 34 semanas (14, 23). Existen indicaciones de interrupción inmediata, como las alteraciones en las evaluaciones ecográficas, pruebas de bienestar fetal y enfermedad materna concomitante (10).

En cuanto a la vía de parto, se ha visto que la cesárea no mejora los resultados perinatales, por lo tanto se debe privilegiar el parto vaginal, reservando la interrupción por cesárea a aquellas indicaciones obstétricas habituales (10,14).

CONTROL MATERNO

Respecto a la madre, se sabe con seguridad que el riesgo de coagulopatía está presente solo a partir de las 4-5 semanas posteriores a la muerte fetal, siempre que el feto tenga más de 20 semanas. Por lo tanto, una analítica basal con tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno y recuento plaquetario, es lo indicado. Luego el estudio seguirá cada semana, especialmente en presencia de fibrinógeno menor a 250 mg/dL (10,14,54). Si bien se reportó un caso, donde la terapia con heparina ayudó a revertir la CID y prolongar el embarazo hasta alcanzar madurez pulmonar, sin mayor riesgo materno (55), esta es una terapia que debe ser discutida en cada caso en particular. No se recomienda la evaluación del dímero D o productos de degradación del fibrinógeno por estar elevados basalmente durante el embarazo (54).

Adicionalmente resaltamos la necesidad de brindar un soporte emocional a los padres y aportar la información necesaria que ayude a tener un mejor control del embarazo (14, 23). En la Figura 2, indicamos un algoritmo de manejo para enfrentar

