

## Editorial

# Violencia contra la mujer: rol del ginecólogo en el combate de un flagelo que impacta negativamente en la salud integral de la mujer

---

Este 1 de abril un nuevo directorio asume al interior de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, por un período de dos años. Como sus predecesores, sus integrantes parten llenos de entusiasmo, motivaciones y dispuestos a asumir los desafíos que la sociedad nos demanda. Así también existe el compromiso, en cada uno de ellos, de continuar concretando las tareas iniciadas por sus antecesores e iniciar otras nuevas, todas acciones tendientes a velar por la salud integral de la mujer. Coincide con este nuevo período el octogésimo aniversario de la creación de nuestra Sociedad, evento que tendrá lugar en el año 2015. Es por ello que resulta relevante recordar los principios que motivaron su creación, así como también los desafíos que los fundadores se propusieron y por los cuales debemos continuar bregando.

La Sociedad de Obstetricia y Ginecología fue fundada en el año 1935, gracias a la visión del Dr. Carlos Monckeberg Bravo. Desde sus inicios, la premisa que nos rigió fue que como sociedad científica debíamos velar porque la atención en ginecología y obstetricia fuera de calidad, regida por el marco ético y en condiciones de equidad. Una atención médica integral, basada en lo mejor del conocimiento científico disponible para la época y donde la incorporación de los nuevos medios técnicos emergentes fuese ser oportuna, todo en pos de garantizar los mejores estándares de salud para la mujer. Así los fundadores establecieron una definición amplia de salud que no se limitaba al ámbito obstétrico, propio de una maternidad exitosa, sino que aborda las dimensiones psicológicas, afectivas, sociales, sexuales, culturales, etc., que posee toda mujer desde su nacimiento hasta su muerte. Los ginecólogos éramos y somos médicos consejeros, suerte de confidente de nuestras pacientes en las distintas etapas de su vida.

Ha sido en este marco de definiciones que nuestra Sociedad se ha transformado en un agente pro-activo en el diseño de las políticas públicas tendientes a mejorar los indicadores de salud de la mujer. A través de las décadas, diversos miembros de nuestra Sociedad han sido actores y líderes en la definición y ejecución de políticas destinadas a: reducir la mortalidad materna asociada al embarazo, parto y puerperio, promover la educación sexual en los distintos niveles sociales y etarios o defender los derechos reproductivos de la mujer. La labor ha sido exitosa en muchas de estas materias, sin embargo, para muchas de ellas queda mucho camino por recorrer y para otras ni siquiera hemos dado el primer paso.

Una de las tareas pendientes y que el directorio entrante pretende abordar durante su ejercicio es la *violencia de género*. Un flagelo que afecta a la mujer durante toda la vida y que tiene su expresión más grave en el femicidio.

Para muchos de los que leen esta editorial puede parecer un tema lejano e impropio del quehacer del especialista. Para otros les sonará más cercano y tal vez atingente, sólo por el conocimiento que se tuvo al leer del último caso de femicidio en las páginas del diario o por internet, mientras se esperaba la llegada de la siguiente paciente.

Sin embargo, el objetivo de esta editorial es poner en la palestra un tema poco conocido por la mayoría de nuestros colegas y que puede tener dimensiones impensadas. Este artículo busca además dar a conocer evidencias que muestra que se trata de un problema relevante para nuestra Sociedad y donde los ginecólogos y las matronas tenemos algo que decir y que hacer, más aún si mantenemos en mente un principio eje que motiva nuestro quehacer..... ser un médico consejero de cabecera.

---

Para introducir el tema es necesario definir el problema: ¿qué es violencia de género? *La violencia de género* es un tipo de violencia física o psicológica ejercida contra cualquier persona sobre la base de su sexo o género. Es un problema que puede incluir asaltos o violaciones sexuales, prostitución forzada, explotación laboral, aborto selectivo en función del sexo, violencia física y sexual contra prostitutas, infanticidio femenino, tráfico de personas, violaciones sexuales durante período de guerra, ataques homofóbicos hacia personas o grupos de personas homosexuales, lesbianas, bisexuales y transgéneros, entre otros (1). Es un problema que por tanto afecta habitualmente a la mujer.

De hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que *“entre un 15% y un 71% de las mujeres han sufrido violencia física o sexual infligida por su pareja en algún momento de sus vidas”*. Dichos abusos, se dan en todas las clases sociales y en todos los niveles económicos y tienen graves consecuencias para la salud de la mujer, ya sea en forma de embarazos no deseados o de infecciones de transmisión sexual, depresión o enfermedades crónicas. Así también los reportes de este organismo indican que hasta un quinto de las mujeres refieren haber sufrido abusos sexuales antes de los 15 años (2).

El 20 de diciembre de 1993, las Naciones Unidas ratificó la declaración sobre la eliminación de la violencia contra la mujer, donde se afirmaba que esta violencia es un grave atentado a los derechos humanos de la mujer y la niña. En dicha declaración se definió como violencia contra la mujer *“a todo acto de violencia basado en la pertenencia al sexo femenino que tenga o pueda tener como resultado un daño o sufrimiento físico, sexual o psicológico para la mujer, así como las amenazas de tales actos, la coacción o la privación arbitraria de la libertad, tanto si se producen en la vida pública como en la vida privada”*. Dichos actos de violencia se pueden producir al interior de la familia, en la comunidad y en el Estado. Estos actos presentan numerosas facetas que van desde la discriminación y el menosprecio hasta la agresión física o psicológica y el femicidio (3).

En el año 1995 tuvo lugar en Beijing, China, la Cuarta Conferencia sobre la Mujer, donde la humanidad se comprometió a velar por el derecho de toda mujer a disfrutar de los mejores estándares de salud física y mental que sean posibles de alcanzar. Principios cardinales que se establecieron para lograr el cumplimiento de dicho compromiso incluyeron: el evitar todo acto de discriminación e inequidad en términos de acceso a la nutrición, educación y atención en salud, la defensa de los

derechos reproductivos pero también consideraba el establecimiento de políticas tendientes a evitar todo acto de violencia contra la mujer, entre otros. Chile estuvo presente en dicha ocasión y se hizo el compromiso como país de cumplir con las acciones propuestas tendientes a alcanzar dicho objetivo (4). Probablemente, en gran parte de dichas acciones nuestro país ha estado a la altura. Sin embargo, en términos de luchar contra la violencia de género aún queda mucho por hacer.

Independiente del interés que el tema nos genere, debiésemos preguntarnos si: ¿Alguna de mis pacientes habrá sido objeto de algún tipo de violencia de género?, o ¿cuántas veces pregunté por este tema cuando una paciente acudía a solicitar mi ayuda por un tema de sexualidad?, .... y si se preguntó, ¿qué puedo hacer yo? A fin de entender la relevancia en hacer estas preguntas y entender nuestro rol, es importante conocer algo de la realidad nacional en términos de violencia contra la mujer.

Primero debemos saber que uno de los problemas que existe para cuantificar la magnitud de este problema tanto en Chile como en el resto del mundo es que estos fenómenos son muy difíciles de dimensionar, a causa de la vulnerabilidad de las víctimas y el contexto íntimo en que estos hechos normalmente ocurren. Sólo se tiene un conocimiento parcial de su incidencia por medio del registro de casos policiales por violencia intrafamiliar y delitos sexuales.

La información más precisa proviene del registro de femicidios. El año 2011, 1873 mujeres murieron por causas externas, 40 de ellos correspondieron a casos de femicidio, equivalentes al 2% del total de muertes por esta causa. Una estadística que lamentablemente no ha cambiado drásticamente en los últimos años. De hecho, el 2013 se registraron otros 40 casos de femicidio, femicidios que afectaron a mujeres cuya edad oscilaba entre los 19 y 69 años (5,6,7). La mayoría de ellas murieron a manos de su pareja o ex pareja y muchas de ellas dejaron hijos, cuyo cuidado debió ser asumido por familiares u organismos de asistencia y protección social. Muchas de ellas tuvieron episodios de violencia previa, de menor grado, y muchas de ellas pensaron que eso no volvería a pasar. Todos estos casos no solo tuvieron consecuencias individuales y familiares sino que conllevaron un impacto económico y social que en muchos casos debió ser asumido por el Estado (7).

Para algunos estos números pudiesen parecer poco relevantes desde la perspectiva pública, sin embargo, esto es la punta de un iceberg de violencia contra la mujer que tiene proporciones más grandes de las que uno pueda imaginar.

En Chile, la encuesta nacional de victimización por violencia intrafamiliar y delitos sexuales (8) realizada el año 2012 (la anterior fue el 2007) mostró que un 31,9% de las mujeres entre 15 y 65 años, declaraba haber sufrido alguna forma de violencia familiar alguna vez en su vida. Al analizar las distintas formas de violencia, 30,7% acusaba haber recibido violencia psicológica, 15,7% violencia física y 6,3% violencia sexual. Este estudio además mostró algunas características transversales entre aquellas mujeres que reconocieron haber sido agredidas, en cualquiera de sus formas. Era más frecuente en las mujeres residentes de algunas regiones (XV, VI y VIII), en niveles socioeconómicos más bajos (niveles D y E), en mujeres jefas de hogar, o cuando había educación obligatoria incompleta (media en el caso de la violencia psicológica o física, básica en el caso de la violencia física o sexual) y más prevalente en ciertos grupos etarios (entre 36 y 45 años). Al analizar las características del agresor más del 50% de las veces correspondía a la pareja y muchas veces los episodios violentos se asociaban al consumo de estimulantes como alcohol (entre 20 y 40%) y drogas (entre 7 y 11%)(8).

Debemos además conocer que hay al menos dos factores que dificultan dimensionar la magnitud del problema. El primero, la tendencia de las mujeres a minimizar la gravedad del hecho y no denunciar (75% de las mujeres piensa que la situación se resolvió o que mejorará). En este sentido, el 87,1% no denuncia por diversas causas, entre las cuales destaca la vergüenza por la situación que la afecta (40%) y la percepción de que no fue algo serio (12%). El segundo factor que entorpece es el hecho de que pese a conocer sus derechos y de la existencia de legislación que les protege (89% sabe de su existencia), la mayoría no desea recibir ayuda para enfrentar o resolver la situación (78%). Una de las razones para explicar este contrasentido es que un 39% no está dispuesta a participar de un proceso judicial y tiene miedo de las consecuencias familiares y económicas que pueda tener su resolución (8).

Un hallazgo relevante de este estudio fue que las mujeres violentadas, sí desean recibir la ayuda u orientación de un especialista en un centro. De hecho 67% mostró disposición a este tipo de apoyo, en particular a nivel primario, en los consultorios (8). Por tanto aquí toma relevancia la posibilidad de asistencia y labor educativa que pueda ejercer la matrona o el ginecólogo.

Lamentablemente tal oportunidad muchas veces no la aprovechamos. De hecho, el año 2011, el Dr. Aníbal Faundes, médico chileno radicado en Brasil y comisionado FIGO para la lucha contra

este flagelo, en el contexto del XXXIII Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología, abordó esta problemática poniendo énfasis en el ámbito sexual. Dentro de los aspectos relevantes que abordó en su conferencia fueron las dificultades que tenemos los especialistas para lidiar con el tema. En dicha oportunidad el Dr. Faundes señaló y cito textual *“es un problema que los médicos preferimos ignorar porque no sabemos actuar frente a él”*. De hecho sólo un 9 a 11% de los médicos en atención primaria consulta a sus pacientes por problemas de violencia doméstica (9). No preguntar sobre violencia doméstica puede conllevar perder la oportunidad de asistir o auxiliar a una víctima y por otra parte ignorar las consecuencias que tiene la violencia sexual en la mujer: trauma físico y psicológico, exposición y contagio de infecciones de transmisión sexual (ITS, ej. VIH), proceso inflamatorio pelviano e infertilidad, embarazo no deseado, aborto inseguro, provocado, vaginismo y depresión conducente al suicidio. En representación de FIGO, el Dr. Faundes recalco que *“es un deber de todo ginecólogo conocer sobre las normas de asistencia médica a toda mujer que ha sido víctima de violencia sexual”*. Dicha asistencia involucra la administración de medidas tendientes a proteger a la víctima (medidas médico-psicosociales) y a identificar al agresor (medidas médico-legales). Entre ellas se incluyen dar apoyo psicológico, prevenir un embarazo no deseado, prevenir y tratar precozmente una posible ITS, tratar posibles lesiones del tracto ginecológico, dar orientación legal (incentivar la denuncia) y asistencia social.

Los especialistas debemos conocer el problema, sus causas, los factores que contribuyen a estimular los actos violentos (ej. consumo de alcohol y drogas), de las estrategias educacionales que promueven una sexualidad sana y segura, de los derechos reproductivos de la mujer y de los programas gubernamentales que buscan prevenir actos violentos y dar asistencia oportuna a las víctimas, entre otros. Los estudios nos indican además que las estrategias más efectivas para reducir este flagelo se vinculan con promover políticas gubernamentales tendientes a educar a la población tanto femenina como masculina (10). Tal como quedó establecido en la conferencia de Beijing, dicha acción involucra capacitar a todo integrante del equipo de salud (4).

**‘Los ginecólogos debemos capacitarnos en estos temas a fin de influir no solo en nuestra paciente sino en su entorno.’**

Como ginecólogos debemos conocer de: a) las normas, ordenanzas y reglamentos que velan por

los derechos reproductivos de la mujer (i.e. normas nacionales sobre regulación de la fertilidad, norma y guía clínica de atención a víctimas de violencia sexual, norma sobre provisión de la anticoncepción de emergencia) (11,12), b) los programas gubernamentales "Chile Acoge" para la prevención de la violencia intrafamiliar y atención de las víctimas (que incluye red de centros de asistencia y protección a la mujer, en particular para las que han sido objeto de violencia sexual), de "Educación temprana" para prevenir y detectar la violencia en sus inicios (educación dirigida a niños, adolescentes y adultos jóvenes) (13) y el de "La violencia tiene mil caras" (una guía para profesionales y comunicadores/as de medios de comunicación en violencia contra las mujeres) (14), c) de las campañas publicitarias como "me empelota la violencia contra la mujer" o "pololeo sin violencia" y d) la legislación vigente (ley n°20.418 que fija normas sobre información, orientación y prestaciones en materia de regulación de la fertilidad, ley n°20.066 sobre violencia intrafamiliar, entre otras) (15,16).

El control ginecológico y obstétrico, donde: veíamos por una maternidad y sexualidad segura, damos consejería sobre planificación familiar, hacemos prevención y detección de otras patologías médicas (ej. hipotiroidismo y obesidad), todo con el fin de buscar la salud integral de la mujer, debe además constituir una oportunidad para explorar si existen factores de riesgo o eventos que puedan conducir a violencia intrafamiliar. Debe ser una instancia en la cual aprovechemos de educar a todo el grupo familiar. Y si tales eventos ya existen, dar consejería a las víctimas sobre las acciones a ejecutar a fin de evitar que la violencia se acreciente en el futuro. No hacerlo tiene como consecuencia daños físicos y psicológicos mayores, situación que como ginecólogos tal vez hemos escuchado o visto en nuestra consulta en el pasado, muchas veces de manera impávida o indiferente, siempre desde la vereda del frente.

Como Sociedad debemos asumir nuestro rol educador, capacitando a médicos y matronas, en especial a las nuevas generaciones de ginecólogos y obstetras, para que crucen la calle, se involucren y asistan o ayuden a toda mujer que pueda ser objeto potencial de violencia de género. Es por ello que este directorio asume el compromiso de comunicar y educar sobre este tema a través de todos los canales y medios con que cuenta (prensa, revistas, cursos y congresos, newsletter, Facebook, Twitter, canal SOCHOG, Youtube, entre otros) para

así contribuir a reducir este flagelo que impacta negativamente en la salud integral de la mujer.

Dr. Mauricio Cuello Fredes.  
Presidente.

Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

## REFERENCIAS

1. Kilmartin C, Allison J. Men's Violence Against Women: Theory, Research and Activism. Psychology Press 2007; pp 278.
2. Estudio multipaís de la OMS sobre salud de la mujer y violencia doméstica contra la mujer: Primeros resultados sobre prevalencia, eventos relativos a la salud y respuestas de las mujeres a dicha violencia, 2005. Disponible en: [http://www.who.int/gender/violence/who\\_multicountry\\_study/summary\\_report/summaryreportSpanishlow.pdf](http://www.who.int/gender/violence/who_multicountry_study/summary_report/summaryreportSpanishlow.pdf)
3. Declaración sobre la eliminación de la violencia contra la mujer. Resolución de la Asamblea General 48/104 del 20 de diciembre de 1993. Disponible en: [http://www.unhcr.ch/huridocda/huridoca.nsf/\(Symbol\)/A.RES.48.104.Sp?Opendocument](http://www.unhcr.ch/huridocda/huridoca.nsf/(Symbol)/A.RES.48.104.Sp?Opendocument)
4. Women and Health. Fourth World Conference on Women, Beijing, China, 1995. Disponible en: <http://www.un.org/womenwatch/daw/beijing/platform/health.htm>
5. Defunciones por grupo de edad y grupo de causas, DEIS, 2011.
6. Número de femicidios según región año 2011. (Datos obtenidos del Programa VIF, Chile Acoge, SERNAM), 2011.
7. Femicidios 2013, datos obtenidos desde [www.sernam.cl](http://www.sernam.cl).
8. Encuesta Nacional de VIF y delitos sexuales, Ministerio del Interior, AdimarkGfK, 2013.
9. Rodríguez M, Bauer H, McLoughlin E, Grumbach K., Screening and intervention for intimate partner abuse: practices and attitudes of primary care physicians. JAMA 1999;282(5):468-74.
10. Barker G, Ricardo C, Nascimento M. Cómo hacer participar a los hombres y los niños en la lucha contra la inequidad de género en el ámbito de la salud: algunos datos probatorios obtenidos de los programas de intervención. OMS 2007. Disponible en: <http://www.who.int/gender/documents/Men-SPAN.pdf>
11. MINSAL. Normas nacionales sobre la regulación de la fertilidad. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/795c63caff4ede9fe04001011f014bf2.pdf>
12. MINSAL. Norma y guía clínica de atención a víctimas de violencia sexual. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v70n1/art11.pdf>
13. Prevención de la Violencia Intrafamiliar: Programa Chile Acoge. Disponible en: [http://www.sernam.cl/descargas/plan\\_nacional\\_vif.pdf](http://www.sernam.cl/descargas/plan_nacional_vif.pdf)
14. La violencia tiene mil caras: Guía para Profesionales

- 
- y Comunicadores/as de Medios de Comunicación en Violencia Contra las Mujeres. Disponible en: [http://estudios.sernam.cl/documentos/?eMjM3NTYzNw==La\\_Violencia\\_tiene\\_Mil\\_Caras:\\_Guia\\_para\\_Profesionales\\_y\\_Comunicadores/as\\_de\\_Medios\\_de\\_Comunicaci%C3%B3n\\_en\\_Violencia\\_Contra\\_las\\_Mujeres](http://estudios.sernam.cl/documentos/?eMjM3NTYzNw==La_Violencia_tiene_Mil_Caras:_Guia_para_Profesionales_y_Comunicadores/as_de_Medios_de_Comunicaci%C3%B3n_en_Violencia_Contra_las_Mujeres)
15. Ley 20.418. Sobre conducta sexual de adolescentes; métodos de regulación de la fertilidad; derecho a la información; prevención del embarazo. Disponible en: [http://www.mineduc.cl/usuarios/convivencia\\_escolar/doc/201204161100160.ley\\_reg\\_fertilidad.pdf](http://www.mineduc.cl/usuarios/convivencia_escolar/doc/201204161100160.ley_reg_fertilidad.pdf)
16. Ley 20.066. Sobre violencia intrafamiliar. Disponible en: <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=242648>
-

## Trabajos Originales

# Efectividad del tratamiento médico con misoprostol según dosis administrada en aborto retenido menor de 12 semanas

Joaquín Errázuriz V.<sup>1</sup>, Milena Stambuk B.<sup>1</sup>, Felipe Reyes Z.<sup>a</sup>, Francisco Sumar U.<sup>a</sup>, Carlos Rondini F-D.<sup>1</sup>, Fernando Troncoso R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología, Unidad de Gestión Clínica de la Mujer y el Recién Nacido. Hospital Padre Hurtado, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

<sup>a</sup> Alumna/o, Escuela de Medicina, Universidad del Desarrollo.

## RESUMEN

*Antecedentes:* El manejo terapéutico del aborto retenido consiste en evacuar la cavidad uterina espontáneamente o utilizando misoprostol previo al legrado quirúrgico. *Objetivo:* Evaluar la necesidad de dilatación mecánica post maduración cervical con misoprostol y la tasa de perforación uterina post legrado, utilizando diferentes dosis de misoprostol en pacientes con diagnóstico de aborto retenido menor a 12 semanas. *Métodos:* Se registraron datos demográficos y ginecológicos de una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de aborto retenido menor a 12 semanas, entre enero de 2008 y diciembre de 2010. Se establecieron 3 grupos de trabajo según la dosis de misoprostol administrada vía vaginal, siendo de 100 (n=131), 200 (n=231) y 400 µg (n=230), y se observaron las complicaciones asociadas al procedimiento. *Resultados:* La necesidad de dilatación mecánica fue significativamente mayor en el grupo que recibió 100 µg de misoprostol al compararlo con el de 200 µg y 400 µg (p<0,01). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las que recibieron 200 versus 400 µg de misoprostol. No hubo diferencias significativas respecto a perforación uterina. *Conclusión:* En el aborto retenido menor a 12 semanas, la necesidad de dilatación mecánica post maduración cervical, es menor si se utiliza 200 o 400 µg de misoprostol, sin diferencias en la tasa de perforación uterina.

**PALABRAS CLAVE:** *Aborto retenido, misoprostol, dilatación cervical*

## SUMMARY

*Background:* The therapeutic management of missed abortion consists on evacuating the uterine cavity, spontaneously or by administration of misoprostol previous to curettage. *Objectives:* Evaluate the need of mechanical dilatation after cervical maturation with misoprostol and the rate of uterine perforation before curettage, using different doses of misoprostol in patients with diagnosis of missed abortion before 12 weeks. *Methods:* Demographic and gynecologic data were registered of a retrospective cohort of patients with the diagnosis of missed abortion before 12 weeks, between January 2008 and December 2010. Three groups were established according to the dose of misoprostol: 100 (n=131), 200 (n=231) and 400 µg (n=230). Complications associated to the procedure were observed. *Results:* The need of mechanical dilatation was significant higher for the group with 100 µg of misoprostol in comparison with 200 and 400 µg (p<0.001).

There was no statistical significance among who received 200 versus 400 µg of misoprostol. No statistical significance was found for uterine perforation. *Conclusion:* In the missed abortion before 12 week, the need of mechanical dilatation is lower with 200 or 400 µg of misoprostol, without difference in uterine perforation rate.

**KEYS WORDS:** *Missed abortion, misoprostol, cervical dilatation*

## INTRODUCCIÓN

El aborto retenido es una condición clínica que ocurre aproximadamente en un 20% de los embarazos de primer trimestre (1). El manejo puede ser expectante, médico o quirúrgico. El primero consiste en permitir que el útero expulse espontáneamente el contenido, sin intervención. Estudios recientes concluyen que el porcentaje de éxito con manejo expectante, es más bajo que el médico o quirúrgico (2), y se asoció a un mayor riesgo de aborto incompleto, necesidad de evacuación quirúrgica y hemorragia (3).

El manejo médico se realiza utilizando misoprostol, un análogo de prostaglandina E1, que posee propiedades útero constrictoras y abortivas (4). Este medicamento ha sido ampliamente documentado, como tratamiento de aborto retenido menor o igual a 12 semanas (5). Diversos estudios comparan el tratamiento médico con la intervención quirúrgica para el manejo del aborto espontáneo (6,7). La media de éxito del misoprostol y cirugía fue 92% y 98% respectivamente. Weeks y cols (8), obtuvieron una tasa de éxito del 96,3% con misoprostol, mientras que con el tratamiento quirúrgico fue de 91,5%. Si bien los procedimientos quirúrgicos de evacuación presentan una elevada tasa de éxito, no están exentos de complicaciones como infección, laceración cervical, hemorragia y perforación uterina, con tasas de mortalidad de 0,05% (9). En general, el misoprostol puede ser usado para la maduración cervical previa a abortos quirúrgicos, en mujeres con cesárea anterior en el primer o segundo trimestre, porque la ruptura uterina rara vez ocurre en este marco (10).

El objetivo de este estudio es analizar la necesidad de dilatación post maduración cervical con misoprostol vaginal a diferentes dosis y la tasa de perforación uterina post legrado, en pacientes con diagnóstico de aborto retenido menor a 12 semanas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, que utilizó la información almacenada en el sistema informático de la Unidad

de Ginecología del Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile. Se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de aborto retenido menor de 12 semanas atendidas en la institución, en el período entre enero de 2008 a diciembre de 2010. Se registraron características demográficas de la población en estudio y datos ginecológicos de paridad, número de abortos previos, dosis de misoprostol administrada, fracaso de manejo médico y perforación uterina asociado a manejo quirúrgico. No se realizó análisis de diferencias en pacientes con antecedentes de cicatriz previa anterior.

Se establecieron 3 grupos de trabajo según dosis de misoprostol administrada vía vaginal: 100, 200 o 400 µg. Se definió como fracaso médico, pacientes que requirieron dilatación cervical mecánica al menos 6 horas post administración de misoprostol y a todas se les realizó legrado posteriormente. El análisis estadístico se hizo utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Se consideró diferencia significativa un valor  $p < 0,05$

## RESULTADOS

Durante el período estudiado, hubo un total de 592 pacientes con diagnóstico de aborto retenido menor a 12 semanas. El promedio de edad fue de 23,7 años (rango: 16-46 años), 474 (80%) correspondieron a mujeres menores de 40 años y 118 (20%) a mayores de 40 años.

Se administró vía vaginal, 100 µg de misoprostol a 131 pacientes, 200 µg a 231 pacientes y 400 µg a 230 pacientes (Tabla I). La tasa total de fracaso terapéutico fue de 5,7% (34/592). El análisis por grupo fue de 16% (21/131), 2,2% (5/231) y 3,5% (8/230), respectivamente, según dosis administrada. El análisis univariado para evaluar la necesidad de dilatación mecánica post maduración cervical, encontró diferencias significativas entre las pacientes que recibieron 100 µg de misoprostol y las que recibieron 200 y 400 µg, respectivamente ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencias significativas entre las pacientes que recibieron 200 y 400 µg de misoprostol ( $p = 0,2$ ) (Figura 1).

Hubo 4 pacientes que se complicaron con perforación uterina, con una tasa de 1,5% (2/131), 0% (0/231) y de 0,8% (2/230) para pacientes que recibieron 100, 200 y 400 µg de misoprostol, respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,4$ ). No hubo mortalidad en nuestra serie.

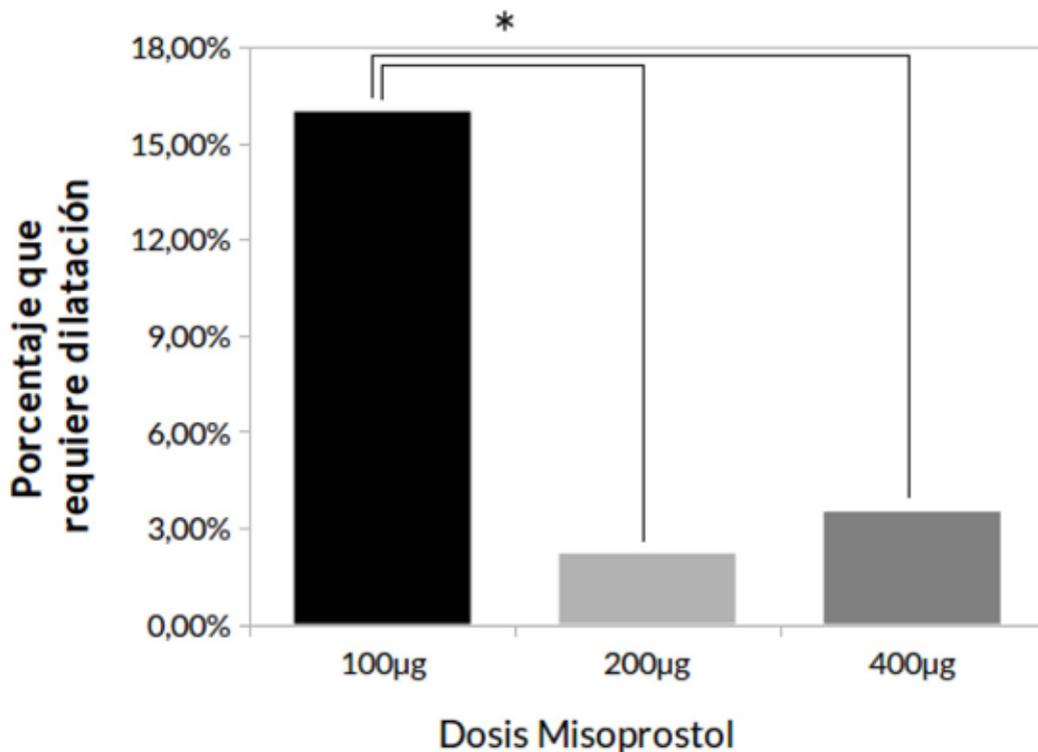
**Tabla I**  
**ANÁLISIS DE GRUPOS QUE REQUIRIERON DILATACIÓN MECÁNICA CON DIFERENTES DOSIS DE MISOPROSTOL**

Misoprostol (µg)	n	Dilatación		Total n
		No %	Si n %	
100	110	84	21 16	131
200	226	97,8	5 2,2	231
400	222	96,5	8 3,5	230
Total	558	94,3	34 5,7	592

## DISCUSIÓN

La disponibilidad de tratamientos médicos para inducir pacientes con aborto retenido ha creado nuevas opciones de manejo. Misoprostol, es el agente más utilizado como tal. La seguridad y eficacia han sido establecidas por múltiples ensayos aleatorizados y controlados. Las ventajas sobre otros fármacos son su bajo costo, fácil disponibilidad y baja incidencia de complicaciones (11). Los efectos secundarios descritos más frecuentes son: fiebre, escalofríos, dolor abdominal, sensación de náuseas y mareos, que ocurren con mayor frecuencia cuando es administrado vía oral (12). Trinder y cols (13), en un ensayo controlado y randomizado sobre el manejo del aborto espontáneo con tratamiento médico, quirúrgico o expectante, no encontró diferencias significativas en la incidencia de infección o eventos adversos serios entre los tres métodos.

La eficacia del tratamiento médico con misoprostol depende de la dosis y vía de administración, pero



\*  $p < 0,05$  (Chi cuadrado)

Figura 1. Eficiencia de misoprostol a diferentes dosis.

no hay consenso sobre la elección óptima. Estudios norteamericanos comparan el manejo médico con dosis oral única de 400 µg de misoprostol contra igual dosis oral cada 4 horas, obteniendo tasas de éxito del 13% versus 50-70% respectivamente (14). La administración oral parece ser tan efectiva como la administración vaginal, pero se asocia con más efectos secundarios, probablemente relacionadas con diferencias en la farmacocinética (15).

Estudios prospectivos, comparan misoprostol solo y en combinación con mifepristona, obteniendo tasas similares de éxito en aborto retenido, sin embargo la adición de un antagonista de la progesterona es cuestionable y de alto costo (16). Neilson y cols (17), obtuvieron una tasa de expulsión utilizando dosis de 600 a 800 µg por vía vaginal de 70 a 90%. Estudios europeos alcanzaron cifras cercanas al 46% y 66% de abortos completos con dosis de 200 µg y 400 µg de misoprostol, respectivamente (18). Rabey cols (19), en la interrupción del embarazo entre las 9 y 12 semanas, con 2 dosis de 200 o 400 µg de misoprostol, obtuvieron aborto parcial/completo de 9 y 11% respectivamente.

La perforación uterina es una complicación severa, si bien su incidencia es baja, cuando ocurre, el diagnóstico debe ser precoz y el manejo oportuno, con uso de retractores uterinos, terapia médica con antibióticos y en ciertas oportunidades, resolución quirúrgica (20). El porcentaje de perforación uterina fue menor al 1%, siendo similar a lo publicado en la literatura (21).

Varios estudios han demostrado que la dosis óptima en términos de balance efectividad-efectos secundarios es 400 µg (22). Se ha evaluado la vía de administración oral, vaginal y sublingual. Son regímenes efectivos: 400 µg de misoprostol vaginal administrados 3-4 horas antes del procedimiento quirúrgico evacuador, 400 µg oral 8-12 horas antes, ó 400 µg sublingual 2-4 horas antes (23). En nuestra serie hubo mayores tasas de fracaso del manejo médico en el grupo de pacientes que recibió dosis de 100 µg misoprostol, y la tasa de éxito con dosis única de misoprostol de 200 µg y 400 µg, a las 6 horas de su aplicación vaginal fue de 97,8% y 96,5% respectivamente. No se encontró mayor riesgo de perforación uterina en ninguno de los grupos. Si bien no se evaluaron efectos secundarios atribuibles a la droga, según dosis administrada, no se reportaron complicaciones mayores ni muertes maternas.

A pesar de esta evidencia, actualmente en Chile no existen protocolos que indiquen dosis seguras y eficaces para el manejo de aborto retenido, se requieren estudios prospectivos que comparen las dosis de misoprostol con mayor número de pacientes

que permita obtener resultados estadísticos que determinen la efectividad, además de evaluar la incidencia de otras posibles complicaciones propias del medicamento y variables que determinen las tasas de éxito.

## CONCLUSIÓN

La necesidad de dilatación mecánica post maduración cervical, en pacientes con diagnóstico de aborto retenido menor a 12 semanas, es menor si se utiliza 200 o 400 µg de misoprostol, sin aumento de la tasa de perforación uterina por legrado uterino.

## REFERENCIAS

1. Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ* 2013;346:f3676.
2. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Expectant, medical or surgical management of first-trimester miscarriage: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;105:1104-13.
3. Nanda K, Peggia A, Grimes D, Lopez L, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003518.
4. Norman JE, Thong KJ. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1997;338:1233-6.
5. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:S186-S189.
6. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Human Reprod* 2001;16:365-9.
7. Sahin HG, Sahin HA, Kocer M. Randomized outpatient clinical trial of medical evacuation and surgical curettage in incomplete miscarriage. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 2001;6:141-4.
8. Weeks A, Alia G, Blum J, Winikoff B, Ekwaru P, Durocher J, *et al.* A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2005;106:540-7.
9. Harris LH, Dalton VK, Johnson TR. Surgical management of early pregnancy failure: history, politics, and safe, cost-effective care. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:445.e1-445.e5.
10. Fox MC, Hayes JL; Society of Family Planning. Cervical preparation for second- trimester surgical abortion prior to 20 weeks of gestation. *Contraception* 2007;76:486-95.
11. Graziosi GC, van der Steeg JW, ReuwerPH, Drogtrop AP, Bruinse HW, Mol BW. Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management. *Hum Reprod* 2005;20:1067-71.

12. Weeks A, Faúndes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:S156-S159.
  13. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomized controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006;332:1235-40.
  14. Chung T, Leung P, Cheung LP, Haines C, Chang AM. A medical approach to management of spontaneous abortion using misoprostol. Extending misoprostol treatment to a maximum of 48 hours can further improve evacuation of retained products of conception in spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:248-51.
  15. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Baskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.
  16. Stockheim D, Machtinger R, Wiser A, Dulitzky M, Soriano D, Goldenberg M, *et al.* A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril* 2006;86:956-60.
  17. Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002253.
  18. Koopersmith TB, Mishell DR. The use of misoprostol for termination for early pregnancy. *Contraception* 1996;53:237-42.
  19. Rabe T, Basse H, Thuro H, Kiesel L, Runnebaum B. Effect of PGE1 Methyl analogue misoprostol on the pregnant uterus in the first trimester. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1987;47:324-31.
  20. Forna F, Gülmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001993.
  21. Meirik O, My Huong NT, Piaggio G, Bergel G, von Hertzen H; WHO Research Group on postovulatory methods of Fertility Regulation. Complications of first-trimester abortion by vacuum aspiration after cervical preparation with and without misoprostol: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2012;379:1817-24.
  22. Singh K, Fong YF. Preparation of the cervix for surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Hum Reprod Update* 2000;6:442-8.
  23. Allen RH, Goldberg AB. Board of Society of Family Planning. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks gestation). *SFP Guideline* 2007.1. *Contraception* 2007;76:139-56.
-

## Trabajos Originales

# Factores biopsicosociales asociados a la disfunción sexual femenina en una población mexicana

Genaro Vega M.<sup>1</sup>, Patricia Jezabel Flores C.<sup>1</sup>, Javier Ávila M.<sup>1</sup>, Alma Becerril S.<sup>1</sup>, Alfredo Jesús Vega M.<sup>1</sup>, Nicolás Camacho C.<sup>1</sup>, Pablo García S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, México.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores biopsicosociales asociados a la disfunción sexual femenina en una población mexicana. **Métodos:** Estudio comparativo en mujeres que acudieron como acompañantes a una Unidad de Medicina Familiar de Querétaro, México. Se aplicaron las encuestas de Laumman, Chávez y Velazco, Faces III, y Grajales para valorar sexualidad, funcionalidad conyugal, funcionalidad familiar y estado de la autoestima. Los resultados fueron analizados con Odds Ratios, Chi cuadrado y t de Student. **Resultados:** De 110 mujeres entrevistadas, 65 (59%) refirieron alguna disfunción sexual y 45 (41%) lo negaron. Se formaron aleatoriamente dos grupos de 44 mujeres: con y sin disfunción sexual. Los factores que se asociaron significativamente a las alteraciones sexuales fueron: edad mayor a 40 años, laborar fuera del hogar, presencia de obesidad y/o sobrepeso, hipertensión arterial, diabetes mellitus, histerectomía previa, maternidad, disfuncionalidad conyugal, autoestima alta, depresión leve a severa, familia disfuncional, estrato socioeconómico bajo. Las alteraciones sexuales más frecuentes fueron: disminución en el deseo sexual (34,1%), disfunción eréctil de la pareja (22,7%), dispareunia y falta de excitación (20,5%), sexo referido como desagradable e incapacidad para llegar al orgasmo (13,6%), ansiedad por el desempeño sexual (6,8%) y eyaculación precoz (4,5%). **Conclusiones:** Es importante identificar los factores que afectan la sexualidad femenina para ofrecer un manejo multidisciplinario y prevenir implicaciones a nivel del entorno familiar y conyugal.

**PALABRAS CLAVE:** *Disfunción sexual femenina, factores biopsicosociales*

## SUMMARY

**Objective:** To determine the biopsychosocial factors associated with female sexual dysfunction in a Mexican population. **Methods:** A comparative study in women who were attended at a Family Medicine Unit of Queretaro, Mexico. Surveys of Laumman, Chavez and Velazco, Faces III, and Grajales, were applied to assess sexuality, marital functionality, familiar functionality and state self-esteem. The results were analyzed with Odds Ratios, chi-square and Student t test. **Results:** Of 110 women interviewed, 65 (59%) reported sexual dysfunction and 45 (41%) denied. They formed two groups randomly from 44 women with and without sexual dysfunction. Factors that were significantly associated with sexual disorders were: age greater than 40 years, labor outside the home, presence of obesity and / or overweight, hypertension, diabetes mellitus, prior hysterectomy, maternity, marital dysfunction, high self-esteem, mild to severe depression, dysfunctional family, low socioeconomic status. The most common sexual dysfunction were: decrease in sexual desire (34.1%), erectile dysfunction couples (22.7%), dyspareunia and lack of arousal

(20.5%), referred to as unpleasant sex and inability to reach orgasm 13.6%) sexual performance anxiety (6.8%) and premature ejaculation (4.5%). *Conclusions:* It is important to identify the factors affecting female sexuality to offer multidisciplinary management and prevention implications at the level of family and marital environment.

**KEY WORDS:** *Female sexual dysfunction, biopsychosocial factors*

## INTRODUCCIÓN

Para el siglo XXI la expectativa de vida en la mujer ha aumentado por sobre los 75 años, su estilo de vida se ha modificado, haciéndose más activa física, intelectual y sexualmente (1-3).

El término de sexualidad representa una interacción de valores y prácticas socioculturales compleja, la actividad sexual comprende los aspectos biológicos y sociales de los individuos (4,5). Involucra la percepción y control corporal, el juego de la satisfacción placentera y rechazo, como también las limitantes culturales y religiosas (6-7).

Existen diversos factores biológicos, psicológicos, sociales, farmacológicos, ambientales y de salud, que intervienen o pueden alterar la función sexual ocasionando alguna manifestación en la relación sexual de pareja (8-13). En ocasiones estas alteraciones de la sexualidad pueden derivar en problemas serios en la relación matrimonial y familiar (14).

Existen varias clasificaciones que auxilian la delimitación de la diversidad de disfuncionalidad sexual en ambos sexos, de las más recientes es por parte de la Asociación Psiquiátrica Americana en el 2002 las cuales mencionan los siguientes rubros: trastornos del deseo sexual, trastornos de la excitación sexual, trastornos del orgasmo, trastornos sexuales dolorosos, disfunción sexual secundaria a condición médica general, disfunción sexual debida a sustancias, así como la clasificación del DSM IV: trastornos del deseo sexual, trastornos de la respuesta sexual y trastornos dolorosos (15-17).

Evidentemente la evaluación de la mujer que presente alteraciones sexuales es multidisciplinaria para identificar los factores biopsicosociales que puedan provocar una disfunción para lograr un diagnóstico y tratamiento eficaz (18-19).

El objetivo de este estudio es determinar los factores biopsicosociales asociados a la disfunción sexual femenina en una población mexicana.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio epidemiológico de casos y controles efectuados en mujeres que acudieron

como acompañantes de pacientes en la consulta externa de una unidad de Medicina Familiar en la ciudad de Querétaro, México, en el período de enero a diciembre de 2011. Previo consentimiento informado se les aplicó la encuesta de Laumann y cols (20), para estudiar la presencia de alteraciones sexuales. Se formaron dos grupos seleccionados aleatoriamente de una muestra de 110 mujeres encuestadas: Grupo 1 formado por 44 mujeres con alguna disfunción sexual, y Grupo 2 formado por 44 mujeres sin disfunción sexual

A ambos grupos se les aplicaron las siguientes encuestas ya validadas por estudios previos en México: el cuestionario de Chávez y Velazco (21) para medir la funcionalidad conyugal, el cuestionario de Grajales y Valderrama (22) para medir el estado de autoestima. La depresión se evaluó con la escala de Yesavage (23), la funcionalidad familiar se midió con la prueba de Apgar familiar (24), finalmente para el estado socioeconómico se aplicó el método de Graffar (25).

Se estudiaron además las siguientes variables: socio demográficas (edad, ocupación, lugar de residencia, estado civil, estado socioeconómico), reproductivas (número de gestaciones), nutricionales (sobre peso y obesidad) toxicomanías (tabaquismo, alcoholismo, tabaquismo asociado al alcoholismo), antecedentes quirúrgicos (histerectomía previa), patologías asociadas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, etc.), y tipo de alteración sexual.

Para el análisis se utilizó el programa SPSS V-17, aplicando estadística descriptiva con moda y porcentajes, y estadística inferencial con la prueba de chi cuadrada y Odds Ratio para medir la fuerza de asociación, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se consideró diferencia significativa un valor  $p < 0,05$ .

El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el comité de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, México. Se contó con el consentimiento informado de las mujeres encuestadas y con la garantía de confidencialidad y veracidad de los resultados.

## RESULTADOS

Se entrevistaron a 110 mujeres con vida sexual activa de las cuales 65 (59%) refirieron al menos alguna disfunción sexual, mientras que 45 (41%) lo negaron. Se formaron dos grupos seleccionados al azar de la muestra anterior: Grupo 1 formado por 44 mujeres con alguna disfunción sexual, y Grupo 2 formado por 44 mujeres sin disfunción sexual.

De los factores analizados que presentaron diferencia estadísticamente significativa fueron (Tabla I): edad mayor a 40 años, trabajo fuera del hogar, obesidad y/o sobrepeso, hipertensión arterial, diabetes mellitus, histerectomía previa, maternidad, disfuncionalidad conyugal, autoestima alta, depresión leve a severa, familia disfuncional, estrato socioeconómico bajo. No mostraron ser factores de riesgo: estado civil, pareja estable, lugar de residencia, escolaridad, número de gestas, ejercicio,

tabaquismo, alcoholismo, tabaquismo asociado al alcoholismo, enfermedades concomitantes como cardiopatías, artritis, colitis, tratamiento hormonal.

Las alteraciones sexuales más frecuentes fueron (Tabla II): disminución del deseo sexual (34,1%), disfunción eréctil de la pareja (22,7%), dispareunia y falta de excitación (20,5%), sexo referido como desagradable e incapacidad para llegar al orgasmo (13,6%), ansiedad por el desempeño sexual (6,8%) y eyaculación precoz (4,5%).

## DISCUSIÓN

El modelo de respuesta sexual entre el sexo femenino y masculino debe de ser motivo de una individualización del análisis de las alteraciones sexuales que presenta el paciente. Un ejemplo de variantes entre géneros se puede observar en el estudio de Kammerer y Roger (17), que en el 30%

**Tabla I**  
**FACTORES ASOCIADOS A LA DISFUNCIÓN SEXUAL FEMENINA**

Factores asociados	Valor p	OR	IC95%
Edad mayor de 40 años	0,000	26,8	13,04-217,43
Síndrome climatérico	0,000	21,0	4,33-101,67
Diabetes mellitus	0,011	13,5	1,55-117,13
Laborar fuera del hogar	0,014	12,5	1,43-108,27
Antecedentes histerectomía	0,001	12,4	2,41-64,49
Bajo nivel socioeconómico	0,005	1,94	1,88-33,49
Paridad $\geq$ 3 partos	0,012	6,76	1,60-28,54
Disfuncionalidad conyugal	0,012	6,22	1,56-24,71
Obesidad/Sobrepeso	0,01	5,46	1,62-18,35
Familia disfuncional	0,022	4,57	1,38-15,11

**Tabla II**  
**ALTERACIONES SEXUALES MÁS FRECUENTES**

Disfunción sexual	%
Disminución en el deseo sexual	34,1
Disfunción Eréctil de la pareja	22,7
Dispareunia y falta de excitación	20,5
Sexo desagradable e incapacidad para llegar al orgasmo	13,6
Ansiedad por el desempeño sexual	6,8
Eyaculación precoz	4,5

de las mujeres refieren tener un orgasmo durante su actividad sexual rutinaria, en contra del 75% de los hombres entrevistados. En nuestro estudio la mayoría de las encuestadas respondieron afirmativamente a la presentación de orgasmo y solo una pequeña parte entendió a la relación sexual como desagradable o sin tener orgasmo.

En un estudio realizado por Laumman y cols (20), se encontró que el 43% de la población general tenía alguna alteración sexual y la entidad patológica más relacionada en ambos sexos fue la enfermedad arterial periférica.

En otro estudio realizado por McCall-Hosenfeld y cols (26), encontraron que cuando la alteración sexual en la mujer está asociada a alguna enfermedad crónica degenerativa, la recomendación de cambios en el estilo de vida y de los hábitos higiénicos y dietéticos, mejoran sus condiciones vasculares y metabólicas que repercute en una mejor vida sexual.

En nuestro estudio el aspecto emocional y psicológico no tuvo variantes en alguno de los sexos. De los factores asociados llama la atención por su frecuencia la edad y tener un trabajo fuera del hogar. La edad pudiera estar explicada por los cambios hormonales propios de la pre menopausia y climaterio, que ocasionan en una gran parte de la población femenina una disminución del deseo sexual, y por ende poca excitación, dispareunia y falta de orgasmo, por lo que refieren al sexo como desagradable.

El laborar fuera del hogar, fue el factor asociado a la disfunción femenina más frecuente después de la edad, probablemente el que la mujer juegue un doble rol en la dinámica familiar, ama de casa y trabajadora, provoque un cansancio físico y emocional que redunde en la calidad de la relación conyugal, similar a lo reportado por Clayton y cols (18), quienes en su estudio el 24% de las mujeres presentaron algún tipo de problema conyugal, y laborar fuera del hogar pudiera participar como único factor o bien como detonante, cuando yacen entidades patológicas de fondo como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, sobre peso y obesidad (9,26). Especialmente importante en la época actual donde las enfermedades crónico-degenerativas y las expectativas de vida han cambiado drásticamente la funcionalidad sexual femenina, siendo un problema frecuente y complejo, el cual debe de ser estudiado ampliamente para poder tomar medidas pertinentes y prontas para así lograr un manejo y recuperación de la paciente en todos los aspectos biopsicosociales.

## CONCLUSIONES

En el estudio de las pacientes con disfunción sexual, se debe evaluar el estado clínico de la mujer, el emocional y las condiciones sociales al momento de la aparición del problema. El aspecto conyugal debe de ser manejado cuidadosamente para lograr un adecuado acercamiento médico-paciente, para planificar un adecuado manejo. El problema debe ser abordado ampliamente desde un punto de vista de pareja, para orientar y tomar medidas oportunas para lograr la recuperación de la paciente en todos los aspectos biopsicosociales.

## REFERENCIAS

1. Chavarría-Olarte ME, Palomo-Piñón S, Danel I, Granados-Martínez J. La investigación en la salud de la mujer en el siglo XXI. *Cir Ciruj* 2002;70:194-9. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2002/cc023m.pdf>.
2. Fonseca H, Greydanus D. Sexuality in the child, teen and young adult: concepts for the clinician. *Prim Care* 2007;34:275-92.
3. Downey JI. What women want: psychodynamic of women's sexuality in 2008. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* 2009;37:253-68.
4. Gaceta UNAM. El cambio de la identidad femenina según Lipovetsky. *Rev Fac Med UNAM* 2007;50:1. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2007/un076k.pdf>
5. Goncalves R, Merighi MA. Reflections on sexuality during the climateric. *Rev Lat Am Enfermagem* 2009;17:160-6.
6. Quijano Narezo M. El origen de la vida: la sexualidad y la muerte. *RevFacMed UNAM* 2000;43:1-2. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2000/un005b.pdf>
7. Shorter E. About the history of sexuality. *Neuropsychopharmacol Hung* 2007;9:31-3.
8. Okeahialam BN, Obeka NC. Sexual dysfunction in female hypertensives. *J Natl Med Assoc* 2006;98:638-40.
9. Shah MB. Obesity and sexuality in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:347-60.
10. Wiltmoth MC. Sexuality a critical component of quality of life in chronic disease. *Nurs Clin North Am* 2007;42:507-4.
11. Artal R. Women and obesity. Preface. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:XV-XVI.
12. Kaneshiro B, Jensen JT, Carlson NE, Harvey SM, Nichols MD, Edelman AB. Mass Index and sexual behavior. *Obstet Gynecol* 2008;112:586-92.
13. Meuris S. Elderly people's sexuality. *Rev Med Brux* 2007;28:356-8.
14. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and the impact of quality of life. *Maturitas* 2009;63:138-41.
15. Najjar Abdo CH, Junqueira Fleury H. Diagnostic and therapeutic aspects of female dysfunctions. *Rev Psiq Clin* 2006;33:162-7.
16. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definition. *CMAJ* 2005;172:1327-33.
17. Kammerer-DoaD, Roger RG. Female function and dysfunction. *Obstet Gynecol North Am* 2008;35:169-83.
18. Clayton AH, Hamilton DV. Female sexual dysfunction. *Obstet Gynecol North Am* 2009;36:861-76.
19. Kingsberg SA, Janata JW. Female sexual disorders: Assessment, diagnosis and treatment. *Urol Clin North Am* 2007;34:497-506.
20. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
21. Chávez-Aguilar V, Velasco-Orellana R. Disfunciones

- familiares del subsistema conyugal. Criterios para su evaluación. *Rev Med IMSS Méx* 1994;32:39-43.
22. Grajales T, Valderrama A. Test de Autoestima. 2000. México, Centro de Investigaciones Educativas Montemorelos.
  23. Martínez IJ. Versión Española del cuestionario de Yesavage abreviado: adaptación y validación. *MEDI-FAM* 2002;12:620-30.
  24. Smilkstein G. The family APGAR: a proposal for a family function test and its use by physicians. *J Fam Pract* 1978;6:1231-9.
  25. Méndez Castellano H, Méndez MC. Estratificación social y biología humana: método Graffar modificado. *Arch Venez Pueric Pediatr* 1986;49:93-104.
  26. McCall-Hosenfeld J. Sexual satisfaction and cardiovascular disease. The women health initiative. *Am J Med* 2008;121:295-301.
-

## Trabajos Originales

# Análisis de asociación de los polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14 bp delección/ inserción (14-pb del/ins) (rs66554220) del gen HLA-G en mujeres mexicanas con pérdida gestacional recurrente

Angela Porras D.<sup>1,3,a</sup>, Alma Benita Lazcano C.<sup>2</sup>, Thiago Donizete Da Silva J.<sup>1,3,b</sup>, Clara Ibet Juárez V.<sup>3,4</sup>, Jesús Alejandro Juárez O.<sup>1,3,c</sup>, Francisco Javier Perea D.<sup>1,3,d</sup>, José Elías García O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara. <sup>2</sup> Servicio de Ginecoobstetricia, Hospital General 180, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tlajomulco de Zuñiga. <sup>3</sup> Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara. <sup>4</sup> División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara. Jalisco, México

<sup>a</sup> Químico Farmacéutico, Biólogo; <sup>b</sup> Biomédico; <sup>c</sup> Biotecnólogo; <sup>d</sup> Biólogo. Programa de Doctorado en Genética Humana. Universidad de Guadalajara, México.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El antígeno leucocitario humano (HLA)-G es una molécula inmunomoduladora que contribuye a la aceptación del feto semialogénico. Algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en las regiones no codificantes del gen HLA-G inducen a la disminución de moléculas HLA-G, lo cual contribuye a complicaciones en el embarazo, tales como la preeclampsia o pérdida gestacional recurrente. **Objetivo:** Analizar la asociación de los polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14 pb delección/ inserción (14-pb del/ins) (rs66554220) del gen HLA-G en mujeres mexicanas con PGR. **Métodos:** Los polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220) se identificaron por medio de PCR-SSOP (Polymerase Chain Reaction–sequence-specific oligonucleotide probe) y PCR (Polymerase Chain Reaction), respectivamente, en 58 mujeres con pérdida gestacional recurrente ( $\geq 2$  abortos), sin factores de riesgo identificables y 56 mujeres fértiles no relacionadas ( $\geq 2$  nacidos vivos). **Resultados:** El polimorfismo -725C>G (rs1233334) presentó diferencias significativas entre los grupos de estudio pero no se asoció con PGR ( $p=0,02601$ ; OR=11,484; IC95%=0,617-213,659). Los polimorfismos -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220) no se distribuyeron de manera diferente entre los grupos de estudio ni se asociaron con pérdida gestacional recurrente. Los polimorfismos analizados se encontraron en equilibrio de ligamiento ( $D'>0,3563$ ;  $r^2<0,1140$ ). **Conclusión.** Este estudio sugiere que los polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220) del gen HLA-G están en equilibrio de ligamiento y no influyen en el riesgo de pérdida gestacional recurrente en mujeres mexicanas.