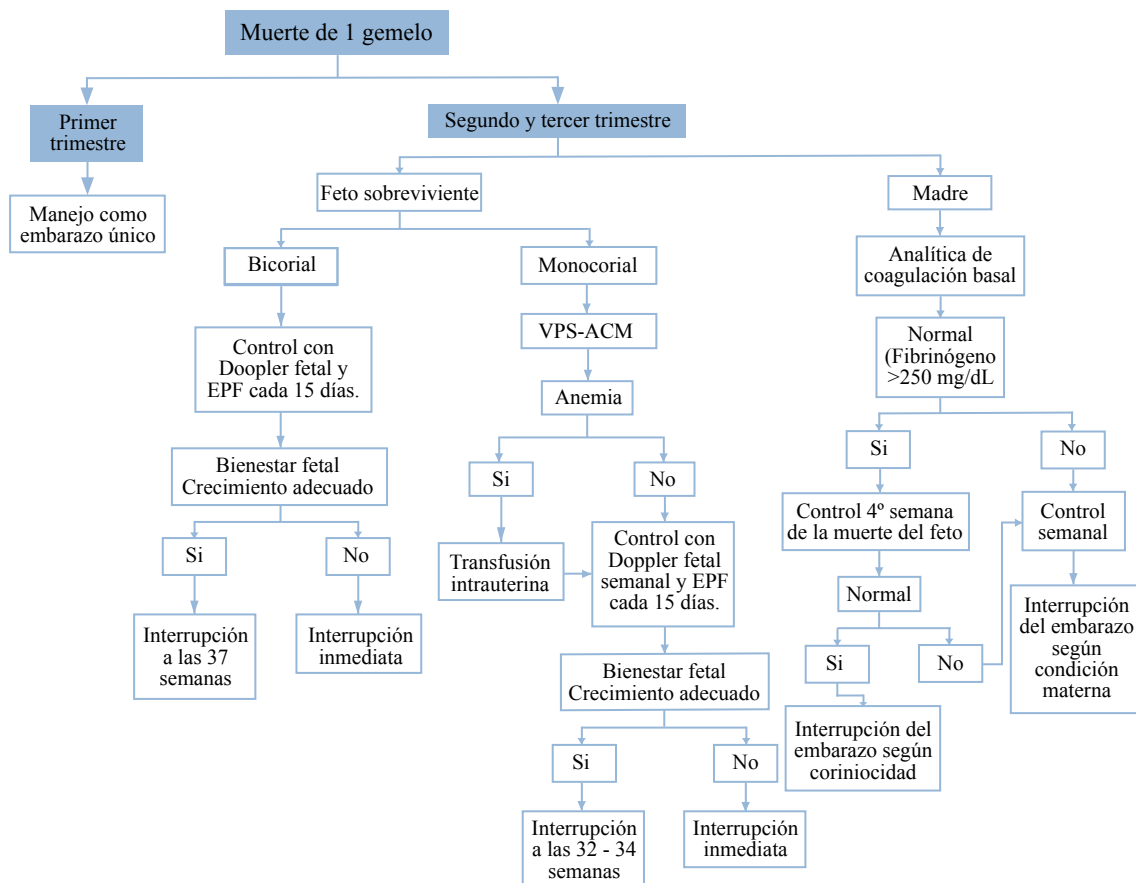


Figura 2. Algoritmo de manejo del embarazo gemelar complicado con la muerte de un feto in útero.

esta situación clínica.

CONCLUSIONES

El manejo del embarazo gemelar complicado con la muerte de un feto in útero es desafiante, entre otras razones pues la mejor evidencia disponible es resultado de reportes de casos y series pequeñas. El diagnóstico temprano de la corionicidad, la edad gestacional, y la patología fetal y obstétrica, permiten optimizar el manejo de los embarazos complicados con la muerte unifetal para mejorar los resultados del gemelo sobreviviente y la madre.

REFERENCIAS

1. Blickstein I, Goldman RD, Mazkereth R. Incidence and birth weight characteristics of twins born to mothers aged 40 years or more compared with 35-39 years old mothers: a population study. *J Perinat Med* 2001;29:128-32.
2. ICMART. World Collaborative Report on Assisted Reproductive Technology, 2002. *Hum Reprod* 2009;24:2310-20.
3. Nazer J, Aguila A, Cifuentes L. La frecuencia de nacimientos de gemelos aumentó en un hospital chileno coincidiendo con el consumo periconcepcional de harina fortificada con ácido fólico. *Rev Méd Chile* 2006;134:48-52.
4. Murphy KW. Intrauterine death in a twin: implications for the survivor. In: Ward RH, Whittle M, editors. *Multiple pregnancy*. London: RCOG Press;1995:218-30.
5. Fusi L, Gordon H. Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:511-6.
6. Lee YM, Wylie BJ, Simpson LL, D'Alton ME. Twin chorionicity and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2008;111(2 Pt 1):301-8.
7. Sampson A. Vanishing twins: the frequency of spontaneous fetal reduction of a twin pregnancy. *Ultrasound*

- Obstet Gynecol 1992;2:107-9.
8. Cherouny P, Hoskins I, Johnson T, Niebyl J. Multiple pregnancy with late death of one fetus. *Obstet Gynecol* 1989;74:318-20.
 9. Woo HHN, Sin SY, Tang LCH. Single foetal death in twin pregnancies: review of the maternal and neonatal outcomes and management. *HKMJ* 2000;6:293-300.
 10. Villalobos N, López C. Síndrome del gemelo muerto. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62:11-5.
 11. Posner AC, Klein MA. Fetus papyraceus. *Obstet Gynecol* 1954;3:106-10.
 12. Dictionary Mosby's Medical. 8th edition. 2009. Hallado en: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/fetal+maceration>.
 13. Saito K, Ohtsu Y, Amano K, Nishijima M. Perinatal outcome and management of single fetal death in twin pregnancy: A case series and review. *J Perinat Med* 1999;27:473-7.
 14. Cruceyra M, de La Calle M, Rodríguez R, Magdaleno Dans F, González A. Pronóstico materno y perinatal en la gestación gemelar con muerte de un gemelo intraútero: estudio retrospectivo. *Toko-Gin Pract* 2011;70:58-62.
 15. Axt R, Mink D, Hendrik J, Ertan K, von Blohn M, Schmidt W. Maternal and neonatal outcome of twin pregnancies complicated by single fetal death. *J Perinat Med* 1999;27:221-7.
 16. Pharoah POD. Neurological outcome in twins. *Semin Neonatol* 2002;7:223-30.
 17. Landy HJ, Keith LG. The vanishing twin: a review. *Human Reprod Update* 1998;4:177-83.
 18. Kilby MD, Govind A, O'Brien PM. Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: a comparison with viable twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994;84:107-9.
 19. Petersen IR, Nyholm HC. Multiple pregnancies with single intrauterine demise. Description of twenty-eight pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:202-6.
 20. Simonazzi G, Segata M, Ghi T, Sandre F, Ancora G, Bernardi B, Tani G, Rizzo N, Santini D, Bonasoni P, Pilu G. Accurate neurosonographic prediction of brain injury in the surviving fetus after the death of a monochorionic cotwin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:517-21.
 21. Barigye O, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L, Fisk N. High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Medicine* 2005;2(e172):521-7.
 22. Bajoria R, Wee LY, Anwar S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999;14:2124-30.
 23. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Single twin demise: consequence for survivors. *Sem Fetal Neonat Med* 2010;15:319-26.
 24. Moore CM, McAdams AJ, Sutherland J. Intrauterine disseminated intravascular coagulation: A syndrome of multiple pregnancy with a dead twin fetus. *J Pediatr* 1969;74:523-8.
 25. Fusi L, Mc Parland P, Fisk P, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion syndrome: posible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 1991;78:517-20.
 26. Okamura K, Murotsuki J, Tanigawara S, Uehara S, Yajima A. Funipuncture for evaluation of hematologic and coagulation indices in the surviving twin following co-twin's death. *Obstet Gynecol* 1994;83:975-8.
 27. Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:360-3.
 28. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:800-3.
 29. Prömpeler H, Madjar H, Klosa W, Du Bois A, Zahradnik H, Schillinger H, Breckwoldt M. Twin pregnancies with single fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:205-8.
 30. van Heteren CF, Nijhuis JG, Semmekrot BA, Mulders LG, van den Berg PP. Risk for surviving twin after fetal death of co-twin in twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1998;92:215-9.
 31. Gaucherand P, Rudigoz RC, Piacenza JM. Monofetal death in multiple pregnancies: risks for the co-twin, risk factors and obstetrical management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;55:111-5.
 32. Glinianaia SV, Pharoah POD, Wright C, Rankin JM. Fetal or infant death in twin pregnancy: neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F9-15.
 33. Pharoach POD, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *The Lancet* 2000;355:1597-602.
 34. Williams K, Hennessy E, Alberman E. Cerebral palsy: effects of twinning, birthweight and gestational age. *Arch Dis Child* 1996;75:F178-82.
 35. Mohazath HR, Spigos DG, Anciaux D, Nadimapalli V. Fetus papyraceus. *AJR* 1993;160:665-6.
 36. Nicolini U, Poblete A. Single intrauterine death in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:297-301.
 37. Ong SSC, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006;113:992-8.
 38. Landy HJ, Weingold AB. Management of a multiple gestation complicated by an antepartum fetal demise. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:171-6.
 39. Fichera A, Zambolo C, Accorsi P, Martelli P, Ambrosi C, Frusca T. Perinatal outcome and neurological follow up of the cotwins in twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:37-40.
 40. Kaufman HK, Hume RF Jr, Calhoun BC, Carlson N, Yorke V, Elliott D, Evans MI. Natural history of twin gestation complicated by in utero fetal demise: associations of chorionicity, prematurity, and maternal morbidity. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:442-6.
 40. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Chapter 35. Obstetrical He-