**PALABRAS CLAVE:** Antígeno leucocitario humano, pérdida gestacional recurrente

## SUMMARY

**Background:** The human leukocyte antigen (HLA)-G is an important immunomodulatory molecule that contributes to the acceptance of the semi-allogeneic fetus. Some single nucleotide polymorphisms (SNP) in the noncoding regions of the HLA-G gene may influence the cellular levels of HLA-G, contributing to pregnancy complications such as preeclampsia or recurrent pregnancy loss. **Objective:** To analyze the association of -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) and 14 bp deletion/insertion (14-bp del/ins) (rs66554220) polymorphisms in the HLA-G gene in Mexican women with RPL. **Methods:** -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) and 14-bp del/ins (rs66554220) polymorphisms in the HLA-G gene were identified by PCR-SSOP (polymerase chain reaction-sequence-specific oligonucleotide probe) and PCR (polymerase chain reaction), respectively, in 58 women with recurrent pregnancy loss ( $\geq 2$  miscarriages) without identifiable risk factors and 56 unrelated fertile women ( $\geq 2$  live births). **Results:** -725C>G (rs1233334) polymorphism showed significant differences between the study groups but it was not associated with recurrent pregnancy loss ( $p=0.02601$ ,  $OR=11.484$ ;  $95\%CI=0.617-213.659$ ). -201G>A (rs1233333) and 14-bp del/ins (rs66554220) polymorphisms were not distributed differently in study groups and not associated with RPL. Analyzed polymorphisms were in linkage disequilibrium ( $D' > 0.3563$ ,  $r^2 < 0.1140$ ). **Conclusion:** This study suggests that -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) and 14-bp del/ins (rs66554220) in the HLA-G gene are in linkage equilibrium and do not influence the risk of recurrent pregnancy loss in Mexican women.

**KEY WORDS:** *Human leukocyte antigen, recurrent pregnancy loss*

## INTRODUCCIÓN

Pérdida gestacional recurrente (PGR) se define como dos o más pérdidas consecutivas antes de la semana 20 del embarazo, afecta aproximadamente al 5% de las mujeres en edad fértil, tiene etiología multifactorial y presenta un 50% de causas desconocidas (1-4). El gen HLA-G se encuentra en 6p21.3, se expresan preferentemente en el citotrofoblasto y tiene propiedades inmunosupresoras que contribuyen a que la madre acepte al feto semiallogénico (5-8).

Algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en las regiones no codificadoras del gen HLA-G se han asociado con PGR, por ejemplo: -725C>G (rs1233334) y 14 pb deleción/inserción (14-pb del/ins) (ATTTGTTTCATGCCT) (rs66554220) (9-11). El polimorfismo -725C>G (rs1233334) se localiza 19 pb río abajo del elemento ISRE, el cual une a IRF-1, en tanto durante la transcripción, la presencia del alelo -725G contribuye a metilación e interfiere en dicho proceso (8,12). El polimorfismo -201G>A (rs1233333) se localiza cerca del elemento RREB-1, el cual regula la baja transcripción del gen HLA-G (8). El polimorfismo 14-pb del/ins (rs66554220) se encuentra en la posición 3741 de la región 3' no traducida del gen HLA-G. La presencia del alelo 14-pb ins provoca una deleción de 92 pb que influye en

la estabilidad del ARNm y causa menor producción de HLA-G (13-15). Por tanto, el objetivo de este estudio es analizar la asociación de los polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220) del gen HLA-G en mujeres mexicanas con PGR.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sujetos y extracción de ADN genómico:** Para este estudio las muestras de sangre periférica se obtuvo de 114 mujeres mexicanas-mestizas atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social del 21 de noviembre de 2011 al 28 de febrero de 2013. En el grupo de casos, se incluyeron a 58 mujeres con PGR sin anomalías cromosómicas, anatómicas uterinas y autoinmunes, en edades comprendidas entre los 18-42 años. En el grupo de controles, se incluyeron a 56 mujeres fértiles no relacionadas, en edades entre los 18-42 años con al menos 2 nacidos vivos. El Comité de Ética local aprobó la realización del estudio y todas las mujeres que participaron firmaron un consentimiento informado. El ADN genómico se extrajo de las muestras de sangre periférica utilizando el procedimiento de precipitación con sales de Miller (16).

**Reacción en cadena de la polimerasa:** Los

polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220) se identificaron mediante PCR-SSOP (Polymerase Chain Reaction–sequence-specific oligonucleotide probe) y PCR (Polymerase Chain Reaction), respectivamente con los iniciadores apropiados para las amplificaciones (Tabla I).

Las reacciones de PCR-SSOP y PCR se realizaron en un volumen final 20  $\mu$ L que incluyó 200 ng de ADN genómico, buffer de PCR IX (KCl 500 mM, Tris-HCl 100 (pH 9,1 a 20°C) y 0,1 % de Triton X-100), 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,15 mM de mezcla de trifosfato de desoxi-nucleótido, 2 mM de cada iniciador y 0,05 unidades de Taq polimerasa. Las condiciones de amplificación fueron las siguientes: 94°C durante 5 min seguido de 30 ciclos de 94°C durante 30 s, 65°C durante 30 s (63°C para -725C>G), y 72°C durante 25 s con una extensión final a 72°C durante 7 min. Los productos de amplificación se analizaron por electroforesis de poli-acrilamida al 8% y presentaron tamaños de 127, 203 y 210/224 pb para los polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220), respectivamente.

**Análisis estadístico:** Se empleó el programa <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> para estimar el equilibrio de Hardy-Weinberg, las diferencias en las frecuencias y la asociación entre los polimorfismos y PGR, a través de la prueba de Chi-cuadrada de Pearson ( $\chi^2$ ) y la razón de momios (Odds Ratio), respectivamente. El desequilibrio de ligamiento se calculó con el programa Arlequin versión 3.5.1.3. Se consideró un intervalo de confianza (IC) de 95%.

## RESULTADOS

Se analizaron los polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220) en 58 mujeres con PGR y 56 mujeres fértiles. El rango de edad en mujeres con PGR y fértiles osciló entre 31-35 años ( $32 \pm 5$  años) y 26-30 años ( $30 \pm 3$  años), respectivamente. Las mujeres con PGR tuvieron un número de abortos involuntarios de 2 a 6 (13 mujeres con 2, 32 con 3, 8 con 4, 3 con 5 y 2 con 6 abortos involuntarios). No se encontraron desviaciones significativas del equilibrio de Hardy-Weinberg en las frecuencias genotípicas de los polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220). El genotipo -725GG se distribuyó diferente entre las mujeres con PGR (8,6%) y las mujeres fértiles (0%), sin embargo, no se asoció con PGR ( $p=0,02601$ ; OR=11,484; IC95%=0,617-213,659). El genotipo -201AA no presentó diferencia significativa en su distribución entre los grupos de estudio ( $p=0,49717$ ; OR=0,711; IC95%=0,265-1,908). El genotipo 14 pb ins/ins fue discretamente más frecuente en las mujeres con PGR (24,1%) que en las mujeres fértiles (23,2%) ( $p=0,53468$ ; OR=1,385; IC95%=0,495-3,872), diferencia no significativa (Tabla II).

Se evaluó el desequilibrio de ligamiento entre -725C>G (rs1233334) y -201G>A (rs1233333), -725C>G (rs1233334) y 14-pb del/ins (rs66554220), y -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220). Los polimorfismos no se encontraron en equilibrio de ligamiento ( $D' > 0,3563$ ;  $r^2 < 0,1140$ ) (Tabla III).

**Tabla I**  
**SECUENCIA DE INCIADORES**

Iniciador	Secuencia
HLAGF1-725C>G	GAAACTTAAGAGCTTTGTGAGACG
HLAGF2-725C>G	GAAACTTAAGAGCTTTGTGAGACC
HLAGR725	GGGTAGCATAACCTTGGAAC
HLAGF1-201G>A	CCCCACAGGCGGTGTATAGG
HLAGF2-201G>A	CCCCACAGGCGGTGTATAGA
HLAGR-201G>A	TTCGCTCACCCACCCGGACTCATT
HLAGEX8F14-pb del/ins	GTGATGGGCTGTTTAAAGTGTCACC
HLAGEX8R14-pb del/ins	GGAAGGAATGCAGTTCAGCATGA

**Tabla II**  
**FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS Y MEDIDAS DE ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS CON PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE (PGR)**

Polimorfismos en el gen HLA-G	Genotipo	Mujeres con PGR (%)	Mujeres fértiles (%)	OR (IC95%)	Valor p
-725C>G	CC	45 (77,6)	47 (87,5)	-	-
	CG	8 (13,8)	9 (12,5)	0,928 (0,329-2,617)	0,88824
	GG	5 (8,6)	0 (0)	11,484 (0,617-213,659)	0,02601
-201G>A	GG	19 (32,8)	18 (32,1)	-	-
	GA	27 (46,5)	22 (39,3)	1,163 (0,494-2,736)	0,72990
	AA	12 (20,7)	16 (28,6)	0,711 (0,265-1,908)	0,49717
14-bp del/ins	del/del	14 (24,1)	18 (32,1)	-	-
	del/ins	30 (51,8)	25 (44,7)	1,543 (0,642-3,709)	0,33146
	ins/ins	14 (24,1)	13 (23,2)	1,385 (0,495-3,872)	0,53468
Total de genotipos		58	56		
Polimorfismos en el gen HLA-G	Alelo	Mujeres con PGR (%)	Mujeres fértiles (%)	OR (IC95%)	Valor p
-725C>G	C	98 (84,4)	103 (92,0)	-	-
	G	18 (15,6)	9 (8,0)	2,102 (0,902-4,901)	0,08048
-201G>A	G	65 (56,0)	58 (51,8)	-	-
	A	51 (44,0)	54 (48,2)	0,843 (0,500-1,419)	0,51993
14-bp del/ins	del	58 (50,0)	61 (54,5)	-	-
	ins	58 (50,0)	51 (45,5)	1,196 (0,711 - 2,013)	0,49991
Total de alelos		116	112		

**Tabla III**  
**DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO ENTRE LOS POLIMORFISMOS ANALIZADOS**

Polimorfismos del gen HLA-G	D'	r <sup>2</sup>	Valor p
-725C>G y -201G>A	0,5391	0,0236	0,1037
-725C>G y 14-pb del/ins	0,7560	0,0418	0,0306
-201G>A y 14-pb del/ins	0,3563	0,1140	0,0004

## DISCUSIÓN

La molécula HLA-G por tener propiedades inmunomoduladoras juega un papel primordial en la tolerancia madre-feto. Existen polimorfismos en las regiones no codificadoras del gen HLA-G que alteran su transcripción, por tanto en este estudio se analizó la asociación de los polimorfismos -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220) del gen HLA-G con

PGR. Los resultados revelaron que el polimorfismo -725C>G (rs1233334) sí se distribuyó de manera diferente entre las mujeres con PGR y las mujeres fértiles pero no se asoció con PGR, debido a la amplitud e inclusión de la unidad en el intervalo de confianza. En contraste, los polimorfismos -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220) se distribuyen con similitud entre los grupos de estudio y por tanto se excluyen como factores de riesgo para PGR. Estudios comparables coinciden con

lo descrito en el presente trabajo. Una investigación realizada en 58 parejas con PGR y 58 parejas fértiles no encontró asociación entre los polimorfismos -725C>G (rs1233334) y 14-pb del/ins con PGR (17). Del mismo modo, otros estudios independientes no encontraron diferencias significativas en la distribución del polimorfismo 14-pb del/ins entre mujeres con PGR y mujeres fértiles (18,19). Por el contrario, en la literatura se describió que el genotipo 14-pb del/del fue más frecuente en mujeres fértiles que en mujeres con PGR ( $p=0,0053$ ;  $OR=0,242$ ) (20). Además, se ha descrito que los genotipos 14-pb ins/ins y 14-pb del/ins son más frecuentes en mujeres con PGR que en mujeres fértiles y presentan un riesgo para PGR (21-23).

La búsqueda de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos analizados indicó que se distribuyen de manera homogénea y que están en equilibrio de ligamiento. Es evidente que los resultados son similares a los descritos en otras poblaciones, sin embargo, existen discrepancias en la distribución de los polimorfismos debido a diferencias genéticas.

## CONCLUSIÓN

Este estudio mostró que los polimorfismos en equilibrio de ligamiento -725C>G (rs1233334), -201G>A (rs1233333) y 14-pb del/ins (rs66554220) no se asocian con pérdida gestacional recurrente en una población mexicana.

---

AGRADECIMIENTOS. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) por la beca (290733/386403) otorgada a la Dra. Angela Porras Dorantes.

---

## REFERENCIAS

- Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(2):76-83.
- Bashiri A, Ratzon R, Amar S, Serjienko R, Mazor M, Shoham-Vardi I. Two vs. three or more primary recurrent pregnancy losses--are there any differences in epidemiologic characteristics and index pregnancy outcome? *J Perinat Med* 2012;40(4):365-71.
- Shapira E, Ratzon R, Shoham-Vardi I, Serjienko R, Mazor M, Bashiri A. Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss--epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2012;40(4):389-96.
- Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, *et al.* Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One* 2013;8(5):e64446.
- Aruna M, Sudheer PS, Andal S, Tarakeswari S, Reddy AG, Thangaraj K, *et al.* HLA-G polymorphism patterns show lack of detectable association with recurrent spontaneous abortion. *Tissue Antigens* 2010;76(3):216-22.
- Curigliano G, Criscitiello C, Gelao L, Goldhirsch A. Molecular pathways: human leukocyte antigen G (HLA-G). *Clin Cancer Res* 2013;19(20):5564-71.
- Yan WH, Fan LA, Yang JQ, Xu LD, Ge Y, Yao FJ. HLA-G polymorphism in a Chinese Han population with recurrent spontaneous abortion. *Int J Immunogenet* 2006;33(1):55-8.
- Donadi EA, Castelli EC, Arnaiz-Villena A, Roger M, Rey D, Moreau P. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. *Cell Mol Life Sci* 2011;68(3):369-95.
- Aldrich CL, Stephenson MD, Karrison T, Odem RR, Branch DW, Scott JR, *et al.* HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod* 2001;7(12):1167-72.
- Ober C, Aldrich CL, Chervoneva I, Billstrand C, Rahimov F, Gray HL, *et al.* Variation in the HLA-G promoter region influences. *Am J Hum Genet* 2003;72(6):1425-35.
- Hviid TV. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Hum Reprod Update* 2006;12(3):209-32.
- Ober C, Billstrand C, Kuldane S, Tan Z. The miscarriage-associated HLA-G-725G allele influences transcription rates in JEG-3 cells. *Hum Reprod* 2006;21(7):1743-8.
- Mendes-Junior CT, Castelli EC, Simões RT, Simões AL, Donadi EA. HLA-G 14-bp polymorphism at exon 8 in Amerindian populations from the Brazilian Amazon. *Tissue Antigens* 2007;69(3):255-60.
- Gonzalez A, Alegre E, Torres MI, Díaz-Lagares A, Lorite P, Palomeque T, *et al.* Evaluation of HLA-G5 plasmatic levels during pregnancy and relationship with the 14-bp polymorphism. *Am J Reprod Immunol* 2010;64(5):367-74.
- Tian W, Cai JH, Wang F, Li LX, Cao Y. HLA-G\*0105N and HLA-G 14 bp dimorphisms in exon 8 in four distinct populations in mainland China. *Tissue Antigens* 2010;75(3):227-34.
- Miller, S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16(3):1215.
- Sipak-Szmigiel O, Cybulski C, Lubiński J, Ronin-Walknowska E. HLA-G polymorphism in a Polish population and reproductive failure. *Tissue Antigens* 2008;71(1):67-71.
- Hviid TV, Hylénius S, Hoegh AM, Kruse C, Christiansen OB. HLA-G polymorphisms in couples with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens* 2002;60(2):122-32.
- Yan WH, Lin A, Chen XJ, Dai MZ, Gan LH, Zhou MY, *et al.* Association of the maternal 14-bp insertion polymorphism in the HLA-G gene in women with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens* 2006;68(6):521-3.
- Shankarkumar U, Shankarkumar A, Chedda Z, Ghosh

- K. Role of 14-bp deletion/insertion polymorphism in exon 8 of the HLA-G gene in recurrent spontaneous abortion patients. *J Hum Reprod Sci* 2011;4(3):143-6.
21. Zhu Y, Huo Z, Lai J, Li S, Jiao H, Dang J, Jin C. Case-control study of a HLA-G 14-bp insertion-deletion polymorphism in women with recurrent miscarriages. *Scand J Immunol* 2010;71(1):52-4.
22. Xue S, Yang J, Yao F, Xu L, Fan L. Recurrent spontaneous abortions patients have more -14 bp/+14 bp heterozygotes in the 3'UT region of the HLA-G gene in a Chinese Han population. *Tissue Antigens* 2007;69(1):153-5
23. Tripathi P, Abbas A, Naik S, Agrawal S. Role of 14-bp deletion in the HLA-G gene in the maintenance of pregnancy. *Tissue Antigens* 2004;64(6):706-10.
-

## Trabajos Originales

# Índice de función sexual en trabajadoras de la salud

Romina Valenzuela P.<sup>a</sup>, Yolanda Contreras G.<sup>b</sup>, Karen Manriquez S.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Matrona, Magister en Salud Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. <sup>b</sup> Matrona, Magister en Salud Familiar, PhD Salud Mental, Departamento de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. <sup>c</sup> Licenciada en Estadística, Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción. Chile.

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la función sexual femenina de trabajadoras de la salud. **Método:** Estudio cuantitativo, descriptivo, transversal. Universo formado por mujeres que se desempeñan en un hospital de alta complejidad, cuyas edades fluctúan entre 20 a 64 años. Se caracterizó el perfil biosociodemográfico de la trabajadora junto al Índice de Función Sexual Femenina (IFSF). El análisis estadístico se realizó aplicando análisis univariados y bivariados, coeficiente de correlación de Pearson o Spearman y análisis de varianza. **Resultados:** El puntaje del IFSF logra su máxima expresión alrededor de los 35 a 39 años ( $29,7 \pm 4,9$ ) y luego disminuye progresivamente ( $23,0 \pm 8,9$ ). Se observa un 32,6% de disfunción sexual, 29% de desorden del deseo, 10,4% de dificultades de excitación, 5,6% de problemas de lubricación, 9,7% de desorden en el orgasmo, 14% de problemas de satisfacción sexual y 9,9% de dispareunia. **Conclusiones:** El IFSF en trabajadoras de la salud varió en concordancia con la edad, menopausia, educación y problemas de sexualidad en la pareja. El estamento auxiliar de servicio alcanzó mayores índices de disfunción sexual.

**PALABRAS CLAVE:** *Función sexual femenina, trabajadoras de la salud, disfunción sexual*

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the female sexual function of health workers. **Method:** quantitative, descriptive, cross-sectional study. The universe is made by women who work in a high complexity hospital, ranging from 20 to 64 years old. The biosociodemographic profile of the worker was characterized by the Female Sexual Function Index (FSFI). Statistical analysis was performed using univariate and bivariate analysis. Pearson or Spearman correlation coefficient was used and analysis of variance was applied. **Results:** The FSFI score achieved its best around 35-39 years ( $29.7 \pm 4.9$ ) and then it decreases progressively ( $23.0 \pm 8.9$ ). It shows 32.6% of sexual dysfunction, 29% of desire disorder, 10.4% of arousal difficulties, 5.6% of lubrication problems, 9.7% of orgasm disorder, 14% of problems of sexual satisfaction and 9.9% of dyspareunia. **Conclusions:** The FSFI in health female workers vary in accordance with age, menopause, education and sexual problems in couples. The auxiliary service establishment reached higher rates of sexual dysfunction.

**KEY WORDS:** *Female sexual function, health workers, sexual dysfunction*

## INTRODUCCIÓN

La sexualidad es un aspecto central del ser humano que se relaciona íntimamente con la calidad de vida de las personas. Esta inmersa en un sistema de integración que incluye al sistema nervioso, sistema endocrino, genoma y ambiente, los cuales apoyan los distintos procesos fisiológicos de la sexualidad y conducta sexual (1).

La Asociación Americana de Psiquiatría desarrolló cuatro áreas: deseo, excitación, orgasmo y dolor, que clasifican los trastornos de respuesta sexual (2), posteriormente se agregaron dos más en el International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunctions como es la lubricación y la satisfacción (3), adoptándose entonces seis dominios de evaluación.

Rosen y cols (4), en el 2000 desarrollaron un instrumento denominado "The Female Sexual Function Index" de 19 ítems, que agrupa estos seis dominios, el cual se encuentra validado en Chile y es considerado adecuado para evaluar la sexualidad en estudios epidemiológicos, como también para medir la respuesta a diferentes terapias en trabajos clínicos (5). La disfunción sexual femenina es un problema multicausal y multidimensional, en el que se describen trastornos de tipo orgánico y psicológico.

Los trabajadores en salud son en su gran mayoría mujeres y existen pocas investigaciones orientadas a identificar en ellas los resultados en su propia salud. Uno de los ámbitos menos estudiados en ellas corresponde a la sexualidad. Por lo que el objetivo de este estudio fue determinar la función sexual femenina de trabajadoras de la salud, relacionándolo con variables biosociodemográficas.

## PARTICIPANTES Y MÉTODO

*Participantes.* La muestra estuvo constituida por mujeres entre 20 a 64 años de edad, trabajadoras de un hospital de alta complejidad de la Región del Biobío, durante el año 2013. Para el cálculo de la muestra se consideró un universo de 1.481 mujeres de 9 centros de responsabilidad que incluyeron las distintas áreas clínicas. Para el cálculo del tamaño muestral se estimó una prevalencia del 30% de disfunción sexual en las mujeres, según resultados del estudio de validación del Índice de Función Sexual Femenina (IFSF) en población chilena (5), considerando el 95% de confiabilidad y el 5% como margen

de error, determinó 457 mujeres para el análisis.

*Criterios de inclusión.* Mujeres con al menos seis meses de antigüedad laboral continua, con edades entre 20 a 64 años, actividad sexual en los últimos tres meses y en condiciones de salud que le permita trabajar.

*Criterios de exclusión.* Mujeres embarazadas, aquellas en primeros 6 meses postparto, personal administrativo, trabajadoras que lleven menos de seis meses de antigüedad.

*Diseño.* Estudio cuantitativo, descriptivo de corte transversal. Se aplicó una encuesta de autoreporte de antecedentes biosociodemográficos y el cuestionario del IFSF el cual, consta de 19 preguntas que evalúan la función sexual en las últimas cuatro semanas (Anexo 1). Se agrupa en seis dominios: deseo (ítems 1 – 2), excitación (ítems 3 – 6), lubricación (ítems 7 – 10), orgasmo (ítems 11 – 13), satisfacción (ítems 14 – 16) y dolor (ítems 17 – 19). Cada pregunta tiene 5 ó 6 opciones, asignándose un puntaje que va de 0 a 5. El puntaje de cada dominio se multiplica por un factor y el resultado final es la suma aritmética de los dominios, a mayor puntaje, mejor sexualidad (Anexo 2). De acuerdo a los autores un puntaje menor o igual a 26 se considera en riesgo de disfunción sexual (6). Se encuestaron 478 mujeres escogidas al azar, de las cuales se excluyeron 85 por déficit de información, por lo tanto, el análisis final se realizó a 393 mujeres. La investigación fue aprobada por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud correspondiente.

*Análisis estadístico.* Los datos fueron analizados en el software estadístico SAS (v9.2) e InfoStat versión 2012. Se realizaron análisis descriptivos univariados, bivariados, tanto con el IFSF (y sus dominios), como con las variables biosociodemográficas. Las variables numéricas fueron expresadas como medias y desviación estándar ( $\pm$  DE) mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencia numérica (n) y relativa (%). En el caso de no normalidad se expresaron las variables numéricas como mediana. Para determinar la relación entre el IFSF (y sus dominios) y las variables biosociodemográficas cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (Spearman, en caso que no se cumplía la normalidad), y se aplicó análisis de varianza, cuando las variables biosociodemográficas eran categóricas. Este análisis se realizó en general y por cada estamento. Se utilizó un nivel de significancia de  $p < 0,05$ .

## Anexo I ÍNDICE DE FUNCIÓN SEXUAL FEMENINA

### Instrucciones

Estas preguntas son sobre su sexualidad durante las últimas 4 semanas. Por favor responda las siguientes preguntas lo más honesta y claramente posible. Sus respuestas serán mantenidas completamente confidenciales.

### Definiciones

Actividad sexual: se refiere a caricias, juegos sexuales, masturbación y relaciones sexuales.

Relación sexual: se define como penetración del pene en la vagina.

Estimulación sexual: incluye juegos sexuales con la pareja, autoestimulación (masturbación) o fantasías sexuales.

### Marque sólo una alternativa por pregunta

Deseo o interés sexual es la sensación que incluye deseo de tener una experiencia sexual, sentirse receptiva a la incitación sexual de la pareja y pensamientos o fantasías sobre tener sexo.

1. En las últimas 4 semanas, ¿Cuán a menudo usted sintió deseo o interés sexual?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> Siempre o casi siempre                     | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> La mayoría de las veces (más que la mitad) | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> A veces (alrededor de la mitad)            | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Pocas veces (menos que la mitad)           | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Casi nunca o nunca                         | 1 punto  |

2. En las últimas 4 semanas, ¿Cómo clasifica su nivel (intensidad) de deseo o interés sexual?

- |  |          |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> Muy alto        | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> Alto            | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderado        | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Bajo            | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy bajo o nada | 1 punto  |

Excitación sexual es una sensación que incluye aspectos físicos y mentales de la sexualidad. Puede incluir sensación de calor o latidos en los genitales, lubricación vaginal (humedad) o contracciones musculares

3. En las últimas 4 semanas, ¿Con cuánta frecuencia usted sintió excitación sexual durante la actividad sexual?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual                  | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Siempre o casi siempre                     | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> La mayoría de las veces (más que la mitad) | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> A veces (alrededor de la mitad)            | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Pocas veces (menos que la mitad)           | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Casi nunca o nunca                         | 1 punto  |

4. En las últimas 4 semanas, ¿Cómo clasifica su nivel de excitación sexual durante la actividad sexual?

- |  |          |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy alto                  | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> Alto                      | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderado                  | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Bajo                      | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy bajo o nada           | 1 punto  |

5. En las últimas 4 semanas, ¿Cuánta confianza tiene usted de excitarse durante la actividad sexual?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual    | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy alta confianza           | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> Alta confianza               | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderada confianza           | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Baja confianza               | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy baja o nada de confianza | 1 punto  |

## Continuación Anexo 1

---

6. En las últimas 4 semanas, ¿Con qué frecuencia se sintió satisfecho con su excitación durante la actividad sexual?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual                  | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Siempre o casi siempre                     | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> La mayoría de las veces (más que la mitad) | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> A veces (alrededor de la mitad)            | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Pocas veces (menos que la mitad)           | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Casi nunca o nunca                         | 1 punto  |

7. En las últimas 4 semanas, ¿Con cuanta frecuencia usted sintió lubricación o humedad vaginal durante la actividad sexual?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual                  | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Siempre o casi siempre                     | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> La mayoría de las veces (más que la mitad) | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> A veces (alrededor de la mitad)            | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Pocas veces (menos que la mitad)           | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Casi nunca o nunca                         | 1 punto  |

8. En las últimas 4 semanas, ¿le es difícil lubricarse (humedecerse) durante la actividad sexual?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual          | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Extremadamente difícil o imposible | 1 punto  |
| <input type="checkbox"/> Muy difícil                        | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Difícil                            | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Poco difícil                       | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> No me es difícil                   | 5 puntos |

9. En las últimas 4 semanas, ¿Con qué frecuencia mantiene su lubricación (humedad) vaginal hasta finalizar la actividad sexual?