- morrhage. Williams Obstetrics, 23e. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=60>.
41. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monozygotic twin pregnancies: Relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:417-26.
 42. Moise K, Johnson A. Management of twin-twin transfusion syndrome. UpToDate 19.1.2011. Hallado en: http://www.uptodate.com/contents/management-of-twin-twin-transfusion-syndrome?source=see_link.
 43. O'Donoghue K, Rutherford M, Engineer N, Wimalasundera R, Cowan F, Fisk N. Transfusional fetal complications after single intrauterine death in monozygotic multiple pregnancy. *BJOG* 2009;116:804-12.
 44. Senat MV, Loizeau S, Couderc S, Bernard JP, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monozygotic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1320-4.
 45. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Human Reprod* 2005;20:2821-9.
 46. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study. *Fertil Steril* 2008;90:310-4.
 47. Garel C, Delezoide AL, Elmaleh-Berges M, Menez F, Fallet-Bianco C, Vuillard E, Luton D, Oury JF, Sebag G. Contribution of fetal MR imaging in the evaluation of cerebral ischemic lesions. *Am J Neuroradiol* 2004;25:1563-8.
 48. Jelin AC, Norton ME, Bartha AI, Fick A, Glenn O. Intracranial magnetic resonance imaging findings in the surviving fetus after spontaneous monozygotic cotwin demise. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:398.e1-398-5.
 49. Glenn O. MR imaging of the fetal brain. *Pediatr Radiol* 2010;40:68-81.
 50. Evans MI, Lau TK. Making decisions when no good choices exist: delivery of the survivor after intrauterine death of the co-twin in monozygotic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:191-5.
 51. Hanna JH, Hill JM. Single intrauterine fetal demise in multiple gestation. *Obstet Gynecol* 1984;63:126-30.
 52. Karageyim Karsidag AY, Kars B, Dansuk R, Api O, Unal O, Turan MC, Goynumer G. Brain damage to the survivor within 30 min of co-twin demise in monozygotic twins. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:91-5.
 53. Poblete A, Carvajal J, Ferreira F, Kushner L, Donoso B, Durán R, Robles C, Oyarzún E. Embarazo gemelar con un óbito: Rescate mediante transfusión intravascular intrauterina. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:239-41.
 54. Romero R, Duffy TP, Berkowitz RL, Chang E, Hobbins JC. Prolongation of a preterm pregnancy complicated by death of a single twin in utero and disseminated intravascular coagulation. Effects of treatment with heparin. *N Engl J Med* 1984;310:772-4.
-

Revista de Revistas

Un estudio randomizado de terapia de reemplazo de nicotina en parches en el embarazo

Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ, Watts K, Britton J, Lewis S; Smoking, Nicotine, and Pregnancy (SNAP) Trial Team. *N Engl J Med* 2012;366:808-18.

Análisis crítico: Jorge Carvajal C. PhD¹, Claudio Vera P-G. MSc^{1,2}

¹ Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología. ² Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN (1)

Introducción: La terapia de reemplazo con nicotina es efectiva para dejar de fumar fuera del embarazo y su uso es ampliamente recomendado durante el embarazo. Investigamos la eficacia y seguridad de parches de nicotina durante el embarazo. **Métodos:** Reclutamos participantes de siete hospitales en Inglaterra con edades entre 16 y 50 años, con embarazos entre 12 y 24 semanas de gestación, y quienes fumarán cinco o más cigarrillos diarios. Los participantes recibieron apoyo conductual para dejar de fumar y fueron asignados al azar a 8 semanas de tratamiento con parches de nicotina activos (15 mg por 16 horas) o parches placebo. El resultado primario fue la abstinencia desde la fecha de dejar de fumar hasta el parto, validado mediante medición de monóxido de carbono exhalado o cotinina salival. La seguridad fue evaluada monitorizando resultados adversos del embarazo y parto. **Resultados:** De 1050 participantes, 521 fueron asignados al azar a terapia de reemplazo con nicotina y 529 a placebo (Tabla I). No hubo diferencias significativas en la tasa de abstinencia desde la fecha de suspensión de fumar hasta el parto entre los grupos de tratamiento con nicotina y el placebo (9,4% y 7,6% respectivamente; OR no ajustado 1,26; IC 95% 0,82-1,96), aunque la tasa fue más alta al mes en el grupo de terapia con nicotina que en el grupo placebo (21,3% vs 11,7%). El cumplimiento fue bajo, solo 7,2% de las mujeres asignadas a terapia de reemplazo con nicotina y 2,8% de los asignados

a placebo usaron los parches por más de un mes. Las tasas de resultados adversos en el embarazo y parto fueron similares en los dos grupos. **Conclusiones:** Agregar parches de nicotina (15 mg por 16 horas) al apoyo conductual para dejar de fumar a mujeres que fuman durante el embarazo, no mejora significativamente la tasa de abstinencia de fumar hasta el parto o el riesgo de eventos adversos durante el embarazo o parto. Sin embargo, las bajas tasas de cumplimiento limitan substancialmente la evaluación de seguridad.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. RELEVANCIA CLINICA DE LA INVESTIGACION

Se ha establecido que el hábito tabáquico durante el embarazo empeora el resultado perinatal, específicamente aumentado el riesgo de parto prematuro, aborto espontáneo, restricción de crecimiento, muerte súbita neonatal y trastornos conductuales y psiquiátricos a largo plazo (2). Incluso recientemente se ha demostrado la asociación entre el hábito tabáquico durante el embarazo y un mayor riesgo de malformaciones congénitas (3). Se comprende con facilidad, que es indispensable suspender el hábito tabáquico durante el embarazo. En efecto, se considera al cigarrillo como el factor de riesgo perinatal prevenible, de mayor importancia.

Las terapias conductuales y farmacológicas han sido ampliamente recomendadas para lograr

Tabla I
RESULTADOS DE ABSTINENCIA DEL HÁBITO TABÁQUICO EN EL EMBARAZO

| Resultado | Nicotina* (n=521) | Placebo* (n=529) | OR (IC 95%) | OR ajustado (IC 95%) |
|--|----------------------|---------------------|------------------|-------------------------|
| Primario Abstinencia desde el día en que dejan de fumar hasta el parto; evaluado por auto-reporte y comprobado por medición de monóxido de carbono exhalado y cotinina en la saliva | 49 (9,4) | 40 (7,6) | 1,26 (0,82-1,96) | 1,27 (0,82-1,98) |
| Secundarios Abstinencia por un mes desde el día en que dejan de fumar, solo autoreporte | 131 (25,1) | 74 (14,0) | 2,07 (1,51-2,85) | 2,13 (1,54-2,95) |
| Abstinencia por un mes desde el día en que dejan de fumar, validado | 111 (21,3) | 62 (11,7) | 2,05 (1,46-2,88) | 2,10 (1,49-2,97) |

* Resultados expresados como n (%)

cesación del tabaquismo en la población general, específicamente, el uso de parches de nicotina ha demostrado su eficacia en población general (4). Sin embargo, la eficacia de los parches de nicotina no ha sido demostrada durante el embarazo como un fármaco útil para reducir el hábito tabáquico y mejorar el resultado perinatal. Pese a la carencia de estudios significativos que avalen su uso, los parches de nicotina son recomendados en guías clínicas para reducir el tabaquismo en embarazadas (5).

B. EL ESTUDIO (1)

Diseño: Estudio clínico controlado randomizado doble ciego en 7 centros en Inglaterra. *Pacientes:* 1050 mujeres entre 16 y 50 años, con embarazos entre 12 y 24 semanas de gestación, y quienes fumarán cinco o más cigarrillos diarios. *Intervención:* 521 mujeres fueron asignadas a tratamiento por 8 semanas con parches de nicotina (15 mg por 16 horas) asociados a terapia de apoyo conductual para dejar de fumar. *Comparación:* 529 mujeres fueron asignadas a tratamiento por 8 semanas con parches de placebo, asociados a terapia de apoyo conductual para dejar de fumar. *Resultado primario:* Cese del hábito tabáquico al momento del parto (abstinencia desde el día en que dejan de fumar hasta el parto) evaluado por autoreporte y comprobado por medición de monóxido de carbono exhalado y cotinina salival. *Resultados secundarios:* Miden resultado perinatal y materno, y otros resultados respecto del cese del tabaquismo, como la abstinencia al final del primer mes desde el inicio de la suspensión (por autoreporte o comproba-

do por monóxido de carbono exhalado o cotinina salival). *Resultados:* No se observaron diferencias significativas en el resultado primario. Entre los resultados secundarios medidos, el único que mostró diferencia significativa fue una mayor proporción de abstinencia por un mes, en el grupo que usó parches activos de nicotina. No hubo diferencias en el resultado perinatal.