- |  |          |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual   | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Siempre o casi siempre la mantengo                                | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> La mayoría de las veces la mantengo (más que la mitad)            | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> A veces la mantengo (alrededor de la mitad)                       | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Pocas veces la mantengo (menos que la mitad)                      | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Casi nunca o nunca mantengo la lubricación vaginal hasta el final | 1 punto  |

10. En las últimas 4 semanas, ¿Le es difícil mantener su lubricación (humedad) vaginal hasta finalizar la actividad sexual?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual          | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Extremadamente difícil o imposible | 1 punto  |
| <input type="checkbox"/> Muy difícil                        | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Difícil                            | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Poco difícil                       | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> No me es difícil                   | 5 puntos |

11. En las últimas 4 semanas, cuando usted tiene estimulación sexual o relaciones, ¿Con qué frecuencia alcanza el orgasmo o clímax?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual                  | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Siempre o casi siempre                     | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> La mayoría de las veces (más que la mitad) | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> A veces (alrededor de la mitad)            | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Pocas veces (menos que la mitad)           | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Casi nunca o nunca                         | 1 punto  |
-

## Continuación Anexo 1

12. En las últimas 4 semanas, cuando usted tiene estimulación sexual o relaciones, ¿Le es difícil alcanzar el orgasmo o clímax?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual          | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Extremadamente difícil o imposible | 1 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy difícil                        | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Difícil                            | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Poco difícil                       | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> No me es difícil                   | 5 puntos |

13. En las últimas 4 semanas, ¿Cuan satisfecha está con su capacidad para alcanzar el orgasmo (clímax) durante la actividad sexual?

- |  |          |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual     | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy satisfecha                | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderadamente satisfecha      | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> Ni satisfecha ni insatisfecha | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderadamente insatisfecha    | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy insatisfecha              | 1 puntos |

14. En las últimas 4 semanas, ¿Cuan satisfecha está con la cercanía emocional existente durante la actividad sexual entre usted y su pareja?

- |  |          |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual     | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy satisfecha                | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderadamente satisfecha      | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> Ni satisfecha ni insatisfecha | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderadamente insatisfecha    | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy insatisfecha              | 1 puntos |

15. En las últimas 4 semanas, ¿Cuan satisfecha está con su relación sexual con su pareja?

- |  |          |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> Muy satisfecha                | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderadamente satisfecha      | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> Ni satisfecha ni insatisfecha | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderadamente insatisfecha    | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy insatisfecha              | 1 puntos |

16. En las últimas 4 semanas, ¿Cuan satisfecha está con su vida sexual en general?

- |  |          |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> Muy satisfecha                | 5 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderadamente satisfecha      | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> Ni satisfecha ni insatisfecha | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Moderadamente insatisfecha    | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> Muy insatisfecha              | 1 puntos |

17. En las últimas 4 semanas, ¿Cuan a menudo siente discomfort o dolor durante la penetración vaginal?

- |   |          |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> No tengo actividad sexual                  | 0 puntos |
| <input type="checkbox"/> Siempre o casi siempre                     | 1 puntos |
| <input type="checkbox"/> La mayoría de las veces (más que la mitad) | 2 puntos |
| <input type="checkbox"/> A veces (alrededor de la mitad)            | 3 puntos |
| <input type="checkbox"/> Pocas veces (menos que la mitad)           | 4 puntos |
| <input type="checkbox"/> Casi nunca o nunca                         | 5 puntos |

Continuación Anexo 1

18. En las últimas 4 semanas, ¿Cuan a menudo siente discomfot o dolor después de la penetración vaginal?

- \_\_\_ No tengo actividad sexual 0 puntos
- \_\_\_ Siempre o casi siempre 1 puntos
- \_\_\_ La mayoría de las veces (más que la mitad) 2 puntos
- \_\_\_ A veces (alrededor de la mitad) 3 puntos
- \_\_\_ Pocas veces (menos que la mitad) 4 puntos
- \_\_\_ Casi nunca o nunca 5 puntos

19. En las últimas 4 semanas, ¿Cómo clasifica su nivel (intensidad) de discomfot o dolor durante o después de la penetración vaginal?

- \_\_\_ No tengo actividad sexual 0 puntos
- \_\_\_ Muy alto 1 puntos
- \_\_\_ Alto 2 puntos
- \_\_\_ Moderado 3 puntos
- \_\_\_ Bajo 4 puntos
- \_\_\_ Muy bajo o nada 5 puntos

**Anexo II**  
**PUNTAJE DEL ÍNDICE DE FUNCIÓN SEXUAL FEMENINA**

Dominio	Preguntas	Puntaje	Factor	Mínimo	Máximo
Deseo	1 - 2	1 - 5	0,6	1,2	6
Excitación	3 - 6	0 - 5	0,3	0	6
Lubricación	7 - 10	0 - 5	0,3	0	6
Orgasmo	11 - 13	0 - 5	0,4	0	6
Satisfacción	14 - 16	0 - 5	0,4	0,8	6
Dolor	17 - 19	0 - 5	0,4	0	6
Rango total				2	36

**RESULTADOS**

De las 393 encuestadas analizadas, se observa que la edad tiene una mediana de 34 años ± 10,9. El puntaje del IFSF de las trabajadoras alcanza un promedio de 27,9 ± 6,0 con un puntaje mínimo de 2 y un máximo de 36 puntos. En la Tabla I, se observa la descripción detallada de cada dominio, identificando que el dominio de deseo presenta el menor puntaje (3,8 ± 1,1) mientras que los dominios de lubricación y el dolor son los que presentan mayor puntaje. El 32,6% (n=128) presentó disfunción sexual en base al puntaje obtenido en este índice.

En el perfil biosociodemográfico involucró el estamento en donde se desempeñaba la trabajadora, el nivel educacional, el tiempo de trabajo y estado

civil que se describen Tabla II. Se asociaron esas variables con el promedio de IFSF obtenido. De los tres estamentos estudiados, se encontró un 48,1% de disfunción sexual en auxiliares de servicio (25,7 ± 7,3), mientras que aquellas trabajadoras con mayor nivel educacional obtienen un promedio de índice mayor (29,8 ± 5,1). En este ámbito también se consideraron otras variables como la religión, el número de hijos, tener ayuda en el hogar, cuidar de un adulto mayor, presentar un dormitorio exclusivo, tiempo de relación de pareja y el uso de medicamentos, los cuales presentaron puntajes similares en IFSF. Las mujeres se declararon en condición de pareja estable ya sea por tener la condición de casada o ser convivientes, y el 98,9% de ellas se consideró heterosexual.

**Tabla I**  
**INDICE DE FUNCIÓN SEXUAL FEMENINA DE**  
**LAS TRABAJADORAS (n=393)**

IFSF y dominios	Media ( $\pm$ DE)	Puntaje	
		Mín	Máx
IFSF	27,9 $\pm$ 6,0	2,0	36,0
Deseo	3,8 $\pm$ 1,1	1,0	5,0
Excitación	4,5 $\pm$ 1,2	0,0	5,0
Lubricación	5,0 $\pm$ 1,2	0,0	5,0
Orgasmo	4,8 $\pm$ 1,3	0,0	5,0
Satisfacción	4,8 $\pm$ 1,3	0,0	5,0
Dolor	5,0 $\pm$ 1,4	0,0	5,0

Otros ámbitos a destacar en el grupo corresponde a que la mayoría se encontraban en edad fértil representando al 77,4% (n=304), observando un promedio del índice de 28,8  $\pm$  5,1 puntos, mientras que el 6,6% (n=26) estaban en etapa de climaterio, con un puntaje de 26,2  $\pm$  5,1 puntos y el 16% (n=63) señaló menopausia reciente con un índice de 24,2  $\pm$  8,6 puntos. El 5,3% (n=21) de las trabajadoras utiliza lubricante vaginal quienes presentan un puntaje de 24,7  $\pm$  7,3 y sólo un 2,8% (n=11) utiliza terapia hormonal de reemplazo con un puntaje de 25,4  $\pm$  9,5.

El método anticonceptivo más utilizado en las mujeres encuestadas corresponde al hormonal oral

**Tabla II**  
**CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL BIOSOCIODEMográfico**  
**Y EL ÍNDICE DE FUNCIÓN SEXUAL FEMENINA**

Item	n	%	Media ( $\pm$ DE)		Puntaje IFSF	
			IFSF	IFSF	Mín	Máx
<b>Estamento:</b>						
Auxiliar de Servicio	77	19,6	25,7 $\pm$ 7,3		2,0	34,8
Técnico Paramédico	230	58,5	28,2 $\pm$ 5,5		3,2	36,0
Profesionales	86	21,9	28,8 $\pm$ 5,9		4,9	36,0
<b>Nivel educacional:</b>						
Nunca Asistió	2	0,5	22,4 $\pm$ 2,1		20,9	20,9
Enseñanza Media	64	16,3	25,8 $\pm$ 7,6		2,0	34,8
E. Media Técnico Profesional	11	2,8	25,5 $\pm$ 6,6		17,0	32,5
Técnico de Educación Superior	230	58,5	28,2 $\pm$ 5,5		3,2	36,0
Profesional	63	16,0	28,4 $\pm$ 6,2		4,4	36,0
Postítulo o postgrado	23	5,9	29,8 $\pm$ 5,1		15,7	35,4
<b>Estado civil:</b>						
Casada	148	37,7	27,7 $\pm$ 5,9		2,0	36,0
Soltera	104	26,5	27,9 $\pm$ 6,6		2,0	35,4
Conviviente	63	16,0	28,2 $\pm$ 5,5		14,7	35,7
Divorciada	22	5,6	26,8 $\pm$ 7,9		3,5	34,5
Anulada	3	0,8	30,9 $\pm$ 3,3		28,0	34,5
No responde	53	13,5	28,1 $\pm$ 5,5		3,2	36,0
<b>Tiempo en el trabajo:</b>						
6 a 12 meses	50	12,7	28,0 $\pm$ 6,0		3,2	36,0
12 meses a 3 años	86	21,9	28,7 $\pm$ 5,0		3,2	35,7
3 a 5 años	72	18,3	27,9 $\pm$ 5,9		4,4	34,8
5 a 10 años	65	16,5	28,7 $\pm$ 5,9		2,0	35,3
10 a 15 años	26	6,6	27,3 $\pm$ 6,6		6,2	35,4
15 a 20 años	21	5,3	28,1 $\pm$ 6,1		15,1	35,6
Más de 20 años	68	17,3	25,7 $\pm$ 7,0		2,0	36,0
No responde	5	1,3	32,0 $\pm$ 2,6		28,4	35,4



similar al estudio chileno con un puntaje promedio entre  $3,9 \pm 1,2$  y  $3,7 \pm 1,1$  hasta los 40 años (5) y al estudio español con  $3,8 \pm 1,0$  en menores de 40 años (7).

Los problemas de excitación y de lubricación son frecuentes alcanzando un 8 a 15%, además en algunos estudios llega entre el 21 a 28%, respectivamente (10). En las trabajadoras de este estudio las dificultades de excitación alcanzan el 10,4% (promedio  $4,5 \pm 1,2$ ) y un 5,6% de problemas de lubricación (promedio de  $5,0 \pm 1,2$ ), el cual afecta en un menor porcentaje que a mujeres europeas que llegan al 23% (11).

Las dificultades orgásmicas son diferentes para cada mujer y de origen multifactorial, entre ellas, la ansiedad, condición de salud, vergüenza, alcohol, drogas, estrés y factores como edad, clase social, personalidad, estado civil y religiosidad (12,13). Se observa un 9,7% de desorden en el orgasmo (promedio de  $4,8 \pm 1,3$ ), levemente mayor a lo señalado por Laumann y cols con un 7% (9), que aumenta al 11% cuando presentaban menos educación. La prevalencia de disfunción orgásmica es aproximadamente entre 16 a 25% para EEUU, Australia, Canadá y Suecia (10).

En el dominio de satisfacción hay un 14% de mujeres con problemas de satisfacción sexual (promedio  $4,8 \pm 1,3$ ). En Irán, las cifras alcanzan el 39% y es considerado uno de los principales problemas de disfunción sexual (14).

Se estima que entre el 40 a 50% de las mujeres reclama alguna vez aspectos de función sexual (15) y la prevalencia de los trastornos varían y aumentan con la edad (16-18).

En el dominio de dolor, se observó un 9,9% de dispareunia ( $5,0 \pm 1,4$ ). Laumann y cols (9), señalan un 21% de dispareunia y a nivel mundial los porcentajes oscilan entre el 14 a 27%, donde Australia presenta menos del 1% (10). En medio oriente se encuentra un 9,4% de dispareunia sumado a un 44,9% que ocasionalmente presenta dolor en las relaciones sexuales (14).

El estamento de auxiliares presenta un nivel educacional menor y en conjunto los puntajes del IFSF también son más bajos. Algunos estudios señalan la escolaridad como un factor de riesgo (9,19).

En el estudio, las trabajadoras con más de 20 años de desempeño laboral alcanzan cifras del 41% de disfunción sexual ( $25,7 \pm 7,0$ ), lo cual podría tener relación con que algunas de ellas han estado expuestas a turnos, ya que investigaciones señalan que mujeres que duermen entre 6 y 9 horas por noche son más sexualmente activas que las que duermen 6 o menos horas (17).

En la presente investigación los factores de riesgo para los puntajes menores en IFSF, se relacionan con el periodo de perimenopausia, la edad mayor de 50 años, presentar alguna enfermedad o discapacidad, antecedentes de maltrato infantil y abuso sexual, baja escolaridad, falta de ayuda en el hogar, cuidado de un adulto mayor, más de 20 años de trabajo, problemas de índole sexual de la pareja y tiempo de relación de pareja sobre 25 años, variables que en diversos estudios se relacionan de la misma manera (8,10,14,15,18-23).

Entre los factores protectores en la sexualidad, se encuentra el uso de terapia hormonal de reemplazo, uso de algún medicamento por las parejas para la respuesta sexual, uso de método anticonceptivo y nivel educacional. Entre las recomendaciones para el manejo de las disfunciones sexuales, se considera el manejo biopsicosocial en la mujer y pareja sumado a exámenes médicos complementarios (24). Además la actividad sexual, la calidad de la vida sexual y el interés en el sexo fueron asociados positivamente con una buena salud (25).

Se consideraron como limitaciones del estudio el aplicar sólo el IFSF, si bien permite determinar un puntaje orientado a la disfunción sexual, hubiese sido deseable confrontarlo con una evaluación clínica, hecho que no se dio en el estudio, como también la falta de incorporación de instrumentos acerca de las cargas de trabajo para los estamentos y áreas de trabajo, además de la medición de horas de descanso.

## CONCLUSIÓN

Se concluye que los resultados del IFSF en trabajadoras de la salud son similares a otros estudios chilenos, siendo el desorden del deseo, una de las áreas de disfunción más comunes en la mujer. De los estamentos estudiados, las auxiliares de servicio presentan mayor porcentaje de disfunción sexual, por lo que su caracterización más específica respecto de otras variables como la carga laboral podría ser considerada en futuras investigaciones.

## REFERENCIAS

1. Montoya L. Sexualidad humana, valoración clínica y ginecológica; Protocolos y Tratamiento. En: Bajo J, Vicens L, Montosa X. Fundamentos de Ginecología. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.). Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 285-291.
2. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Cuarta edición. 2000.

3. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, *et al.* Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;163:888-93.
  4. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, *et al.* The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191-208.
  5. Blümel J, Binfa L, Cataldo P, Carrasco A, Izaguirre H, Sarrá S. Índice de la Función Sexual Femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:118-25.
  6. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31:1-20.
  7. Castroviejo F. Función Sexual Femenina en Castilla y León: rangos de normalidad. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid. España; 2010. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/692>.
  8. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, *et al.* Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139-48.
  9. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
  10. Lewis R, Fugl-Meyer K, Corona G, Hayes R, Laumann E, Moreira E Jr, *et al.* Definitions/Epidemiology/Risk Factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1598-607.
  11. Graziottin A. Prevalence and evaluation of sexual health problems--HSDD in Europe. *J Sex Med* 2007; Suppl3:211-9.
  12. Kingsberg S, Althof S. Evaluation and treatment of female sexual disorders. *Int Urogynecol J* 2009;20: S33-S43.
  13. Rellini AH, Clifton J. Female orgasmic disorder. *Adv Psychosom Med* 2011;31:35-56.
  14. Ghanbarzadeh N, Nadjafai-Semnani M, Ghanbarzadeh MR, Nadjafai-Semnani A, Nadjafai-Semnani F. Female sexual dysfunction in Iran: study of prevalence and risk factors. *Gynecol Obstet* 2013;287:533-9.
  15. Derogatis LR, Burnett AL. The epidemiology of sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2008;5:289-300.
  16. Hayes R, Dennerstein L. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies. *J Sex Med* 2005;2:317-30.
  17. Hess R, Conroy M, Ness R, Bryce C, Dillon S, Chang C, *et al.* Association of lifestyle and relationship factors with sexual functioning of women during midlife. *J Sex Med* 2009;6:1358-68.
  18. Valadares A, Pinto-Neto A, Osis M, Sousa M, Costa-Paiva L, Conde D. Prevalence of sexual dysfunction and its associated factors in women aged 40-65 years with 11 years or more of formal education: a population-based household survey. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:775-82.
  19. Cabral P, Canário A, Spyrides M, Uchôa S, José Eleutério Jr, Gonçalves AK. Determinants of sexual dysfunction among middle-aged women. *Int J Gynecol Obstet* 2013;120:271-4.
  20. Artilles Pérez V, Gutiérrez Sigler MD, Sanfelix Genovés J. Función sexual femenina y factores relacionados. *Aten Primaria* 2006;38:339-44.
  21. Knoepp L, Shippey S, Grace Chen CC, Cundiff G, Derogatis LR, Handa V. Sexual complaints, pelvic floor symptoms, and sexual distress in women over forty. *J Sex Med* 2010;7:3675-82.
  22. Domoney C. Sexual function in women: what is normal? *Int Urogynecol J* 2009;20:S9-S17.
  23. Laumann E, Das A, Waite L. Sexual dysfunction among older adults: prevalence and risk factors from a nationally representative U.S. Probability Sample of men and women 57-85 years of age. *J Sex Med* 2008;5:2300-11.
  24. Brotto LA, Bitzer J, Laan E, Leiblum S, Luria M. Women's sexual desire and arousal disorders. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):586-614.
  25. Tessler S, Gavrilova N. Sex, health, and years of sexually active life gained due to good health: evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. *BMJ* 2010;340:c810.
-

## Casos Clínicos

# Embarazo ectópico molar tubárico: a propósito de un caso clínico

Encarnación Arévalo Reyes <sup>1</sup>, Amelia Vizcaíno Martínez <sup>2</sup>, María Luisa Vizoso Pérez <sup>3</sup>, Rafael Enrique Sotelo Avilés. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico Residente, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario San Cecilio. <sup>2</sup> Médico adjunto, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario San Cecilio. <sup>3</sup> Médico Residente, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

## RESUMEN

*Introducción:* La incidencia de gestación ectópica es 20/1000 embarazos. La mola hidatiforme ocurre en 1/1000 embarazos. Los casos de mola hidatiforme en embarazos ectópicos albergados en las trompas de Falopio constatados en la literatura mundial son excepcionales. *Objetivo:* Presentamos un caso clínico de embarazo ectópico molar tubárico y revisión de la literatura. *Conclusión:* La enfermedad trofoblástica gestacional asociada a embarazo ectópico es un entidad extremadamente rara que debe tenerse en cuenta por su trascendencia.

**PALABRAS CLAVE:** *Embarazo ectópico molar, embarazo ectópico, embarazo tubárico, mola hidatiforme*

## SUMMARY

*Introduction:* The incidence of ectopic pregnancy is 20/1000 pregnancies. The hidatidyform mole occurs in about 1/1000 pregnancies. The cases of hidatidyform mole in ectopic pregnancies located in the Fallopian tube collected in world literature are exceptional. *Objective:* We present a clinical case of an ectopic molar pregnancy in the tubes and a literature review. *Conclusion:* The trophoblastic pregnancy disease associated to an ectopic pregnancy is an extremely rare entity that should be considered because of its transcendence.

**KEY WORDS:** *Ectopic molar pregnancy, ectopic pregnancy, tubal pregnancy, hidatidyform mole*

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de la mola vesicular varía ampliamente a nivel mundial, según la zona geográfica y los estudios consultados, oscilando desde 1 caso por cada 100 embarazos en países como India, hasta 1 caso por cada 2000 embarazos en EEUU, según algunas series (1). Por otro lado, la inciden-

cia de embarazo ectópico se estima en torno a un 1 por cada 100 embarazos (2). La conjunción de ambas entidades es mucho más rara y, por tanto, tiene una incidencia mucho menor, estableciéndose en aproximadamente 1,5 casos por millón de embarazos (1).

En la literatura científica recogida, a nivel mundial se han constatado entre 40-43 casos (2,3).

Porcentualmente, la incidencia de la mola hidatiforme alojada a nivel tubárico, varía entre 0,5 y 0,6%, según algunos autores, pero se cree que podría ser menor según revisiones realizadas posteriormente a nivel histológico (3).

Presentamos el caso clínico de una paciente diagnosticada inicialmente como embarazo ectópico complicado, y que posteriormente se confirmó un embarazo ectópico tubárico molar.

### Caso clínico

Paciente de 32 años, secundigesta, con los antecedentes personales de un parto eutócico previo y colitis ulcerosa en tratamiento. La paciente había sido tratada 15 días antes en otro centro hospitalario con 2 dosis de metotrexate por sospecha de embarazo ectópico, con buena tolerancia y respuesta, presentando cifras decrecientes de beta gonadotropina coriónica (BhCG) (8.149 mUI/ml; 4.920 mUI/ml; 1.084 mUI/ml; 188m UI/ml). Ingresa en nuestro Servicio por dolor hipogástrico, de inicio súbito, metrorragia y malestar general.

A la exploración física destaca sangrado vaginal leve y dolor abdominal moderado sin signos de irritación peritoneal, manteniéndose clínicamente estable. Ecográficamente, se apreció útero normal con línea endometrial fina, trompa derecha engrosada con imagen adyacente de unos 2 cm de diá-

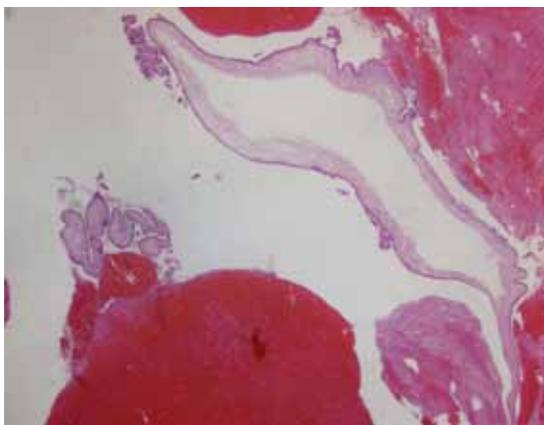
metro, que por sus características era compatible con coágulo; ovarios de forma y tamaño normales y escasa cantidad de líquido libre en fondo de saco de Douglas. Se realiza nueva determinación de BhCG sérica obteniendo un valor de 100 mUI/ml. Parámetros analíticos sanguíneos estables (hemoglobina: 10,8 g/dl; hematocrito: 31,8%). Ante los datos analíticos, hallazgos por imagen y el no deterioro hemodinámico de la paciente se decide ingreso hospitalario para observación y conducta expectante.

Tras 2 días de ingreso, en los que la paciente estaba estable, comienza con un súbito empeoramiento clínico, hipotensión arterial, signos de irritación peritoneal y nuevo descenso de los parámetros analíticos (hemoglobina: 8,7g/dl; hematocrito: 26,1%), motivo por lo que se decide intervención quirúrgica, pese al descenso notable de BhCG. Se practica laparoscopia bajo anestesia general, evidenciándose embarazo ectópico complicado a nivel de istmo tubárico (Figura 1), así como una cantidad leve-moderada de hemoperitoneo y coágulos organizados ubicados en fondo de saco de Douglas. Se realiza salpingectomía derecha y lavado de cavidad abdominal. El post operatorio cursa con buena evolución, siendo dada de alta a los 3 días, con resultado pendiente de anatomía patológica. Se prescribe anticoncepción hormonal oral combinada para garantizar un riguroso seguimiento clínico.

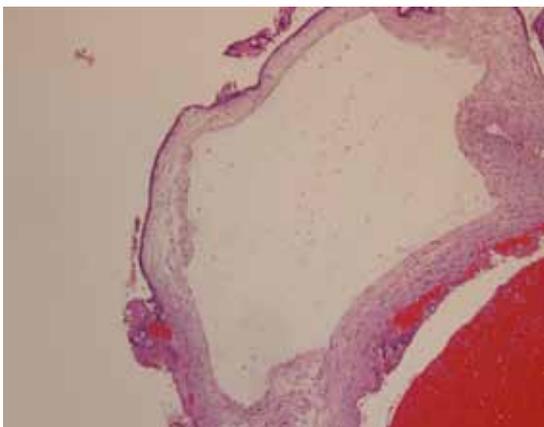


*Figura 1.* Pieza quirúrgica extirpada, donde puede apreciarse, de izquierda a derecha, la presencia de una trompa de Falopio y en su extremo distal el saco gestacional que contenía una mola parcial.

Diez días tras la intervención quirúrgica, el estudio anatomopatológico informa: gestación ectópica tubárica intraparietal con cambio molar parcial (Figura 2 y 3). Se cita a la paciente para completar estudio, mediante radiografía antero-posterior de tórax (sin hallazgos patológicos), y nueva determinación de BhCG (0,9 mUI/ml). Se continúan los controles analíticos seriados, constatándose un descenso progresivo hasta obtener 3 valores de BhCG negativos (<0,1mUI/ml), permaneciendo asintomática y los valores de BhCG indetectables en los sucesivos doce meses, periodo durante el cual permaneció con anticoncepción hormonal oral combinada.



*Figura 2.* Mola parcial muestra vellosidad voluminosa y engrosada que presenta una cisterna central. Se identificó en la superficie de la vellosidad proliferación trofoblástica focal (H&E, aumento x2).



*Figura 3.* Edema focal en estroma y formación de cisterna central (H&E, aumento x4).

En la actualidad, tras haber transcurrido 20 meses, la paciente se encuentra nuevamente embarazada, con una gestación conseguida espontánea y normo evolutiva.

## DISCUSIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional está constituida por un abanico de patologías que se caracterizan por una proliferación anómala de las células trofoblásticas, las cuales poseen potencial maligno. Incluye a la mola hidatiforme (parcial o completa), caracterizada por un crecimiento anormal de tejido trofoblástico consecuencia de una fecundación aberrante y al tumor trofoblástico gestacional.

El embarazo molar es una gestación anormal, resultado de una fertilización defectuosa, caracterizada por la presencia de cambios hidrópicos que afectan las vellosidades placentarias, así como hiperplasia trofoblástica. Puede ser mola completa o parcial, siendo en el primer caso la mayoría diploides y de origen paterno (46XY) resultado de la fertilización de un ovocito sin DNA por un espermatozoide haploide que se duplica una vez fecundado; mientras que en el segundo caso la mayoría son triploides (47XXY), procedentes de una fertilización anómala de un ovocito haploide con una zona pellucidum defectuosa por un espermatozoide haploide (1).

Se estima que la incidencia de embarazo ectópico en Europa es del 1%, mientras que la mola hidatiforme se encuentra entre 1-2 por 1000 gestaciones. La conjunción de ambas entidades, la presencia de una mola hidatiforme ectópica, de localización tubárica, es mucho más rara, habiéndose publicado sólo unos 43 casos en toda la literatura mundial (1).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de un embarazo ectópico, son comunes para el desarrollo de un embarazo molar tubárico, como son el antecedente de un embarazo ectópico previo, enfermedad inflamatoria pélvica anterior, ligadura tubárica bilateral, cirugía sobre trompas de Falopio o la presencia de dispositivos intrauterinos y, en los últimos años, las técnicas de reproducción asistida (1).

A nivel clínico, es indistinguible la presencia de un embarazo ectópico o de una mola tubárica, dada la similitud sintomática de ambos (4,5), como es el dolor en hipogastrio (localizado o no a nivel ilíaco), o el sangrado vaginal. Se ha publicado incluso, que la presencia de un embarazo molar a nivel tubárico, presenta mejor pronóstico que el embarazo molar intrauterino, pues debido a la gran proliferación del

trofoblasto, la mola tubárica sufre una rotura más temprana, con lo cual se diagnostica y trata con mayor antelación (2).

Para establecer un diagnóstico inicial, se precisa la suma de la clínica junto con una determinación seriada de BhCG. El estudio ecográfico puede orientar el diagnóstico, en cuanto a la imagen que produce la mola ("en copos de nieve") (2), pero se ha visto que no es muy objetiva y poco específica (6-9). Además, la sospecha ecográfica de la presencia de un embarazo molar es más evidente en caso de mola completa que mola parcial, por la mayor cantidad de trofoblasto y la ausencia de embrión en el primero.

El examen histopatológico de la muestra obtenida tras el tratamiento quirúrgico del caso es el que aporta el diagnóstico definitivo (4,7,10). Así, el hallazgo de proliferación trofoblástica circunferencial, cambios hidrópicos o cariorrexis en el estroma orienta el diagnóstico hacia la presencia de mola. Hay que ser cautos y evita diagnósticos falsos positivos, especialmente en embarazos ectópicos precoces, en los que también se ha observado una mayor proliferación del trofoblasto en comparación con gestaciones intrauterinas (7).

Por otro lado, para precisara aún más el diagnóstico, se puede recurrir á la determinación de DNA mediante citometría de flujo, con la finalidad de distinguir si se trata de una mola completa o parcial, en caso de duda ante los hallazgos histológicos (4,7,10). Por tanto, la suma de todos estos procedimientos diagnóstico-terapéuticos, es lo que nos permite un diagnóstico seguro final. En cuanto al tratamiento, hay unanimidad en que la solución es quirúrgica, siendo predominante la vía laparoscópica frente a la laparotómica.

Se estima que, el desarrollo de un tumor del trofoblasto, tras la evacuación de la mola, se encuentra en torno a un 20% según algunas series (2), por lo que está indicado el seguimiento con titulaciones periódicas de BhCG hasta su negativización, radiografía de tórax y planificación familiar segura, al menos durante un año, a fin de garantizar un control objetivo de dicha patología.

## CONCLUSIÓN

El embarazo ectópico molar de localización tubárica es una entidad de muy baja incidencia. No obstante, y especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de embarazo ectópico, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial con esta entidad. Es fundamental un diagnóstico de sospecha y tratamiento quirúrgico temprano en el control de complicaciones agudas, así como un minucioso seguimiento posterior, ante la posibilidad de desarrollo de un coriocarcinoma. De ese modo, la fertilidad de la paciente quedará intacta, pudiendo ser restablecida, tras un tiempo prudencial, con total normalidad.

## REFERENCIAS

1. Gillespie AM, Lidbury EA, Tidy JA. The clinical presentation, treatment and outcome of patients diagnosed with possible ectopic molar gestation. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:366-9.
2. Araujo L, Guerrero B, Caripidis J, García L, Garrido M. Embarazo molar tubárico. Reporte de un caso. *Gac Méd Caracas* 1998;6(4):555-7.
3. Rees HC, Paradinas FJ. The diagnosis of hydatidiform mole in early tubal ectopic pregnancy. *Histopathology* 2001;39(3):320-1.
4. Burton JL, Lidbury EA, Gillespie AM, et al. Over-diagnosis of hydatidiform mole in early tubal ectopic pregnancy. *Histopathology* 2001;38:409-17.
5. Siozos A, Sriemevan A. A case of true hydatidiform mole and literature review. *BMJ CaseReports* 2010;doi:10.1136/bcr.07.2009.2123
6. Davari F, Shir Ali E, Rahmanpour Hetal. Molar pregnancy presents as tubal ectopic pregnancy. *Int J Fertil Steril* 2011;4(4):184-6.
7. Borah T, Raphael V, Panda S et al. Ectopic Molar Pregnancy: a rare entity. *J Reprod Infertil* 2010;11(3):201-3.
8. Govind A, Lakhi A. A molar masquerading as an ectopic pregnancy in the early first trimester: a salutary lesson. *Int J of Woman's Health* 2012;4:423-5.
9. Flores C, Barboza O, Vidal O, Morales F. Embarazo ectópico molar cornual. Caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75(2):133-136.
10. Chauhan S, Diamond MO, Johns DA. A case of molar ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2004;81:1140-1.

## Casos Clínicos

# Tumor de células de la granulosa asociado a hiperandrogenismo femenino rápidamente progresivo

Adriana Doren<sup>1,3</sup>, Constanza Ralph<sup>1</sup>, Paulina Villaseca<sup>2</sup>, Jorge Brañes<sup>1</sup>, Rodrigo Macaya.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>División de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.  
<sup>3</sup>Departamento Obstetricia y Ginecología, Hospital Regional de Talca.

## RESUMEN

Reportamos el caso de una mujer de 21 años con hiperandrogenismo rápidamente progresivo de origen tumoral ovárico. La biopsia informó tumor de células de la granulosa y la resección fue curativa. Se analizan los posibles mecanismos por los que un tumor de origen en células de la granulosa pueda sintetizar andrógenos.

**PALABRAS CLAVE:** *Hiperandrogenismo, tumor de células de la granulosa, tumor ovárico funcional*

## SUMMARY

We report a 21 year old woman with rapidly progressive hyperandrogenism of ovarian tumoral origin. The biopsy of the tumor reported a granulosa cell tumor and the surgery was curative. We analyze the possible mechanisms implied in the androgen production in the granulosa cells of the tumor.

**KEY WORDS:** *Hyperandrogenism, granulosa cell tumor, ovarian functional tumor*

## INTRODUCCIÓN

En mujeres, el hiperandrogenismo de inicio súbito, rápidamente progresivo, con o sin signos de virilización, en presencia de altos niveles de testosterona total y/o índice de andrógenos libres (IAL), debe hacer buscar un tumor ovárico o suprarrenal productor de andrógenos (1-3).

En la mujer, los tumores ováricos hormonalmente activos constituyen los llamados tumores del estroma del cordón sexual. Éstos se componen de células derivadas de cordones sexuales o del

mesénquima de las gónadas embrionarias y contienen, en conjunto o por separado, células de la granulosa, células de Sertoli, células de Leydig y células de la teca (4). Sin embargo, los tumores virilizantes son una causa poco frecuente de hiperandrogenismo en la mujer y constituyen menos del 5% de las neoplasias ováricas (5).

El tumor de células de la granulosa (TCG) es el tumor ovárico del estroma gonadal específico más prevalente y su forma de manifestación habitual es con aumento de los niveles de estrógenos circulantes (6,7). Se han reportado casos de TCG

asociados a virilización, siendo más frecuente esta manifestación en la forma adulta de este tumor que en la juvenil (8-10).

El objetivo de esta comunicación es reportar un caso de tumor de las células de la granulosa expresado por hiperandrogenismo en una mujer en edad fértil.

### Caso clínico

Mujer de 21 años, nuligesta, evaluada en la unidad de Endocrinología Ginecológica por polimenorrea de 5 meses de evolución, descrita como menstruaciones de 5 días de duración y ciclos de 15 días. Con historia de desarrollo puberal normal y menarquia a los 12 años. Entre sus antecedentes destacaba el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) y resistencia a la insulina diagnosticados a los 17 años, en tratamiento con metformina desde entonces. Sin otros antecedentes personales ni familiares relevantes.

En el examen físico de la primera consulta

destacaba acné leve facial, sin evidenciarse hirsutismo, cliteromegalia, ni otros hallazgos patológicos (se omitió examen ginecológico por no haber iniciado actividad sexual), no se evidenciaron tumores en la palpación abdominal. Su índice de masa corporal era normal. El estudio de laboratorio mostró: testosterona total 6,15 nmol/L (177,37 ng/dl), SHBG 25,5 nmol/L, 17-OH-progesterona basal normal, índice de andrógenos libres (IAL) 24,1, TTGO con 75 g de glucosa normal y curva de insulina basal 3,3 uUI/mL y post carga de 71,2 uUI/mL (usando metformina).

En control a los 30 días la paciente describe crecimiento rápido del pelo y aumento del vello corporal. Resto del examen físico sin cambios respecto a la consulta previa. La ecografía pelviana demostró en el ovario izquierdo un tumor sólido de 53 x 37 x 43 mm, de bordes bien delimitados, con ecos heterogéneos en su interior (Figura 1); tanto el ovario derecho como el endometrio fueron descritos dentro de límites normales.

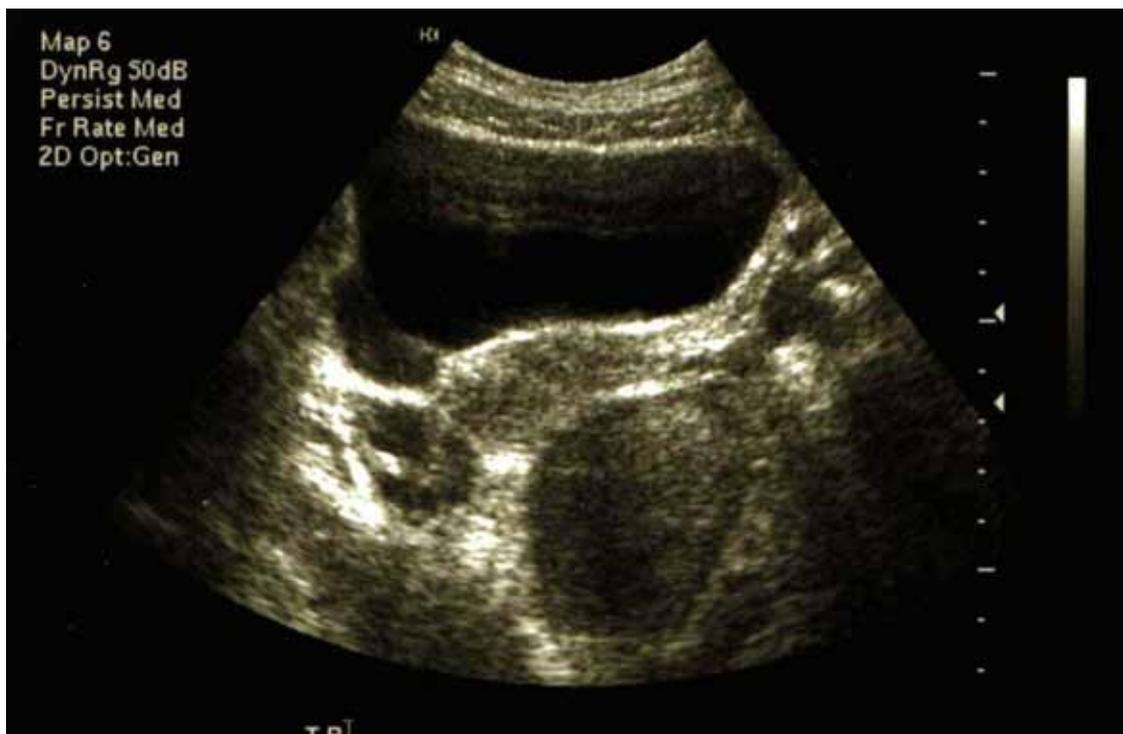


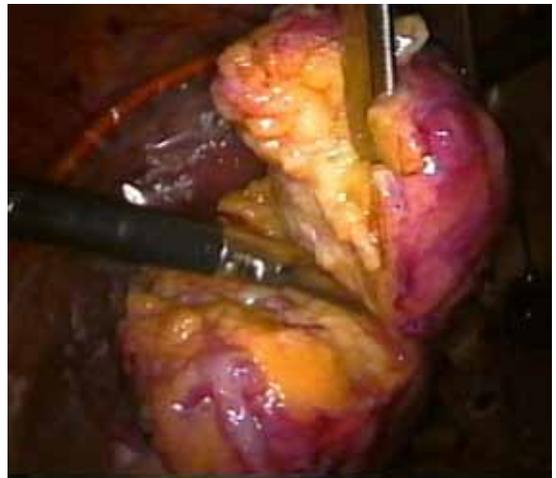
Figura 1. Ecografía ginecológica que muestra tumor sólido ovárico izquierdo de 53 x 37 x 43 mm

Se realizó una tumorectomía laparoscópica, destacando como hallazgo intraoperatorio un tumor ovárico de bordes lisos y contenido sólido amarillento (Figura 2 y 3). El diagnóstico histopatológico en nuestra institución fue: tumor fuso celular del estroma especializado del ovario, sugiriendo células de la granulosa como primera posibilidad y células de Sertoli como segunda alternativa, destacando

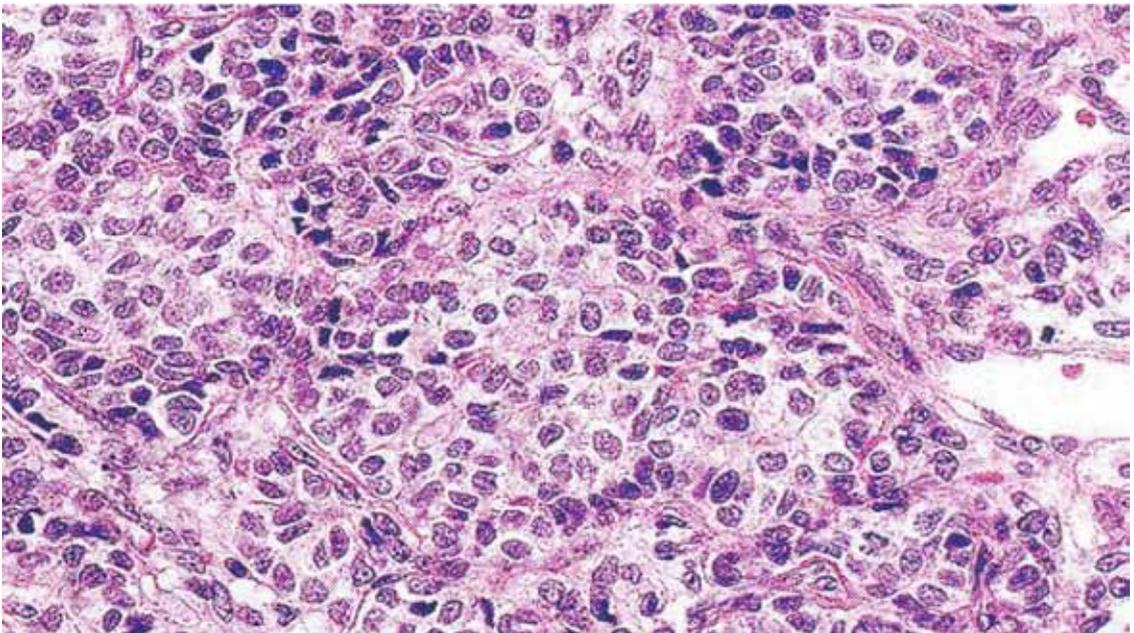
una reacción inmunohistoquímica positiva intensa para inhibina en las células tumorales y positiva leve para pancitoqueratina. Una nueva revisión de la biopsia informó fibroma celular, por lo que se decidió enviar las muestras a la Universidad de Harvard, donde se demostró que correspondía a un tumor de células de la granulosa (Figura 4).



*Figura 2.* Visualización laparoscópica de tumor ovárico izquierdo.



*Figura 3.* Apertura controlada del tumor en endobag durante la laparoscopia.



*Figura 4.* Histología de tumor de células de la granulosa (Gentileza de CEPACSE: Centro de Patología y Citología Sevilla. <http://www.cepacse.es/caso/038.htm>).

Siendo que el tratamiento de estos tumores es exclusivamente quirúrgico, se procedió a completar el tratamiento con una salpingo-ooforectomía ipsilateral y etapificación quirúrgica, descartándose enfermedad residual en el anexo y en ganglios paraaórticos y pelvianos.

La evolución postoperatoria fue con regresión rápida del hiperandrogenismo y de los andrógenos circulantes: testosterona total 1,32 nmol/L (38,06 ng/dL), SHBG 38 nmol/L, IAL 3,5. La paciente recuperó menstruaciones regulares a los tres meses de la cirugía. Sin evidencia tumoral hasta la fecha, con seguimiento semestral ecográfico y con estradiol sérico dentro de límites normales.

## DISCUSIÓN

Los TCG suelen manifestarse por hiperestrogenismo, y su asociación a aumento de los niveles circulantes de andrógenos e hiperandrogenismo clínico es poco frecuente (6-10).

La fisiopatología del hiperandrogenismo en los TCG aún no ha sido explicada, pero se han propuesto varios mecanismos que podrían explicar este escenario clínico (8). Una de las propuestas es la luteinización del estroma ovárico producida por la presión ejercida por la acumulación de líquido dentro del quiste (9,10). Sin embargo, las células de la teca luteinizadas producirían androstenediona, un andrógeno débil que las células de la granulosa convertirían en estradiol, por lo que esta teoría sería insuficiente para explicar la androgenización de la paciente afectada (11).

Otro mecanismo involucrado ha sido la expresión aberrante de la proteína SOX9 ("SRY box-9") (12), un efector del factor determinante testicular SRY (sex-determining region Y), que juega un rol esencial en la diferenciación de los cordones testiculares (8). Sin embargo, esta asociación no ha podido ser demostrada, pues se ha descrito la expresión de SOX9 en TCG con hiperandrogenismo asociado y en TCG de manifestación habitual (8).

Por otro lado, el factor de transcripción FOXL2 ("Fork head box protein L2") es un regulador de la organogénesis del ovario y es esencial para el desarrollo de la gónada femenina y en la diferenciación de las células de la granulosa durante la foliculogénesis (13-16). Es habitual en los TCG la expresión aberrante del FOXL2, pudiendo identificarse una mutación somática en el 97% del TCG tipo adulto y en el 10% del tipo juvenil (17,18). Es por esto que una hipótesis planteada para el hiperandrogenismo asociado a TCG sería la ausencia del factor FOXL2 (12), esto debido a observaciones

de ratones knock-out para FOXL2 en los que se ha inducido una transdiferenciación de tejido ovárico a tejido testicular (19). Sin embargo, esta inactividad del FOXL2 en los TCG con hiperandrogenismo tampoco ha logrado demostrarse al grado de explicar en su totalidad la virilización infrecuentemente asociada a estos tumores (8).

Otro posible mecanismo de hiperandrogenismo publicado es la expresión disminuida de aromataasa intratumoral con subsecuente reducción de la conversión de andrógenos a estrógenos, defecto que ha sido demostrado en el 100% de los TCG asociados a hiperandrogenismo (8). Es así como la pregnenolona producida por las células tumorales sería metabolizada a andrógenos por las células estromales, y dichas hormonas masculinas se acumularían al no ser aromatizadas a estrógeno por las células tumorales enzimáticamente defectuosas. Esta alteración en la aromataasa tumoral puede explicarse por el grado de indiferenciación de las células de la granulosa del tumor.

## CONCLUSIÓN

Presentamos un caso de TCG asociado a hiperandrogenismo rápidamente progresivo que revirtió en su totalidad con la extirpación del tumor, y que nos plantea la interrogante acerca de los mecanismos asociados a esta infrecuente forma de presentación de los TCG, mecanismos que si bien han sido extensamente estudiados no se ha logrado encontrar una respuesta definitiva.

---

AGRADECIMIENTOS: A CEPACSE, Centro de Patología y Citología Sevilla, España, por autorizar publicación de imagen histológica, debido a extravío de nuestra muestra y permitir hacer más didáctica nuestra presentación.

---

## REFERENCIAS

1. Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C, MClarney JK, Kim B. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics* 1998;18(6):1523-46.
2. Varras M, Vasilakaki T, Skafida E, Akrivis C. Clinical, ultrasonographic, computed tomography and histopathological manifestations of ovarian steroid cell tumour, not otherwise specified: our experience of a rare case with female virilisation and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(6):412-8.
3. Moreno S, Montoya G, Armstrong J, Leteurtre E, Aubert S, Vantighem MC, *et al.* Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: experience of 21 cases. *Surgery*. 2004; 136(6):1192-8.
4. Stegner HE, Loning T. Endocrine-active tumors of the ovary. *Pathologie*. 2003;24: 314-22

5. Faraj G, Di Gregorio S, Misiunas A, Faure A, Villabrile P, Stringa I, *et al.* Virilizing ovarian tumor of cell type not otherwise specified: a case report. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 347-52.
  6. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD JR, Annegers JF. Clinico pathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55(2):231-38.
  7. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol.* 2005;18 (Suppl 2):S81-98.
  8. Kalfa N, Méduri G, Philibert P, Patte C, Boizet-Bonhoure B, Thibaut E, *et al.* Unusual virilization in girls with juvenile granulosa cell tumors of the ovary is related to intratumoral aromatase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010;74(2): 83-91.
  9. Nakashima N, Young RH, Scully RE. Androgenic granulosa cell tumors of the ovary: a clinic pathologic analysis of 17 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 786-791.
  10. Martinez L, Salmeron M, Carvia RE, Campello TR, Molina R, Herruzo AJ, *et al.* Androgen producing luteinized granulosa cell tumor. *Acta ObstetGynecolScand* 1997; 76: 285-286.
  11. Gershenson DM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: Granulosa-stromal cell tumors. 2013 UpToDate.
  12. Kalfa N, Fellous M, Boizet-Bonhoure B, Patte C, Du-villard P, Pienkowski C, *et al.* Aberrant expression of ovary determining gene foxl2 in the testis and juvenile granulosa cell tumor in children. *J Urol* 2008; 180: 1810-1813.
  13. Prueitt RL, Zinn AR. A fork in the road to fertility. *Nat Genet* 2001; 27: 132-134.
  14. Cocquet J, De Baere E, Gareil M, Pannetier M, Xia X, Fellous M, Veitia RA. Structure, evolution and expression of the Foxl2 transcription unit. *Cytogenet Genome Res* 2003;101: 206-211.
  15. Jaubert F, Galmiche L, Lortat-Jacob S, Fournet JC, Fellous M. Foxl-2 in gonad development and pathology. *ArkhPatol* 2011; 73(4): 10-13.
  16. Pisarka MD, Barlow G, Kuo FT. Minireview: roles of forkhead transcription factor FOXL2 in granulosa cell biology and pathology. *Endocrinology* 2011; 152(4): 1199-1208.
  17. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin R, Clarke B, Wiegand K, *et al.* Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 2009; 360:2719-29.
  18. Köbel M, Gilks CB, Huntsman DG. Adult-type granulosa cell tumors and FOXL2 mutation. *Cancer Res* 2009; 69:9160-2.
  19. Verdin H, De Baere E. FOXL2 impairment in human disease. *Horm Res Paediatr* 2012; 77(1): 2-11.
-

## Casos Clínicos

# Rotura uterina en gestante con cesárea anterior tras maniobra de Kristeller. Reporte de caso

Rosario Redondo Aguilar<sup>1</sup>, Gador Manrique Fuentes<sup>1</sup>, Leonardo Mauro Aisa<sup>1</sup>, Valois González Acosta<sup>1</sup>, Luis Delgado Martínez<sup>1</sup>, Longinos Aceituno Velasco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Ginecología, Hospital "La Inmaculada", Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería, Servicio Andaluz de Salud, Huerca-Overa (Almería). Andalucía, España.

## RESUMEN

*Antecedentes:* La rotura uterina es una complicación rara (0,7%), pero grave en la práctica obstétrica. La cesárea previa es el factor predisponente más importante para este evento catastrófico. Su aparición espontánea es extremadamente rara, se estima que ocurre en 1 de 8000 a 1 de 15.000 partos. *Objetivo:* Divulgar un caso clínico de interés para la comunidad médica por la asociación de la rotura uterina con un factor de riesgo poco establecido como es la presión fúndica (Maniobra de Kristeller). *Caso clínico:* Gestante de 28 años con antecedentes personales de cesárea por placenta previa hace 5 años. Parto actual de inicio espontáneo y terminación tras presión fúndica. A las 6 horas del parto la paciente refiere sensación de pérdida de orina hematurica, dolor abdominal y malestar general. La ecografía abdominal revela en cara posterior de vejiga una solución de continuidad. Ante el diagnóstico de sospecha de rotura uterina se realiza laparotomía exploradora evidenciando rotura completa circunferencial a nivel cervico vaginal y desgarramiento vesical posterior de unos 10 cm. Se realizan suturas término-terminal vagino-cervical y del desgarramiento vesical. Postoperatorio con buena evolución. *Conclusiones:* La presión del fondo uterino durante el parto puede originar rotura uterina incluso sobre el útero sin cicatrices. Ante el diagnóstico de sospecha de rotura uterina, sobretodo en presencia de algún factor de riesgo, debemos actuar con rapidez, siendo la clave la laparotomía exploradora. La maniobra de Kristeller debe ser evitada especialmente en cesáreas previas.

**PALABRAS CLAVE:** *Rotura uterina, maniobra de Kristeller, cesárea previa*

## SUMMARY

*Background:* Uterine rupture is a rare (0.7%) but serious complication in obstetric practice. The previous caesarean section is the most important risk factor to this catastrophic event. Spontaneous uterine rupture is an extremely rare event, estimated to occur in 1 in 8000 to 1 in 15,000 births. *Aim:* Disseminate a case of interest for the medical community by association uterine rupture with an uncommon risk factor like fundic pressure (Kristeller maneuver). *Case report:* Pregnant of 28 year old with previous caesarean section 5 years ago. The delivery starts and finish spontaneous after fundal pressure. At 6 hours after delivery the patient reported the feeling of loss of hematuric urine, abdominal pain and general malaise. The abdominal ultrasound show in the posterior wall bladder there is a continuities solution. After the diagnosis of suspected uterine rupture, an exploratory laparotomy was performed, showing a cervico-vaginal complete circumferential rupture, and a posterior bladder tear of about 10 cm. Vagino-cervical terminoterminal suture and bladder suture was performed, with good postoperative evolution. *Conclusions:* The fundal pressure

during childbirth can cause uterine rupture even without uterine scars. Before the diagnosis of suspected uterine rupture, especially in the presence of a risk factor, we must act quickly, with an exploratory laparotomy. Kristeller maneuver should be avoided especially in previous cesarean sections.

**KEY WORDS:** *Uterine rupture, Kristeller maneuver, previous cesarean*

## INTRODUCCIÓN

La rotura uterina es una complicación rara pero grave en la práctica obstétrica. La cesárea previa es el factor predisponente más importante para este evento catastrófico, que se da la mayoría de las veces en gestantes con cesárea anterior y trabajo de parto, aunque también puede ocurrir en embarazadas sin cicatriz previa. Su incidencia, durante el trabajo de parto en mujeres con cesárea anterior es aproximadamente de 0,7% (1,2). La rotura uterina, sin cicatriz previa, es extremadamente rara, se estima que ocurre en 1 de 8000 a 1 de 15.000 partos (3).