C. ANALISIS CRÍTICO

Validez interna: Estudio con bajo riesgo de sesgo que describe apropiadamente criterios de inclusión, randomización, ocultamiento de la secuencia, ciego, seguimiento y análisis (Tabla II).

Resultados: El estudio demuestra ausencia de beneficio del uso de parches de nicotina asociados a terapia conductual para dejar de fumar durante el embarazo.

Si bien el estudio intenta demostrar la seguridad de esta droga, el poder del estudio no fue calculado para medir este efecto, de modo que estos resultados no son confiables, más aún si se considera que la tasa de cumplimiento con la intervención fue muy baja. Del mismo modo, no es posible hacer un estudio de eficacia de la droga (menos del 10% de las pacientes usaron la droga por tiempo prolongado). *Comentario:* Estudio de buen diseño y sin fuentes evidentes de sesgo, con apropiado poder estadístico, que no muestra efectos del uso de nicotina en parches, asociado a terapia conductual, como una estrategia efectiva para dejar de fumar durante el embarazo. El cese del hábito tabáquico permite evitar los efectos adversos del tabaco en el embarazo,

Tabla II
PLANILLA DE ANÁLISIS

| | |
|---|---|
| Randomizado | Si |
| Ocultamiento de la secuencia de randomización | Si, randomización centralizada, estratificada por centros, en bloques permutados de tamaño variable |
| Grupos similares al inicio | Si |
| Cálculo tamaño muestral | Si, apropiado y completado |
| Ciego: | |
| Pacientes | Si |
| Tratantes | Si |
| Recolectores de datos | No especificado |
| Adjudicador de eventos | No especificado |
| Analistas o investigadores | No especificado |
| Análisis por intención de tratar | Si |
| Seguimiento | El riesgo de sesgo por falla de seguimiento es mínimo. Se completó el seguimiento en: 93,1% grupo nicotina y 93,8% grupo placebo. |
| Cumplimiento intervención | Muy bajo, solo el 7,2% de las pacientes del grupo nicotina y 2,8% del grupo placebo usaron los parches por más de un mes. |

siendo este un factor corregible. Debemos hacer el mayor esfuerzo posible para evitar el uso del cigarrillo en las embarazadas. La presente investigación muestra ausencia del beneficio del uso de la nicotina, y resalta la importancia de la terapia de apoyo conductual.

En Chile, la incidencia del tabaquismo en embarazadas se encuentra alrededor del 28%, y menos del 50% de ellas suspende el hábito por estar embarazada (6). Se requiere de una estrategia a nivel nacional para enfrentar este problema.

REFERENCIAS

1. Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ, Watts K, Britton J, Lewis S; Smoking, Nicotine, and Pregnancy (SNAP) Trial Team. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med.* 2012;366:808-18.
2. Shea AK, Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob Res* 2008;10:267-78.
3. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173.687 malformed cases and 11,7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011;17:589-604.
4. Aubin HJ, Karila L, Reynaud M. Pharmacotherapy for smoking cessation: present and future. *Curr Pharm Des* 2011;17:1343-50.
5. Society for the Study of Addiction, [treatobacco.net](http://www.treatobacco.net). Treatment guidelines (http://www.treatobacco.net/en/page_224.php).
6. Mallol J, Brandenburg D, Madrid R, Sempertegui F, Ramírez L, Jorquera D. Prevalencia de tabaquismo durante el embarazo en mujeres chilenas de bajo nivel socioeconómico. *Rev Chil Enferm Respir* 2007;23:17-22.