Se han descrito, otros factores de riesgo: la multiparidad, macrosomía, uso de oxitocina, versiones fetales, anomalías uterinas, enfermedades del tejido conectivo, anomalías en la placentación (1). Otro factor de riesgo descrito, en casos aislados, es la presión fúndica, incluso sin otros factores de riesgo asociados (3,4,5). Es una maniobra muy controvertida, algunos autores la defienden, pero la mayoría piensan que debería ser abolida. Su finalidad, sería acortar la segunda fase del parto, pero no hay evidencia que realmente lo demuestre. Sus principales complicaciones serían, además de la señalada, fracturas neonatales, lesiones cerebrales, aunque muy poco frecuentes, y en la madre, mayor incidencia de desgarros de tercer y cuarto grado de periné (6).

El objetivo de esta presentación es dar a conocer un caso de rotura uterina asociada a presión fúndica en cicatriz uterina previa.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una gestante de 28 años con antecedentes de cesárea por placenta previa hace 5 años. Gestación actual normoevolutiva, controlada en nuestro servicio. Acude a urgencias en semana 39 por dinámica uterina siendo ingresada por parto en curso. Se administra analgesia epidural con 3 cm de dilatación. Alcanza dilatación completa en 5 horas; tras 25 minutos de pujos activos presenta deceleraciones tardías, previamente la gráfica de monitorización fetal era

normal. La exploración vaginal evidencia punto guía en IV plano en occipito-púbica. Se decide finalizar el parto por pérdida de bienestar fetal y agotamiento materno. Se realiza maniobra de Kristeller (presión fúndica), obteniéndose parto vaginal. No se evidenció salida de líquido amniótico meconial. Recién nacido masculino, con peso de 3530 g y Apgar 7/8, que pasa a Pediatría para observación. Episiotomía mediolateral derecha suturada según técnica habitual, sin incidencias. No se optó por la realización de parto instrumental (fórceps o ventosa) por considerar que el parto sería más rápido con la maniobra de Kristeller ya que la presentación estaba en IV plano y la presentación era occipito-púbica. Puerperio inmediato normal de 2 horas de observación por lo que pasa a planta.

A las 6 horas del parto la paciente refiere sensación de pérdida de orina hematórica al moverse y malestar general. A la exploración: abdomen doloroso a la palpación en hipogastrio y útero a la altura de ombligo. Especuloscopia: sangrado en cantidad normal, se visualiza salida de orina desde cavidad uterina. Se coloca sonda vesical evidenciando orina muy hematórica. Ecografía abdominal revela en cara posterior de vejiga una solución de continuidad. Ante el diagnóstico de sospecha de rotura de vejiga se informa a la paciente y se realiza laparotomía exploradora.

Se realiza laparotomía de Pfannenstiel, sobre laparografía de cesárea previa, evidenciando rotura completa circunferencial a nivel cervico vaginal, que se prolonga a vejiga y origina desgarro vesical posterior de unos 10 cm. Peritoneo visceral en cara posterior de útero está conservado. Ambas arterias uterinas estaban disecadas pero conservaba la integridad. Se realizan suturas termino-terminal vagino-cervical y de desgarro vesical. Dado el control del sangrado con la sutura descrita, no se considero oportuno la realización de histerectomía.

Postoperatorio de buena evolución. Orina hematórica a través de sonda. Se transfunden 2 concentrados de hemáties. A las 48 horas de la intervención se realiza TAC abdominopélvico sin visualizar alteraciones. Se deja sonda vesical durante 10 días con lavados vesicales. A los 8 días

de la intervención se realiza urografía intravenosa visualizando pequeña irregularidad en cara craneal vesical sin evidencia de fuga de contraste. A lo largo del postoperatorio disminuye la hematuria. A los 8 días presenta orinas claras, buen estado general por lo que se decide alta con tratamiento antibiótico (ciprofloxacino 500 mg/8 horas, durante 12 días). Se retira sonda vesical a los 12 días de la intervención. Se explica que debe realizar método anticonceptivo por riesgos de posible embarazo. Control semanal: diuresis normal, orina clara y buen estado general. Control mensual: marido vasectomizado y paciente en buenas condiciones con examen ginecológico normal. Control anual: dentro de la normalidad.

## DISCUSIÓN

Presentamos el caso clínico de una gestante con rotura uterina durante el parto con dos factores de riesgo principales: cesárea anterior y aplicación de presión fúndica durante el expulsivo. Esta maniobra es frecuente durante el parto, pero su frecuencia es desconocida, ya que no se suele documentar en la historia clínica. En España tras una encuesta realizada a las gestantes se estima que en el 26,1% de los partos, se aplica maniobra de Kristeller (7), aunque constituye una causa muy infrecuente de rotura uterina (8,9,10).

La presión del fondo uterino también conocida como maniobra de Kristeller es la aplicación de una presión constante sobre el fondo del útero y es considerada como una de las maniobras más controvertidas que se utilizan en la segunda etapa del parto (8,9). Tiene la finalidad de acortar la duración de la segunda etapa del parto, aunque esto no se ha podido comprobar (11). Puede causar complicaciones maternas y fetales, como embolia del líquido amniótico, laceraciones anales del esfínter, fracturas fetales, daño cerebral y rotura uterina (8,9,10).

Al analizar los factores de riesgo en esta gestante evidenciamos que no precisó administración de oxitocina, la incisión de cesárea previa era transversa baja, el cierre uterino era en doble capa, no era obesa, no hubo macrosomía fetal, el periodo intergenésico no era corto (5 años), no se realizó versión externa, no se describieron anomalías uterinas, ni otros factores de riesgo (3), pero si se realizó maniobra de Kristeller en una gestante con cicatriz segmentaria uterina.

Se debe considerar la posibilidad de que la rotura uterina se hubiese producido antes de la maniobra de Kristeller, dada la presencia de desaceleraciones tardías que se inician en

el expulsivo, hasta ese momento el registro cardiotocográfico estaba dentro de la normalidad. Desde que el registro cardiotocográfico presenta deceleraciones tardías hasta el momento del parto transcurren 20 minutos, además, la dinámica no disminuyó en ningún momento y no se evidenció la expulsión de meconio, por lo que hay que pensar que estas alteraciones de la gráfica fetal no eran debidas a una posible rotura uterina y por lo tanto, lo más probable es que ésta se produjo por la maniobra de compresión fúndica.

Ya se han descrito previamente la asociación de rotura uterina y maniobra de Kristeller, incluso sin presentar cicatriz uterina previa (5). La rotura uterina representa aproximadamente el 5% de todas las muertes maternas y 2,6 a 6 % de la mortalidad neonatal cada año (12).

La presentación de la rotura uterina es más frecuente durante el parto, pero puede diagnosticarse también, ante o post-parto. Intraparto, se suelen detectar por lo general después de un incremento repentino en la frecuencia del pulso materno, una disminución brusca en la presión arterial junto con sangrado vaginal y dolor abdominal intenso y brusco, seguido de bradicardia fetal (4).

Se debe sospechar ante las gestantes con factores de riesgo, aunque tenga signos vitales estables. El diagnóstico precoz es vital para disminuir la morbilidad y mortalidad materna y perinatal (4). El tratamiento de la rotura uterina se centrará inicialmente en el mantenimiento de las constantes vitales. La intervención quirúrgica temprana es la clave para el pronóstico materno con rotura uterina, pudiendo requerir de histerectomía o sutura de la rotura (13).

La maniobra de Kristeller, es considerada como una de las maniobras más controvertidas que se utilizan en la segunda etapa del parto, dado las complicaciones maternas y fetales que puede producir: embolia del líquido amniótico, laceraciones maternas del esfínter anal, fracturas fetales, daño cerebral y rotura uterina. Se considera que no se debe realizar, debido a su ineficacia y peligrosidad (14,15), pero especialmente si existen factores de riesgo como en este caso de cesárea anterior. Ante el diagnóstico de sospecha de rotura uterina, sobretudo en presencia de algún factor de riesgo, debemos actuar con rapidez, siendo la clave la laparotomía exploradora.

## CONCLUSIÓN

La presión del fondo uterino durante el parto puede originar rotura uterina incluso sobre el útero sin cicatrices. Ante la sospecha de rotura uterina,

especialmente en presencia de algún factor de riesgo, debemos actuar con rapidez, siendo clave la laparotomía exploradora. La maniobra de Kristeller debe ser evitada especialmente en cesáreas previas.

## REFERENCIAS

- Smith JG, Mertz HL, Merrill DC. Identifying risk factors for uterine rupture. *Clin Perinatol* 2008;35:85-99.
- Spong CY, Landon MB, Gilbert S, et al. Risk of uterine rupture and adverse perinatal outcome at term after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007;110:801-7.
- Pan HS, Huang LW, Hwang JL, et al. Uterine rupture in an unscarred uterus after application of fundal pressure. A case report. *J Reprod Med* 2002;47:1044-6.
- Umezurike CC, Feyi-Wabosol PA. Ruptured uterus in a primigravida, secondary to abdominal manipulation by a traditional birth attendant: A case report. *Trop J Obstet Gynaecol* 2005;22:83-4.
- Kurdoglu M, Kulusari A, Yildizhan R, Adali E, Sahin HG. Delayed diagnosis of an atypical rupture of an unscarred uterus due to assisted fundal pressure: a case report. *Cases J* 2009;2:7966.
- Verheijen EC, Raven JH, Hofmeyr GJ. Fundal pressure during the second stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009 (4). Art. N°: CD006067
- Ministerio de Sanidad y Consumo, Observatorio de Salud de la Mujer y del Sistema Nacional de Salud. Estrategia de atención al parto normal en el Sistema Nacional de Salud [monografía de Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2008. Disponible en: [www.msc.es/organización/sns/planCalidadSNS/pdf/excencia/atenciónParto/estrategiaPartoEnero2008.pdf](http://www.msc.es/organización/sns/planCalidadSNS/pdf/excencia/atenciónParto/estrategiaPartoEnero2008.pdf).
- Peyman A, Shishegar F, Abbasi Z. Uterine fundal pressure on the duration of the second stage of labor in Iran. A randomized controlled trial. *J Basic Appl Sci Res* 2011;1:1930-3.
- Merhi ZO, Awonuga AO. The role of uterine fundal pressure in the management of the second stage of labor: a reappraisal. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:599-603.
- Vangeenderhuysen C, Souidi A. Uterine rupture of pregnant uterus: study of a continuous series of 63 cases at the referral maternity of Niamey (Niger). *Med Trop (Mars)* 2002;62:615-8.
- Api O, Balcin ME, Ugurel V, Api M, Turan C, Unal O. The effect of uterine fundal pressure on the duration of the second stage of labor: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:320-4.
- Wei SC, Chen CP. Uterine rupture due to traumatic assisted fundal pressure. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006;45:170-2.
- Dane B, Dane C. Maternal death after uterine rupture in an unscarred uterus: A case report. *J Emerg Med* 2009;37:393-5.
- Schmitz T, Meunier E. Interventions during labor for reducing instrumental deliveries. *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37 Suppl 8:S179-87.
- Use of fundal pressure during the second stage of labour. Clinical practice guidelines. Haute Autorité de Santé. Formal consensus. January 2007. Disponible en: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/has\\_2007\\_annual\\_report.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/has_2007_annual_report.pdf)

## Documentos

# Enfermedad inflamatoria pélvica: un reto en el diagnóstico y tratamiento precoz

*Laura Baquedano Mainar, Marta Lamarca Ballester, Fernando Puig Ferrer, Miguel Angel Ruiz Conde.*

Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

---

### RESUMEN

**Objetivo:** Actualizar los datos disponibles en referencia a la enfermedad inflamatoria pélvica para poder unificar criterios diagnósticos y terapéuticos y así minimizar las complicaciones que a corto y/o largo plazo puedan derivar. **Método:** Revisión de la literatura en Pubmed atendiendo sobre todo a las guías clínicas más actualizadas y ensayos clínicos aleatorizados. **Resultados:** La enfermedad inflamatoria pélvica es un cuadro infeccioso común entre las mujeres en edad fértil. Su mecanismo de transmisión más frecuente es la vía sexual y comparte factores de riesgo con otras enfermedades de transmisión sexual. Su diagnóstico, que es clínico, puede ser complejo y las formas subclínicas pueden pasar en ocasiones inadvertidas. Generalmente se puede comenzar con un tratamiento médico ambulatorio siguiendo las pautas recomendadas, y si la paciente no mejora o presenta un cuadro grave de inicio se indicará ingreso hospitalario y tratamiento médico endovenoso, reservando la cirugía para aquellos casos rebeldes en que fracasen los pasos anteriores. **Conclusión:** Es imprescindible reconocer esta entidad e instaurar el tratamiento antibiótico precoz, un retraso en el tratamiento adecuado, puede incrementar las secuelas inflamatorias a corto y largo plazo.

**PALABRAS CLAVE:** *Enfermedad inflamatoria pélvica, chlamydia trachomatis, neisseria gonocócica, endometritis, salpingitis*

### SUMMARY

**Aim:** Update the pelvic inflammatory disease to standardize diagnostic and therapeutic criteria and to minimize its complications in the short and / or long term. **Method:** Search in Pubmed with especial attention to clinical guidelines and randomized clinical trials. **Results:** Pelvic inflammatory disease is a common infectious condition among women of fertile age. Its mechanism is the most common sexually transmitted shared risk factors and other sexually transmitted disease. Its clinical diagnosis can be complex and sub-clinical forms can sometimes go unnoticed. Usually it's indicated to start with medical treatment following the recommended guidelines, and if the patient does not improve or has a severe case, hospitalization and intravenous medical treatment is indicated, reserving surgery for those cases in which fail the above steps. **Conclusion:** It is essential to recognize this entity and establish early antibiotic treatment, so that a delay in appropriate antibiotic treatment, can lead to an increase in inflammatory short and long term sequelae.

**KEY WORDS:** *Pelvis inflammatory disease, chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoeae, endometritis, salpingitis*

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) es un síndrome clínico frecuente que engloba la patología infecciosa del tracto genital superior. Generalmente es el resultado de una infección ascendente desde endocérnix, pudiendo llegar a afectar en su evolución al endometrio (endometritis), miometrio (miometritis), trompas (salpingitis), ovarios (ooforitis), parametrios (parametritis) y peritoneo pélvico (pelvipерitonitis) (1,2).

Se trata de una de las infecciones más frecuentes e importantes en las mujeres no embarazadas en edad reproductiva, y constituye un problema de salud pública por los costos directos e indirectos que provoca debido a sus manifestaciones clínicas y sus secuelas (3,4). Su incidencia es difícil de precisar, ya que las formas subclínicas son subdiagnosticadas, pero es sabido que se trata de una entidad frecuente (5).

Habitualmente es una infección polimicrobiana en la que los agentes patógenos más prevalentes son *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, ambos de transmisión sexual. Otros agentes implicados son *Mycoplasma hominis* y *genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus agalactiae*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus sp*, *Escherichia coli* y gérmenes anaerobios (1,2,6-8).

El mecanismo de transmisión más frecuente es vía sexual progresando en forma de infección ascendente; también es posible una etiología iatrogénica, representada principalmente por la colocación de un dispositivo intrauterino (DIU) o cualquier prueba invasiva capaz de arrastrar los gérmenes de la flora vaginal al tracto genital superior, como la histerosalpingografía (HSG) y la histeroscopia. Otras posibilidades de transmisión menos frecuentes son vía hematogénica (tuberculosis), linfática y por contigüidad (apendicitis) (9,10).

## FACTORES DE RIESGO

Existe una clara relación entre EIP y las enfermedades de transmisión sexual (ETS), de tal forma que comparten muchos de los factores etiopatogénicos:

- Población adolescente: presentan un riesgo relativo 3 veces mayor de EIP debido a prácticas sexuales de mayor riesgo (9).

- Colocación de un dispositivo intrauterino (DIU): especialmente en las tres semanas posteriores a su inserción, y cualquier maniobra diagnóstico-terapéutica endouterina, como histerosalpingografía (HSG) o histeroscopia; en estos casos, el agente causal no será *Neisseria gonorrhoeae* ni *Chlamydia trachomatis* (11-13).

- Múltiples compañeros sexuales.

- Antecedente de EIP: factor predisponente para nuevos episodios tanto por persistencia de los factores de riesgo como por pareja no tratada.

Los métodos anticonceptivos de barrera, y los hormonales (por la modificación que provocan en el moco cervical) actúan como factores protectores para EIP.

## CUADRO CLÍNICO

Existe gran variabilidad en la forma de presentación de la EIP, desde formas subclínicas, prácticamente asintomáticas, hasta cuadros graves de abdomen agudo (9,11,14,15). El síntoma más frecuente es el dolor hipogástrico, generalmente sordo y bilateral siendo característico que aparezca durante o inmediatamente después de la menstruación y que se agudice con la maniobra de Valsalva. Otros síntomas son: dispareunia profunda, sangrado genital anormal, disuria atípica, náuseas y vómitos. A la exploración, con el tacto bimanual, es característico que la paciente muestre dolor importante a la movilización uterina y anexial; si éste es predominantemente unilateral, habrá que sospechar la existencia de un absceso a ese nivel. Además, a la inspección vaginal con especuloscopia, se podrá objetivar cervicitis y leucorrea purulenta y maloliente.

## DIAGNÓSTICO

La EIP es una entidad compleja y difícil de diagnosticar debido a la falta de especificidad de sus síntomas y signos. Retrasar el diagnóstico y por ello el tratamiento supone aumentar las secuelas inflamatorias, por lo que se recomienda iniciar tratamiento antibiótico en aquellas pacientes con dolor abdominal en las que está presente en la exploración al menos uno de los siguientes criterios mínimos:

- Dolor a la movilización del cuello uterino.
- Dolor a la palpación anexial.
- Dolor / sensibilidad uterina.

Para mejorar la especificidad es muy importante obtener al menos uno de los siguientes criterios adicionales:

- Temperatura oral > 38°C.
- Secreción mucopurulenta cervical o vaginal.
- Presencia de abundantes leucocitos en el exudado vaginal en muestra directa con suero salino o Gram.
- Aumento de la velocidad de la eritrosedimentación y/o PCR, no son específicos (16).
- Diagnóstico microbiológico de infección endocervical por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*. Si el resultado es negativo no descarta EIP.

- Diagnóstico histopatológico de endometritis en biopsia de endometrio.

- Diagnóstico por imagen: ecografía transvaginal, TAC o RMN, con líquido en trompas de Falopio que podemos encontrar asociada en algunos casos a líquido libre peritoneal, masas tubo-ováricas o estudios Doppler que sugieren EIP (hiperemia).

- Hallazgos en laparoscopia concordantes con EIP. Se considera el "gold standard", ya que sus hallazgos son definitivos. Aún cuando los signos y síntomas están presentes, el valor predictivo positivo del diagnóstico clínico en comparación con la laparoscopia está entre el 65 y el 90% (17).

Cuando se sospeche EIP se recomienda solicitar estudios analíticos serológicos para descartar otras enfermedades de transmisión sexual como sífilis, VIH y VHB, siempre con previa información y consentimiento de la paciente.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe de realizarse tanto con otras patologías del tracto genital como con procesos extragenitales.

- Cuadros obstétricos: gestación ectópica, aborto séptico.

- Cuadros ginecológicos: endometriosis severa, quiste ovárico complicado, dismenorrea intensa, ovulación dolorosa.

- Cuadros gastrointestinales: apendicitis, gastroenteritis, diverticulitis.

- Cuadros urológicos: cistitis, pielonefritis, crisis renoúteral.

## TRATAMIENTO

Hay que sospechar EIP en toda mujer joven, sexualmente activa con dolor abdominal bilateral y exploración bimanual dolorosa, una vez descartado el embarazo. Ante la sospecha clínica, ha de instaurarse el tratamiento lo antes posible para evitar secuelas (18,19). Se recomienda utilizar antibióticos de amplio espectro que cubran *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* hasta completar 2 semanas de tratamiento. Se asociará cobertura para gérmenes anaerobios en casos especiales como: absceso pélvico, detección de *Trichomonas vaginalis*, vaginosis bacteriana, antecedente de instrumentación ginecológica, cuadro moderado a grave.

Las tasas de curación clínica con el tratamiento antibiótico ambulatorio u hospitalario oscilan entre el 88 y el 99%, y las de curación microbiológica entre 89 y el 100% (9). En la elección del tratamiento debe tenerse en cuenta la disponibilidad de los medicamentos, el costo y las preferencias por parte

de la paciente (3). La etiología polimicrobiana está claramente aceptada, por lo que la EIP debe ser tratada con antibióticos que ofrezcan cobertura contra un amplio espectro de patógenos (20).

La guía publicada por la CDC (Center for Disease Control and Prevention) en 2010 (9), recomienda que todos los regímenes terapéuticos han de ser eficaces frente a *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* aún con el cultivo endocervical negativo para estos microorganismos. En la misma guía, los autores remarcan la importancia de asociar cobertura frente a anaerobios dado que éstos se han aislado en el tracto genital superior de las mujeres con EIP.

En paciente usuaria de DIU, sólo será necesario retirarlo si no existe mejoría clínica en las primeras 72 horas; en esos casos es conveniente solicitar cultivo microbiológico del mismo teniendo en cuenta que existe asociación entre *Actinomyces* y DIU, germen que suele ocasionar cuadros graves de salpingitis y abscesos tuboováricos. Se debe ofrecer detección de *Gonococo*, *Chlamydia* y otras ETS a las parejas con las que la paciente ha mantenido relaciones sexuales en los 2 meses previos a la aparición de los síntomas.

El tratamiento antibiótico debe cubrir a los dos gérmenes citados anteriormente e incluye 2 g de Azitromicina más Ceftriaxona 250 mg IM (si existe sospecha de gonococo) como dosis única, excepto en los casos debidos a instrumentación uterina, en los que no será necesario realizar profilaxis antibiótica a las parejas. Se aconseja evitar relaciones sexuales tanto a la paciente como a sus parejas hasta la completa finalización del tratamiento (2,9).

*Tratamiento ambulatorio.* El tratamiento ambulatorio está indicado en cuadros leves o moderados, con reevaluación de la paciente a los 3-5 días del inicio de la sintomatología e ingreso hospitalario en caso de no mejoría. En la Tabla I se presentan los tratamientos antibióticos más recomendados por el CDC (9).

*Tratamiento hospitalario.* Cuando la respuesta al tratamiento médico domiciliario no ha sido satisfactoria o se dan las siguientes situaciones clínicas, será necesario el ingreso hospitalario e instaurar tratamiento antibiótico endovenoso, que deberá mantenerse hasta 24 horas después de la mejoría clínica para pasar a antibioterapia oral:

- Enfermedad grave, con afectación importante del estado general, fiebre alta y vómitos.

- Mala tolerancia al tratamiento antibiótico por vía oral.

- Absceso tubo-ovárico: por riesgo de rotura y sepsis.

- Gestación: por el incremento de morbilidad materna y fetal.

- Cuando no es posible descartar patología quirúrgica urgente.

- Estados de inmunodepresión.

Como se muestra en la Tabla II, existen varios regímenes antibióticos con eficacia demostrada. La mayor parte de la literatura, incluyendo el CDC y la guía europea para el tratamiento de la EIP, aconsejan la combinación de cefoxitina o cefotetán u otra cefalosporina como la ceftriaxona más doxiciclina ó clindamicina más gentamicina (9,13,21).

La doxiciclina en administración intravenosa suele ocasionar dolor y por ello, si es posible se aconseja la vía oral siempre que sea posible, ya que su biodisponibilidad es similar (2,22).

El tratamiento quirúrgico queda reservado para casos severos que no responden al tratamiento médico y cuando exista evidencia de absceso pélvico. Se realizará una laparoscopia con liberación de adherencias, lavados y drenaje de los abscesos, aunque la punción ecoguiada de los mismos por vía transvaginal puede ser igualmente eficaz.

### **Tabla I RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ORAL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA**

---

#### PRIMERA ELECCIÓN:

- Ceftriaxona 250 mg IM dosis única + Doxiciclina 100 mg c/12h VO +/- Metronidazol 500 mg c/12 h VO, durante 14 días.

- Cefoxitin 2 g IM + Probenecid 1 g VO dosis única + Doxiciclina 100 mg c/12h VO +/- Metronidazol 500 mg c/12 h VO, durante 14 días.

- Ofloxacino 400 mg c/12 h ó Levofloxacino 500 mg c/24 h VO + Metronidazol 500 mg c/12h VO, durante 14 días. No de elección cuando exista sospecha de gonococo por la evidencia del incremento de resistencias a quinolonas.

---

#### ALTERNATIVOS (no de primera elección):

- Ceftriaxona 250 mg IM dosis única + Azitromicina 1 g a la semana durante 2 semanas.

- Moxifloxacino 400 mg c/24 h durante 14 días. No de primera elección por RAM hepáticas y riesgo cardiaco (QT largo).

---

### **Tabla II RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ENDOVENOSO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA**

---

#### PRIMERA ELECCIÓN:

- Ceftriaxona 2 g IV c/24 h ó Cefoxitin 2 g IV c/6 h ó Cefotetán 2 g IV c/12 h + Doxiciclina 100 mg c/12 h VO ó IV seguido de Doxiciclina 100 mg c/12 h + Metronidazol 500 mg c/12 h VO, hasta completar 14 días.

- Clindamicina 900 mg c/8 h IV + Gentamicina (2 mg/kg dosis de carga) y 1,5 mg/kg c/8 h posterior (o dosis diaria de 3-5 mg/kg) seguido de Clindamicina 450 mg c/6 h ó Doxiciclina 100 mg c/12 h + Metronidazol 500 mg c/12 h VO hasta completar 14 días.

---

#### ALTERNATIVOS (no de primera elección):

- Ofloxacino 400 mg IV c/12 h + Metronidazol 500 mg IV c/12 h, hasta completar 14 días.

- Ampicilina/sulbactan 3 g IV c/6 h + Doxiciclina 100 mg c/12 h hasta completar 14 días.

---

## COMPLICACIONES

El diagnóstico inadecuado de EIP, la demora en el inicio de su tratamiento o el uso de una terapia no apropiada, pueden dar origen a complicaciones que pueden ser potencialmente graves para la enferma y su familia, por sus repercusiones físicas y psicológicas, y para la sociedad por el gasto sanitario que conllevan.

Las complicaciones agudas más importantes son la rotura de absceso tubo-ovárico, que puede comprometer la vida de la paciente por provocar una peritonitis severa y la existencia de perihepatitis o síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. Este cuadro consiste en la inflamación de la cápsula hepática y peritoneo abdominal con adherencias entre ellos, la paciente refiere dolor en hipocondrio derecho que aumenta con la inspiración, la tos y los movimientos. Tanto las enzimas hepáticas como amilasa pancreática son normales. El tratamiento de esta entidad clínica es médico, siguiendo las pautas citadas anteriormente.

Las secuelas a medio y largo plazo conllevan la morbilidad en estas pacientes, y dependen de la demora en el diagnóstico y consecuentemente del tratamiento antibiótico. Las más frecuentes e importantes son:

**Esterilidad y gestación ectópica:** ambas por daño tubárico. A mayor gravedad y número de episodios, mayor es la probabilidad de que aparezcan. El agente causal que con mayor frecuencia está implicado es la *Chlamydia trachomatis*.

**Dolor pélvico crónico:** secundario al síndrome adherencial. Es motivo frecuente de consulta, solicitud de pruebas diagnósticas, prescripción de analgésicos e incluso baja laboral.

El estudio PEACH es el ensayo clínico randomizado más importante que ha valorado el tratamiento de la EIP en los Estados Unidos (23). Incluyeron 800 pacientes con diagnóstico de EIP al menos moderada y se valoró el índice de complicaciones a corto, medio y largo plazo en dos grupos de tratamiento: ambulatorio u hospitalario. Las tasas de respuesta clínica fueron similares para ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto a las secuelas a largo plazo incluyendo infertilidad, gestación ectópica, EIP recurrente y dolor pélvico crónico. Se concluye en este estudio que si el tratamiento es el correcto el índice de complicaciones es independiente de la vía de administración utilizada.

## CONCLUSIONES

La EIP es una de las infecciones más comunes en las mujeres en edad fértil no embarazadas. Por

ello y sobre todo por las secuelas que puede conllevar (esterilidad, gestación ectópica, recurrencias y dolor pélvico crónico) supone hoy en día un problema de salud pública importante.

Su etiología es polimicrobiana y los agentes patógenos más frecuentes (*Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*) se contraen vía sexual, por lo que comparte los factores de riesgo y de protección de otras infecciones que se transmiten por esa vía. Existe gran variabilidad en la forma de presentación de la EIP, desde prácticamente asintomáticas, subclínicas, hasta cuadros graves de abdomen agudo; ello y la no existencia de signos o síntomas patognomónicos, hace que se trate de una entidad subdiagnosticada. El retraso del diagnóstico y del tratamiento aumenta las secuelas inflamatorias, por lo que se recomienda iniciar pauta antibiótica ante toda mujer joven, sexualmente activa con dolor abdominal bilateral y exploración bimanual dolorosa, una vez descartado el embarazo.

Frecuentemente la EIP es polimicrobiana, y debe ser tratada con antibióticos que ofrezcan cobertura contra un amplio espectro de patógenos, siempre debe cubrir a *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, asociando cobertura a anaerobios en ocasiones especiales, y con una duración adecuada.

Generalmente se comienza con una pauta antibiótica domiciliaria y si la paciente no presenta mejoría, se indica tratamiento hospitalario para terapia intravenosa. Existen varios regímenes válidos y con eficacia demostrada para ambas situaciones. Si el tratamiento médico fracasa, se realizará una laparoscopia para drenar y lavar la cavidad abdominal.

## REFERENCIAS

1. Haggerty CL, Ness RB. Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:235-47.
2. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR12):1-110. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2011 Jan 14;60(1):18. Dosage error in article text.
3. Smith KJ, Ness RB, Wiesenfeld HC, Roberts MS. Cost-effectiveness of alternative outpatient pelvic inflammatory disease treatment strategies. *Sex Transm Dis* 2007; 34:960-6.
4. Rein DB, Kassler WJ, Irwin KL, Rabiee L. Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: decreasing, but still substantial. *Obstet Gynecol* 2000;95:397-402.
5. Botte J, Peipert JF. Epidemiology in pelvic inflammatory disease. Sweet RL, Wiesenfeld HC, Eds. pp 1-18, Taylor & Francis, London, UK. 2006.
6. Taylor BD, Ness RB, Darville T, Haggerty CL. Micro-

- bial correlates of delayed care for pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 2011;38:434-8.
7. Eschenbach DA, Buchanan TM, Pollock HM. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1975;293:166-71.
  8. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004;39:990-5.
  9. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pelvic inflammatory disease. In: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-12):1-110 Erratum in: *MMWR Recomm Rep* 2011;60(1):18. Dosage error in article text.
  10. Sweet RL. Treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:561909. Epub 2011 Dec 20.
  11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of acute pelvic inflammatory disease. London (UK): Royal; College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2008 Nov. 11 p.
  12. *MMWR. Recommendations and Reports*. Vol.59.RR-12. pag 63-67. December 17. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010.
  13. Ross J, Judlin P, Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2007;18:662-6.
  14. Haggerty CL, Ness RB. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4:383-97.
  15. Short VL, Totten PA, Ness RB, Astete SG, Kelsey SF, Haggerty CL. Clinical presentation of *Mycoplasma genitalium* Infection versus *Neisseria gonorrhoeae* infection among women with pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 2009;48:41-7.
  16. Miettinen AK, Heinonen PK, Laippala P, Paavonen J. Test performance of erythrocyte sedimentation rate and C- reactive protein in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1143-9.
  17. Centers for Disease Control. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR* 2006;55(RR-11):56-60.
  18. Hillis SD, Joesoef R, Marchbanks PA, *et al*. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1503-9.
  19. Abatangelo L, Okereke L, Parham-Foster C, Parrish C, Scaglione L, Zotte D, Taub LF. If pelvic inflammatory disease is suspected empiric treatment should be initiated. *J Am Acad Nurse Pract* 2010; 22:117-22.
  20. Sweet RL. Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease. *Infect Dis Obstet Gynecol*;2011:561909. doi: 10.1155/2011/561909. Epub 2011 Dec 20.
  21. Sweet RL. Treatment strategies for pelvic inflammatory disease. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:823-37.
  22. Jaiyeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:61-70.
  23. Ness RB, Soper DE, Holley RL, *et al*. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health (PEACH) randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:929-37.
-

## Documentos

# Síndrome metabólico en la menopausia, conceptos clave

Sara Rojas J.<sup>a</sup>, Johan Sebastián Lopera V.<sup>a</sup>, Jonathan Cardona V.<sup>a</sup>, Natalia Vargas G.<sup>a</sup>,  
María Patricia Hormaza A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología y Endocrinología, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>a</sup>Alumno/a, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

## RESUMEN

La transición que experimenta la mujer durante la menopausia se asocia con el desarrollo de características propias del síndrome metabólico (SM), entre las que se encuentran: aumento de la grasa central abdominal, alteración del perfil lipídico y resistencia a la insulina. Por esta razón, la prevalencia de SM se incrementa con la menopausia hasta en un 60%. La verdadera importancia de los factores que influyen en el riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas está lejos de determinarse con exactitud y total certeza; estas pacientes deberían ser tratadas en forma temprana e integral con el fin de reducir su mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** *Síndrome metabólico, menopausia, enfermedades cardiovasculares*

## SUMMARY

The transition experienced by women menopause is associated with the development of features of the metabolic syndrome (MS), among which include: increased core abdominal fat, abnormal lipid profile and insulin resistance. Therefore, the prevalence of MS is increased with menopause up to 60%. The real importance of factors that influence cardiovascular risk in postmenopausal women is far from determined with accuracy and certainty; these patients should be treated early and comprehensive in order to reduce their mortality.

**KEYWORDS:** *Metabolic syndrome, menopause, cardiovascular diseases*

## INTRODUCCIÓN

La menopausia, definida como el cese permanente de la menstruación, asociado a la declinación de la secreción de estrógenos por pérdida de la función folicular, marca así el final de la fase reproductiva en la vida femenina. Durante este periodo, el cuerpo de la mujer experimenta cambios físicos y emocionales como resultado a una serie de pro-

cesos endocrinológicos, biológicos y clínicos (1-4). El déficit estrogénico propio de esta etapa se acompaña de un incremento en la incidencia de algunas condiciones médicas como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares, lo que aumenta la mortalidad en este grupo etario (5-8).

La expectativa de vida de la mujer se hace cada día más prolongada, siendo para Colombia de 76 años aproximadamente; por esta razón

cobra mayor importancia el estudio y el manejo de la menopausia, pues, teniendo en cuenta que su edad de aparición en nuestro medio es a los 50 años de edad aproximadamente, la mujer colombiana estará expuesta a este fenómeno hasta por un tercio de su vida (9,10). Resulta entonces indispensable el abordaje de esta población por un grupo interdisciplinario de profesionales que valore su salud desde un enfoque integral, emprendiendo estrategias orientadas a la promoción y prevención de patologías prevalentes en la menopausia como el síndrome metabólico, con el fin de disminuir el riesgo cardiovascular, y con esto, lograr impactar en la morbimortalidad de estas mujeres (5-8).

### FISIOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA

La menopausia es una etapa que está marcada por el inicio de la declinación de la función ovárica, motivada por el paulatino agotamiento o atresia folicular, lo cual provoca a la larga la desaparición de la ovulación y de folículos ováricos que puedan responder a las gonadotropinas; esto se asocia entonces a la falta de producción de hormonas sexuales femeninas como los estrógenos y la progesterona (5-8,11).

Típicamente, se ha identificado a la estrona como el estrógeno más importante en la posmenopausia. Este es el resultante de la conversión a nivel de los tejidos periféricos de la androstenediona (12-16). Por otro lado, los niveles de hormonas como el estradiol son muy bajos, con un aumento marcado en las concentraciones de FSH y en menor medida de la LH, de tal forma que el cociente FSH/LH se invierte y es mayor de 1. Es por esta razón que los valores de FSH por encima de 40 UI/L son compatibles con la interrupción completa de la función ovárica (3,4,7,8).

### GENERALIDADES DEL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) es un término que describe un conjunto de factores de riesgo independientes que aumentan la probabilidad de enfermedad cardiovascular; hace referencia a una condición causada por la obesidad abdominal que incluye hipertensión, diabetes y dislipidemia (17,18). A través del tiempo ha recibido también otros nombres como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina y el cuarteto de la muerte (19). El SM se está convirtiendo en una epidemia mundial, el aumento global de su prevalencia, que está muy extendido en los países tanto industrializados como en desarrollo, es el resultado de una mayor proporción de obesidad y sedentarismo en la población (17-19).

El aumento del riesgo cardiovascular en el SM es el resultado de una compleja interacción entre los factores de riesgo individuales que aún no se entiende completamente (20). Por ejemplo, aunque la obesidad central es una característica definitoria de SM, un estudio en hombres de mediana edad con este síndrome encontró que el riesgo cardiovascular se incrementó independientemente del índice de masa corporal (21); además, una asociación de mayor riesgo de enfermedad cardíaca isquémica, así como de ictus isquémico en pacientes con SM fue observada en personas menos obesas (22). Otro estudio encontró que los pacientes con este síndrome que también presentan disfunción endotelial se encuentran en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (20). Esta evidencia ha permitido concluir entonces que el SM aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular en una medida mayor que la probabilidad conferida por cualquiera de sus componentes individuales (20-22).

Han sido identificados cuatro elementos que comprenden el SM: obesidad central, dislipemia (aumento de triglicéridos y reducción de lipoproteínas de alta densidad y colesterol), hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa; sin embargo, las definiciones utilizadas varían un poco entre los grupos étnicos y los criterios diagnósticos han sido establecidos por organizaciones diferentes con ligeras variaciones en los mismos (Tabla I). Otros factores tales como estados proinflamatorios y protrombóticos también se han asociado al SM (23-25).

El SM puede estar presente en formas diferentes, de acuerdo a la combinación de los diferentes componentes del síndrome, y está bien establecido que aumenta el riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y cáncer (19,28). Todavía no se sabe cómo el SM es activado o cómo los diferentes componentes tienen una relación causal, pero la resistencia a la insulina, se sospecha fuertemente, posee un vínculo fisiopatológico común (29), ya que es evidente que existe una correlación positiva entre el peso corporal y la resistencia a esta, además del riesgo de desarrollar las anomalías metabólicas asociadas (30,31). Sin embargo, datos recientes sugieren que el SM y la obesidad no siempre se producen en concordancia (32); por ejemplo, algunos estudios sugieren que la obesidad franca no se traduce necesariamente en resistencia a la insulina y aumento del riesgo de comorbilidades metabólicas. En un estudio transversal de 5440 participantes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición 1999-2004, el 31,7% de los adultos obesos (IMC  $\geq$  30) eran metabólicamente sanos (33).

**Tabla I**  
**CRITERIOS PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN NCEP/ATPIII E IDF**

Criterio	NCEP/ATPIII SM si: tres o más de los siguientes criterios	IDF SM si: obesidad abdominal más dos de los siguientes criterios
Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura mayor de 88 cm en mujeres y 102 en hombres	Circunferencia cintura $\geq$ de 80 cm en mujeres y 90 cm en hombres
Triglicéridos	Mayor o igual a 150 mg /dL	Mayor o igual a 150 mg /dL ó estar recibiendo tratamiento específico para esta dislipidemia
Colesterol HDL	Menor de 50 mg/dL en mujeres y 40 mg/dL en hombres	Menor de 50 mg/dL en mujeres y 40 mg/dL en hombres ó estar recibiendo tratamiento específico para esta dislipidemia
Presión arterial	Presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg o tener diagnóstico previo de HTA y estar recibiendo medicamentos	Sistólica $\geq$ 130 mmHg o diastólica $\geq$ 85 mmHg ó estar en tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente
Glucemia	Glucemia en ayunas mayor o igual a 110 mg/dL ó tener diagnóstico previo de diabetes y estar recibiendo tratamiento	Glicemia en ayunas $\geq$ 100 mg/dL ó diagnóstico previo de diabetes tipo 2

NCEP: National Cholesterol Education Program (26). IDF: International Diabetes Federation (27).

La asociación entre el SM y la inflamación está bien documentada (34). La evidencia acumulada demuestra una estrecha relación entre el síndrome metabólico, un estado de inflamación crónica y estrés oxidativo (35). El aumento del estrés oxidativo ha surgido como un componente que juega un papel central en la explicación del SM y sus patologías adyacentes, además de ser un factor elemental en la progresión de esta enfermedad. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son derivadas del metabolismo del oxígeno altamente reactivo. Estas moléculas juegan papeles importantes en procesos fisiológicos normales tales como la expresión génica y la transducción de señales. En un estado saludable, las ROS se mantienen a un nivel óptimo debido a un equilibrio entre su producción y eliminación por antioxidantes enzimáticos (superóxidodismutasa, glutatión, catalasa, peroxidasa) y no enzimáticos (vitaminas C y E). En un estado patológico tal como el SM, un aumento de la capacidad oxidante junto con una capacidad antioxidante disminuida crea un desequilibrio que se traduce en estrés oxidativo (36).

El aumento de los niveles de ROS durante el estrés oxidativo tiene efectos tóxicos sobre células y tejidos a través del aumento de la oxidación de

carbohidratos, lípidos y proteínas. Se ha demostrado que desempeñan un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular; además ha sido identificado como un importante mecanismo de complicaciones micro y macrovasculares en el SM (37). De hecho, la vía de la inflamación en el estrés oxidativo tiene importantes funciones en todos los componentes individuales del SM, incluyendo alteraciones vasculares (38).

El ATP III ha puesto un mayor énfasis en los cambios de estilo de vida terapéuticos como una estrategia esencial para el manejo clínico de las personas en riesgo de enfermedad cardiovascular. Los cambios en el comportamiento alimenticio y el ejercicio pueden dar lugar a un índice de masa corporal (IMC) saludable, mejores valores de HDL y triglicéridos, reducir la presión arterial y bajar la glicemia. Los cambios en el estilo de vida deben ser una parte integral de la terapia de reducción de riesgo para el SM y la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, estas recomendaciones se centran principalmente en pacientes con factores de riesgo específicos para el desarrollo de síndrome metabólico, como obesidad, diabetes, presión arterial alta, enfermedad coronaria, entre otros (39,40).

## MENOPAUSIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La menopausia es una etapa muy importante ya que en ella convergen una serie de factores de riesgo que pueden agudizarse. Cerca del 60% de las mujeres menopáusicas tienen una enfermedad crónica y son las enfermedades cardiovasculares (ECV) las principales causas de morbilidad y mortalidad a partir de esta época (41), lo cual podría estar relacionado con los cambios metabólicos que ocurren durante la transición de un estado pre a uno post menopáusico (41).

Generalmente la ECV comienza 10 años más tarde en las mujeres que en los hombres y es raro observar un infarto agudo del miocardio en el sexo femenino antes de los 50 años (42), lo que hace pensar que las mujeres premenopáusicas están protegidas para ECV, en comparación con hombres de la misma edad. Sin embargo, a los 70 años la incidencia de estas enfermedades es igual en ambos sexos, lo que sugiere que la deficiencia de estrógenos causa una rápida aceleración en el riesgo de presentar enfermedades cardíacas y vasculares (42).

A pesar de esto, aún existe controversia sobre la razón por la cual la menopausia incrementa el riesgo cardiovascular independiente de la otras variables sociodemográficas como la edad. Algunos estudios han demostrado incremento del riesgo de ECV después de la menopausia y otros no (43). El estudio Framingham (44), encontró 4 veces mayor prevalencia de ECV en los 10 años siguientes a la menopausia. La menopausia prematura inducida quirúrgicamente también se ha relacionado con incremento del riesgo cardiovascular (43).

Al hablar de riesgo cardiovascular en este contexto, resulta difícil separar los efectos fisiológicos de la edad de los procesos mediados por el déficit estrogénico de la menopausia. Diversos estudios que han evaluado la relación entre menopausia y aterosclerosis han encontrado diversos resultados. Sutton-Tyrrell y cols (45), mostró que el 45% de las mujeres posmenopáusicas tienen engrosamiento de la íntima en la carótida con significado clínico, comparado con el 16% de las mujeres premenopáusicas; este engrosamiento de la íntima ha mostrado ser un buen predictor de riesgo de ECV (46). Otras medidas como la determinación de aterosclerosis en la aorta, la extensión de su calcificación y los depósitos de calcio en las arterias coronarias, han mostrado mayores índices en mujeres posmenopáusicas (47).

## RELACIÓN ENTRE SÍNDROME METABÓLICO Y MENOPAUSIA

En la última década, se ha presentado un aparente aumento de la prevalencia de obesidad en la mayoría de las mujeres, incrementando a la vez la frecuencia del SM en esta misma población. Debido a que se ha asociado este síndrome al aumento de la edad, muchos autores han reportado este fenómeno especialmente en la transición de la etapa pre a la postmenopausia (48). SM ha sido considerado un valor predictivo de la enfermedad cardiovascular en las mujeres, a diferencia de la población masculina donde no se haya relación. De igual forma se ha encontrado que la menopausia se encuentra ligada a algunos componentes de este síndrome y deja la inquietud del comportamiento de estas dos condiciones y su interacción (49).

La transición que experimenta la mujer durante la pre y postmenopausia, se asocia con la presentación o el desarrollo de características propias del SM, entre las que se encuentran (50): aumento de la grasa central abdominal, alteración del perfil lipídico (aumento de lipoproteínas de baja densidad, los triglicéridos, disminución lipoproteínas de alta densidad y poca alteración de partículas de densidad intermedia, lo que lleva a la mayor incidencia de aterogénesis), y resistencia a la insulina. Por esta razón, la prevalencia de SM se incrementa con la menopausia hasta en un 60%, al mezclarse variables como la edad, IMC, inactividad física entre otras (51,52). Este fenómeno puede explicar parcialmente el incremento en la incidencia de ECV observado después de la menopausia. Lo anterior se podría explicar como resultado directo de la falla ovárica o indirectamente por consecuencias metabólicas de la distribución central de la grasa asociada a la deficiencia estrogénica (50-52).

La menopausia se asocia con ganancia de peso e incremento de la adiposidad abdominal, independiente de la edad y de la grasa corporal; este acumulo de grasa visceral es el mayor determinante del SM. Diferencias en la actividad de la lipoproteína lipasa en la grasa acumulada pueden determinar aun mayor acumulo de grasa. La adiponectina por su parte, un péptido derivado de los adipocitos, juega un papel muy importante en este síndrome, ya que su concentración es inversamente proporcional con la obesidad y con la resistencia periférica a la insulina (53-55).

La menopausia también se relaciona con disminución de la masa muscular secundaria a la disminución de la actividad física, la cual lleva a menor

consumo de oxígeno y por ende a un incremento de la adiposidad central (56,57). La grasa de distribución central se asocia con anormalidades en los lípidos, resistencia a la insulina, elevación en los niveles de ácidos grasos libres y disminución de la adiponectina, fenómenos que contribuyen al incremento en la secreción de apolipoproteína B y por ende, a la presentación de hipertrigliceridemia (16%), asociado a un incremento de la actividad de la lipasa hepática, disminución de las partículas antiaterogénicas como las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (25%) y un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales pasan del 10-13% al 30-49% durante la transición menopáusica. Esto en la clínica se ve reflejado en una mayor incidencia de infarto agudo del miocardio, así como su relación con mayor severidad de estas enfermedades cardiovasculares (58).

La resistencia a la insulina se asocia con hiperinsulinemia, la cual lleva a una inadecuada supresión de los ácidos grasos libres en los tejidos y altera la captación de la glucosa a nivel periférico. Diversos estudios han evidenciado que el estado postmenopáusico se asocia con elevación de los niveles de insulina y glucosa más que en el estado premenopáusico, lo que empeoraría aún más la resistencia a la insulina (59,60). Las adipocitoquinas circulantes, liberadas por los depósitos de grasa, están implicadas en los mecanismos generadores de la resistencia a la insulina y la ECV. En mujeres posmenopáusicas con SM se ha encontrado aumento de las leptinas, asociado a resistencia y reducción en las adiponectinas, las cuales tienen un efecto protector (61).

Por otro lado, la menopausia tiene efectos en los niveles de lípidos plasmáticos, evidenciándose un aumento significativo de las LDL, colesterol total y triglicéridos, asociados al descenso de las HDL (62,63). Yoldemir y cols (62), reportaron que el aumento en la LDL fue menor en mujeres premenopáusicas que en las posmenopáusicas, al igual que el aumento en los triglicéridos, la disminución del HDL y la obesidad central, siendo el HDL y los triglicéridos los de mejor correlación en la población turca.

Ebrahimpour y cols (48), encontraron que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en población Iraní fue mayor en las mujeres postmenopáusicas, con diferencia significativa al compararlas con las premenopáusicas. El porcentaje de pacientes con SM fue del 60%, diferenciándose de la población masculina con un porcentaje tan solo del 19%. Varios estudios han evidenciado,

de forma concordante con estos hallazgos, una alta prevalencia de SM en mujeres posmenopáusicas según criterios NCEP/ATPIII; se enuncian entonces prevalencias del 26,1% en Colombia (64), 31% en México (65) y Canadá (66), 36,1% en Alemania (67), 42,2% en Brasil (68), 50,5% en Ecuador (69) y 54,6% en Corea del Sur (70).

Los hallazgos de algunas investigaciones sugieren que, en las mujeres posmenopáusicas, la presencia de SM podría estar relacionada con el riesgo de cáncer de mama (71). Rohany cols (72), utilizaron absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) para determinar medidas derivadas de grasa corporal y examinar la asociación entre estas y el riesgo de cáncer de mama. El estudio incluyó a 10960 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años sin antecedentes de cáncer de mama. Durante un seguimiento de 12,9 años en promedio, se diagnosticaron 503 casos de cáncer de mama. Índices antropométricos DXA como el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y la relación cintura/cadera mostraron asociaciones fuertemente positivas con el riesgo de padecer este tipo de cáncer (72).

## CONCLUSIÓN

La verdadera importancia de los factores que influyen en el riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas está lejos de determinarse con exactitud y total certeza. Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos por deficiencia estrogénica es un componente del riesgo cardiovascular, sin embargo efectos directos de los cambios hormonales sobre la distribución de la grasa corporal, la acción de la insulina, la pared arterial y la fibrinólisis pueden impactar en la salud de las mujeres. Estos factores contribuyen a incrementar la prevalencia de SM en la postmenopausia, el cual, asociado al empeoramiento del perfil metabólico, puede contribuir al riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares con mayor frecuencia y severidad. Los cambios anteriormente descritos durante la menopausia a nivel metabólico nos orientan a reconocer la importancia de identificar aquellas mujeres que desarrollan rasgos de SM, las cuales deberían ser tratadas en forma temprana e integral con el fin de reducir el riesgo de ECV. Dichas intervenciones varían desde modificaciones del estilo de vida hasta la implementación de medidas farmacológicas, las cuales deben ir siempre dirigidas al mejoramiento de la salud y de la calidad de vida de las mujeres en menopausia.

## REFERENCIAS

1. Okeke TC, Ezenyeaku CC, Ikeako LC, Agu PU. An overview of menopause associated vasomotor symptoms and options available in its management. *Niger J Med* 2013;22(1):7-14.
2. Jones EK, Jurgenson JR, Katzenellenbogen JM, Thompson SC. Menopause and the influence of culture: another gap for Indigenous Australian women? *BMC Womens Health* 2012;12:43.
3. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371(9614):760-70.
4. Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause* 2013;20(10):1098-105.
5. Gudmundsdottir SL, Flanders WD, Augestad LB. Physical activity and cardiovascular risk factors at menopause: The Nord-Trøndelag health study. *Climacteric* 2013;16(4):438-46.
6. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, Villaseca P; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15(5):419-29.
7. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, *et al.* Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol* 2013;178(1):70-83.
8. Pfister AK, Welch CA, Emmett MK, Sheets NW. Risk factors predicting fractures in early postmenopausal women. *W V Med J* 2013;109(3):8-12, 14-5.
9. Madero JI, López C, León MF, Ruiz J, Gutiérrez C, Guerra O, Ávila M, *et al.* Importancia de la respuesta a la inducción de ovulación y la edad en el resultado de las técnicas de reproducción asistida. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2004;55(4):293-9.
10. Argote LA, Mejía ME, Vásquez ML, Villaquirán ME. Climaterio y menopausia en mujeres afrodescendientes: una aproximación al cuidado desde su cultura. *Aquichan* 2008;8(1):33-48.
11. Morris E, Currie H. Estrogen deficiency: Education for all! *Menopause Int* 2013;19(2):55.
12. Mishra N, Mishra VN, Devanshi. Exercise beyond menopause: Dos and Don'ts. *J Midlife Health* 2011;2(2):51-6.
13. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157(2):104-13.
14. Bassol-Mayagoitia S. La edad de la menopausia en México. *Rev Endocrinol Nutr* 2006;14(3):133-6.
15. Canto de Cetina T. Los síntomas en la menopausia. *Rev Endocrinol Nutr* 2006;14(3):141-8.
16. Mashtare ML, Lee LS, Nies L, Turco RF. Transformation of 17 $\alpha$ -estradiol, 17 $\beta$ -estradiol, and estrone in sediments under nitrate- and sulfate-reducing conditions. *Environ Sci Technol* 2013;47(13):7178-85.
17. Brenseke B, Prater MR, Bahamonde J, Gutierrez JC. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *J Pregnancy* 2013;2013:368461.
18. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013;131(4):e1240-63.
19. Hutcheson R, Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:271028.
20. Suzuki T, Hirata K, Elkind MS, Jin Z, Rundek T, Miyake Y, *et al.* Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Am Heart J* 2008;156(2):405-10.
21. Årnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010;121(2):230-6.
22. Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res* 2009;32(4):289-98.
23. Yamaguchi T, Kitamori K, Ichihara G, Suzuki Y, Ochiai M, Yamada Y, *et al.* Serial changes in adipocytokines and cardiac function in a rat model of the metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013;40(7):443-8.
24. Renna NF, Diez ER, Lembo C, Miatello RM. Role of Cox-2 in vascular inflammation: an experimental model of metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2013;2013:513251.
25. Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: Mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost* 2013;110(4):669-80.
26. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
27. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005. Disponible en: [http://www.idf.org/webdata/docs/Metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf)
28. Santaniemi M, Ukkola O, Malo E, Bloigu R, Kesäniemi YA. Metabolic syndrome in the prediction of cardiovascular events: The potential additive role of hsCRP and adiponectin. *Eur J PrevCardiol* 2013. [Epub ahead of print].
29. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011;95(5):875-92.
30. Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, Melgarejo MA, Zamora M, Guillen-Pineda LE, Mehta R, Canizales-Quinteros S, Tusie Luna MT, Gómez-Pérez FJ. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):4075-9.

31. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1609-16.
32. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, Pepine CJ. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007;120(10):863-70.
33. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008;168(15):1617-24.
34. Poelkens F, Lammers G, Pardoel EM, Tack CJ, Hopman MT. Upregulation of skeletal muscle inflammatory genes links inflammation with insulin resistance in women with the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2013;98(10):1485-94.
35. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Peña-Orihuela P, Perez-Martinez P, Fuentes F, Marin C, Tunez I, *et al.* Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Exp Mol Med* 2013;45:e28.
36. Lassègue B, Griendling KK. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(4):653-61.
37. Folli F, Corradi D, Fantì P, Davalli A, Paez A, Giacari A, Perego C, Muscogiuri G. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. *Curr Diabetes Rev* 2011;7(5):313-24.
38. Simão TN, Lozovoy MA, Simão AN, Oliveira SR, Venturini D, Morimoto HK, *et al.* Reduced-energy cranberry juice increases folic acid and adiponectin and reduces homocysteine and oxidative stress in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2013;110(10):1885-94.
39. Wilmut EG, Davies MJ, Edwardson CL, Gorely T, Khunti K, Nimmo M, *et al.* Rationale and study design for a randomised controlled trial to reduce sedentary time in adults at risk of type 2 diabetes mellitus: project stand (Sedentary Time ANd diabetes). *BMC Public Health* 2011;11:908.
40. Cheng AY, Leiter LA. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Curr Opin Cardiol* 2006;21(4):400-4.
41. Lwow F, Jedrzejuk D, Dunajska K, Milewicz A, Szmigiero L. Cardiovascular disease risk factors associated with low level of physical activity in postmenopausal Polish women. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(7):683-6.
42. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, *et al.* American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
43. Lejsková M, Alušík S, Valenta Z, Adámková S, Piřha J. Natural postmenopause is associated with an increase in combined cardiovascular risk factors. *Physiol Res* 2012;61(6):587-96.
44. Trikudanathan S, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Seely EW, Murabito JM, *et al.* Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):236-44.
45. Sutton-Tyrrell K, Lassila, HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998;29:1116-21.
46. Lock M. Symptom reporting at menopause: a review of cross-cultural findings. *J Br Menopause Soc* 2002;8(4):132-6.
47. Sumino H, Murakami M. Investigation of atherosclerosis in postmenopausal women: alteration of atherosclerosis-associated factors and vascular atherosclerosis by oral and transdermal estrogen replacement. *Rinsho Byori* 2013;61(3):256-62.
48. Ebrahimpour P, Fakhrazadeh H, Heshmat R, Ghodsi M, Bandarian F, Larjani B. Metabolic syndrome and menopause: A population-based study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2010;4:5-9.
49. Eshtiaghia R, Esteghamatib A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas* 2010;65(3):262-6.
50. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Qorbani M, Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12(1):1.
51. Ross LA, Polotsky AJ. Metabolic correlates of menopause: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(6):402-7.
52. van der Leeuw J, Wassink AM, van der Graaf Y, Westerveld HE, Visseren FL; on behalf of the Second Manifestations of ARterial Disease (SMART) Study Group. Age-related differences in abdominal fat distribution in premenopausal and postmenopausal women with cardiovascular disease. *Menopause* 2013;20(4):409-17.
53. Thurston RC, Chang Y, Mancuso P, Matthews KA. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Fertil Steril* 2013;100(3):793-800.
54. Matsui S, Yasui T, Tani A, Kato T, Kunimi K, Uemura H, *et al.* Difference in the Ratio of High-Molecular Weight (HMW) to Total Adiponectin and HMW Adiponectin in Late Postmenopausal Women. *J Endocrinol Invest* 2013;36(11):982-5.
55. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F, Sereno J, Coelho Á, Pinto R, *et al.* Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:61.
56. Barbat-Artigas S, Aubertin-Leheudre M. Menopausal transition and fat distribution. *Menopause* 2013;20(4):370-1.

57. Ross LA, Polotsky AJ. Metabolic correlates of menopause: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(6):402-7.
58. Berg GA, Siseles N, González AI, Ortiz OC, Tempone A, Wikinski RW. High values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause* 2001;8(1):51-7.
59. Monterrosa-Castro A, Blümel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, *et al*; for the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric* 2013;16(6):663-72.
60. Peppas M, Koliaki C, Papaefstathiou A, Garoflos E, Katsilambros N, Raptis SA, *et al*. Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;21(9):1807-14.
61. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas* 2008;60(1):10-8.
62. Yoldemir T, Erenus M. The prevalence of metabolic syndrome in pre-and post-menopausal women attending a tertiary clinic in Turkey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;164(2):172-5.
63. Ainy E, Mirmiran P, ZahediAsl S, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome during menopausal transition Tehranian women: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Maturitas* 2007;58(2):150-5.
64. Sánchez F, Jaramillo N, Vanegas A, Echeverri JG, Alviar CL, Echavarría E, *et al*. Prevalencia y comportamiento de los factores de riesgo del síndrome metabólico según los diferentes intervalos de edad, en una población femenina del área de influencia de la clínica Las Américas, en Medellín - Colombia. *Rev Colomb Cardiol* 2008;15:102-10.
65. Tabares MK, Aguilera JR, Velázquez B, Garza P, Angulo LC, García R. Síndrome metabólico en menopausia: implicaciones de la terapia hormonal. *Perinatol Reprod Hum* 2012;26(1):25-9.
66. Piché ME, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. The WHO and NCEP/ATPIII definitions of the metabolic syndrome in postmenopausal women: are they so different? *Metab Syndr rRelat Disord* 2006;4(1):17-27.
67. Deibert P, König D, Vitolins MZ, Landmann U, Frey I, Zahradnik HP, *et al*. Effect of a weight loss intervention on anthropometric measures and metabolic risk factors in pre- versus postmenopausal women. *Nutr J* 2007;6: 31.
68. Schmitt AC, Cardoso MR, Lopes H, Pereira WM, Pereira EC, de Rezende DA, *et al*. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in women aged 35 to 65 years who were enrolled in a family health program in Brazil. *Menopause* 2013;20(4):470-6.
69. Chedraui P, San Miguel G, Villacreses D, Dominguez A, Jaramillo W, Escobar GS, *et al*; Research Group for the Omega Women's Health Project. Assessment of insomnia and related risk factors in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Maturitas* 2013;74(2):154-9.
70. Kim HM, Park J, Ryu SY, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. *Diabetes Care* 2007;30(3):701-6.
71. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, *et al*. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopausia* 2013;20(12):1301-9.
72. Rohan TE, Heo M, Choi L, Datta M, Freudenheim JL, Kamensky V, *et al*. Body fat and breast cancer risk in postmenopausal women: a longitudinal study. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:754815.

## Documentos

# Regulación del flujo sanguíneo uterino. I. Funciones de estrógeno y receptores estrogénicos $\alpha/\beta$ en el endotelio vascular uterino durante el embarazo

Mayra Pastore R., BSc.<sup>1,2</sup>, Rosalina Villalón L., BSc.<sup>1,2</sup>, Gladys López, MSc.<sup>2,3</sup>,  
Jesús Iruretagoyena<sup>3,5</sup>, Ronald Magness, PhD.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Endocrinología y Fisiología Reproductiva, <sup>2</sup>Laboratorio de Investigación Perinatal, Departamento de Obstetricia y Ginecología y División de Ciencias de la Reproducción, <sup>3</sup>Departamento Perinatal, <sup>4</sup>Departamento de Ciencias de Animales, <sup>5</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología de la División de Medicina Materno-Fetal. Universidad de Wisconsin-Madison, Wisconsin, USA.

Fuente de financiación: Este trabajo fue financiado por los Institutos Nacionales de Salud AA19446, HL49210, HD41921, HD38843, HL87144, R25GM083252 and 5T32HD041921. Parcialmente adaptado de Pastore MB et al. Semin Reprod Med 2012;30;46-61.

## RESUMEN

El estrógeno y los receptores estrogénicos clásicos (REs), RE- $\alpha$  y RE- $\beta$ , han demostrado ser parcialmente responsable por las adaptaciones endoteliales uterinas durante el embarazo al corto y largo plazo. Las diferencias moleculares y estructurales, junto con los diferentes efectos causados por estos receptores en las células y los tejidos, sugieren que su función varía dependiendo de la manera en la cual el estrógeno se comunica con sus receptores. En ésta revisión bibliográfica se discuten la función del estrógeno y sus receptores clásicos en las adaptaciones cardiovasculares durante el embarazo y la expresión de los REs in vivo e in vitro en el endotelio de la arteria uterina durante el ciclo ovárico y el embarazo, a la vez comparado con la expresión en endotelio arterial de tejidos reproductivos y no reproductivos. Estos temas integran el conocimiento actual de este amplio campo científico con interpretaciones e hipótesis diversas relacionadas con los efectos estrogénicos mediados bien sea por uno o los dos REs. Esta revisión también incluye la relación con las adaptaciones vasodilatadoras y angiogénicas requeridas para modular el dramático incremento fisiológico en la perfusión útero-placentaria observada durante un embarazo normal.

**PALABRAS CLAVE:** *Receptor de estrógeno, endotelio uterino, vasodilatación, angiogénesis, embarazo*

## SUMMARY

Estrogen and classical estrogen receptors (ERs), ER- $\alpha$  and ER- $\beta$ , have been shown to be partially responsible for short and long term uterine endothelial adaptations during pregnancy. The molecular and structural differences, together with the various effects caused by these receptors in cells and tissues, suggest that their function varies depending upon estrogen and estrogen receptor signaling. In this review, we discuss the role of estrogen and its classic receptors in the cardiovascular adaptations during pregnancy and the expression of ERs in vivo and in vitro in the uterine artery endothelium during the ovarian cycle and pregnancy, while comparing their expression in arterial endothelium from reproductive and non-reproductive

tissues. These themes integrate current knowledge of this broad scientific field with various interpretations and hypothesis that related estrogenic effects by either one or both ERs. This review also includes the relationship with vasodilator and angiogenic adaptations required to modulate the dramatic physiological increase to the uteroplacental perfusion observed during normal pregnancy.

**KEY WORDS:** *Estrogen receptor, uterine endothelium, vasodilatation, angiogenesis, pregnancy*

## INTRODUCCIÓN

El estrógeno produce sus efectos vasculares a través de sus receptores clásicos (REs), RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en el endotelio vascular (1). A pesar de que estos receptores parecen ser similares, son estructural y funcionalmente distintos (2,3). Las reacciones estrogénicas en el endotelio son clasificadas como genómicas (clásica/nuclear) y no-genómicas (no-clásica/membrana). En la vía clásica, el estrógeno se une a los receptores nucleares regulando la transcripción de genes (4,5). Estos receptores nucleares son los más abundantes, mientras que los REs localizados en la membrana celular son menos abundantes (5% de RE totales). Los receptores localizados en la membrana celular controlan la activación rápida de la enzima endotelial que media la producción del óxido nítrico (eNOS) y por lo tanto la vasodilatación causada por el óxido nítrico (ON) (5).

Estudios recientes han dilucidado la regulación compleja ejercida por los REs específicos en el lecho vascular uterino. Esto explica las adaptaciones cardiovasculares durante el embarazo. En esta revisión, centramos nuestra atención específicamente en eventos vasodilatadores rápidos mediados por ON, así como en reacciones angiogénicas uterinas de largo plazo mediadas por los RE- $\alpha$  y/o RE- $\beta$ . Las reacciones a largo plazo son colectivamente responsables de la manera espectacular en la que el flujo sanguíneo se eleva en la unidad útero-placentaria durante la gestación (6-8). Se evaluará la información relacionada con el papel que juega el estrógeno y los REs en las adaptaciones cardiovasculares durante el embarazo y la expresión de REs in vivo e in vitro en el endotelio de la arteria uterina durante el ciclo ovárico y el embarazo, contrastado con la expresión en el endotelio arterial de tejidos reproductivos y no-reproductivos.

El objetivo de esta revisión es integrar, a manera de resumen, las evidencias que apoyan el papel vital que ejercen los REs endoteliales en las adaptaciones vasculares uterinas inducidas por el embarazo, así como demostrar la heterogeneidad estructural, funcional y espacial de los REs.

## El rol del estrógeno y sus receptores en las adaptaciones cardiovasculares durante el embarazo.

Durante la gestación normal, el flujo sanguíneo uterino (FSU) aumenta de manera sustancial, aproximadamente 50 veces más alto, con el fin de proporcionar suficientes nutrientes y oxígeno para el crecimiento y función saludable de la placenta y el feto (9). Esta adaptación vascular tan dramática tiene importancia biológica y clínica debido a que un incremento del flujo insuficiente del FSU produce una escasez de nutrientes y oxígeno lo cual podría estar asociado con la restricción del crecimiento intrauterino del feto y por ende un incremento en la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal (10). El mecanismo a través del cual el estrógeno aumenta el FSU ha sido establecido en modelos tanto in vivo como in vitro. Estudios in vivo en ovejas gestantes y no gestantes demostró que la administración de estrógeno exógeno aumentó el FSU, confirmando que existe un aumento paralelo en los niveles circulantes de estrógeno y el FSU durante la fase folicular del ciclo ovárico y durante el embarazo normal (11-15). Existe también literatura que demuestra que los aumentos en el FSU inducidos por el estrógeno asociado con el embarazo son mediados en gran parte a través del aumento de expresión y actividad de eNOS (7,16-18). Estos cambios resultan en una regulación positiva en la producción endotelial del potente vasodilatador ON (8,19-22). No obstante, los mecanismos adicionales que describen los aumentos de FSU mediado por el estrógeno durante el embarazo también incluyen la estimulación de procesos diversos de angiogénesis. Tanto las reacciones vasodilatadoras como angiogénicas de la vasculatura uterina son influenciadas por el estrógeno a través de los REs por lo tanto el aumento en FSU inducido por el estrógeno pareciera ser mediado por uno o ambos REs (23,24). En ovejas ooforectomizadas, se reportó que los aumentos en FSU inducidos por estrógeno exógeno fueron inhibidos en un ~70% por el antagonista no-específico de los REs ICI 162,780, demostrando que los aumentos de FSU están par-

cialmente influenciados por mecanismos dependientes de los REs (6). La administración unilateral de ICI 182,780 en arterias uterinas durante la fase folicular del ciclo ovárico y el embarazo, dos estados con altos niveles de estrógeno endógeno, redujeron localmente el FSU (6). Un estudio con evidencia preliminar demostró que ligandos selectivos del RE- $\alpha$  son más potentes que los ligandos de RE- $\beta$  para aumentar FSU. Este estudio fue conducido usando un modelo fisiológico ovino el cual apoya la premisa de que la vasodilatación mediada por estrógenos en el útero puede ser influenciada más por RE- $\alpha$  que por RE- $\beta$  (25). Por lo tanto, esta hipótesis requiere pruebas más rigurosas en el lecho vascular uterino.

Clásicamente, las funciones biológicas que ejercen los estrógenos en los tejidos, se cree que están mediadas por un RE específico nuclear de alta afinidad y que funciona como un factor de transcripción para regular la expresión de genes (26). Sin embargo, la activación rápida de los mecanismos de señalización extracelular tales como las reguladas por señales quinasas (ERK) podrían ser un mecanismo adicional que es responsable por la activación rápida de eNOS a través del estrógeno para producir ON en las células endoteliales de las arterias uterinas (CEAU) *in vitro*. Anteriormente, hemos demostrado que la activación rápida de eNOS-ON mediada por el estrógeno en CEAs ocurre a través de los REs localizados en la membrana plasmática (5).

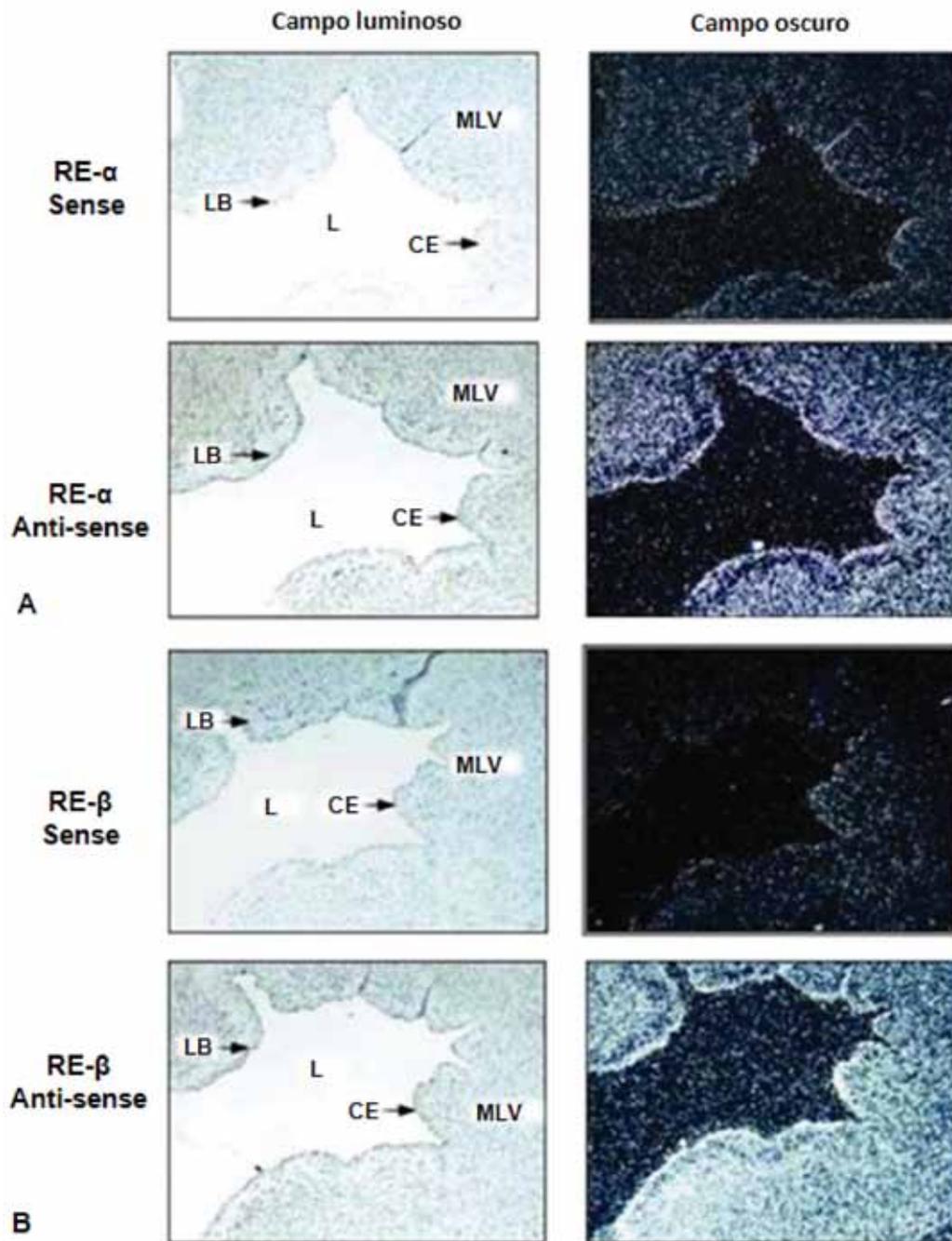
Independientemente de la localización celular de los dos tipos de REs identificados hasta ahora el RE- $\alpha$  fue el primer receptor descrito mientras que RE- $\beta$  fue descubierto posteriormente (20,27-30). En este análisis se presenta información detallada acerca de la expresión de los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en el endotelio de las arterias uterinas (AUs) y de la regulación que ejerce el estrógeno endógeno sobre el aumento en el FSU durante el embarazo. Este análisis se realizó midiendo los niveles de ARNm y proteínas de los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en el endotelio de las arterias uterinas AUs (endoAU) *in vivo* y también en CEAs obtenidas de ovejas y cultivadas *in vitro*.

### **La expresión de los receptores estrogénicos *in vivo* e *in vitro* en el endotelio arterial uterino**

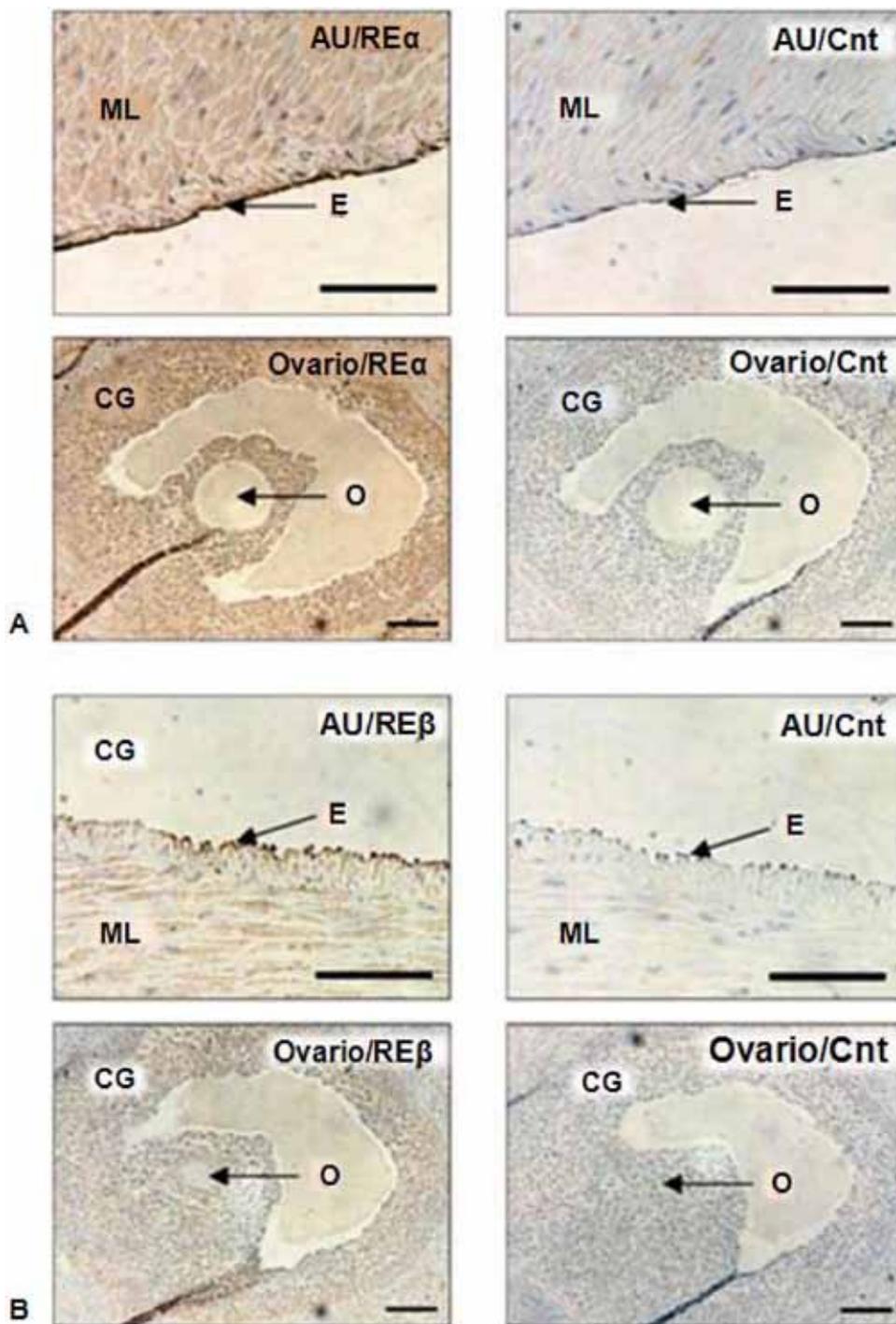
Nuestro grupo ha realizado varios análisis informáticos para estudiar los perfiles de expresión de los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en AUs durante el ciclo ovárico y el embarazo ovino. Hemos sugerido que los niveles de expresión de los RE- $\alpha$  y/o RE- $\beta$  tienden a variar bajo diferentes condiciones fisiológicas y situaciones clínicas (31,32). Es importante entender

la configuración específica de los REs ya que esta es la clave en la regulación de su función biológica y por lo tanto en los efectos clínicos que produce. Varios grupos de investigación han documentado la presencia de los REs en arterias uterinas y otros tejidos reproductivos y no-reproductivos, incluyendo nuestro propio laboratorio (5,20,30-38). En este estudio presentamos pruebas que apoyan la hipótesis de que los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  están presentes en endoAU de oveja y en el músculo liso vascular (MLV). Estos REs son regulados durante el ciclo ovárico/embarazo a través de alteraciones en los niveles de esteroides ovario/placentarios (estrógeno/progesterona).

Para determinar la localización celular de los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en AUs (endo versus MLV), lo primero que se realizó fue la hibridación *in situ* del ARNm usando <sup>35</sup>S-rótulo-en-sentido (control) o ribosoma anti-sentido sintetizado específicamente a cADNs del RE- $\alpha$  de oveja y el RE- $\beta$  de bovino (30) (Figura 1A y 1B, respectivamente). La hibridación con sondas anti-sentido reveló que el ARNm del RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  están fuertemente presentes en el endotelio a lo largo de la túnica íntima de la AU ovina (es decir, en el lumen de los vasos). Como era de esperar, la expresión de los REs fue también observada en toda la túnica media. Los cortes de tejido sometidos a la hibridación con sonda en sentido mostraron niveles de fondo mínimo del ARNm del RE- $\alpha$  y de RE- $\beta$ . También informamos que los cortes de tejido de la AU obtenidos durante los últimos meses de gestación (días 120 a 130; entre 0,8 a 0,9 del embarazo humano), mostraron señales inmuno-reactivas intensas de las proteínas RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en el núcleo, y un nivel más bajo en el citoplasma de las células endoteliales y del músculo liso (5,20) (Figura 2A y 2B, respectivamente). Sin embargo, la detección de la señal inmunológica positiva correspondiente al RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en el citoplasma puede en parte derivarse por la señal positiva de tinción inmunológica de la membrana plasmática debido a que esta técnica de inmunohistoquímica no proporciona una clara distinción de la estructura subcelular específicamente entre citoplasma versus la membrana plasmática. En estudios posteriores, se demostró que el RE- $\alpha$  se expresa de manera uniforme en las células de la AU (tinción inmunológica positiva dentro y fuera del núcleo), mientras que el RE- $\beta$  exhibe una señal de tinción inmunológica intensa preferencialmente en el núcleo. Estas observaciones son consistentes con otros experimentos realizados en células endoteliales pulmonares derivados de fetos bovino y en CEAs de ovejas (2,20,30,39).



*Figura 1.* Ubicación del ARNm de los receptores de estrógeno (A) RE- $\alpha$  y (B) RE- $\beta$  en las arterias uterinas de ovina. Las arterias uterinas de ovejas gestantes fueron fijadas, embebidas en parafina y cortadas. La localización del ARNm de los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  se determinó mediante hibridación in situ utilizando  $^{35}\text{S}$ -rotulode-sentido (control) o ribosoma anti-sentido sintetizado específicamente a ADNcs del RE- $\alpha$  de ovina y el RE- $\beta$  de bovina. Las imágenes tomadas son representativas de cada grupo (n) estudiado, n = 7 de 10x aumentos. LB= lámina basal, CE= células endoteliales, L= lumen, MLV= músculo liso vascular (imágenes reproducidas con permiso de Byers MJ, et al. J Physiol 2005;565:85-99).



*Figura 2.* El análisis inmunohistoquímico del (A) RE- $\alpha$  y (B) RE- $\beta$  en la arteria uterina de las ovejas gestantes. Tejido ovárico de las mismas ovejas se utilizó como un control positivo para RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  que muestra una expresión de proteína abundante tanto de RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en las células granulosas, pero no en el resto del ovario. E = endotelio; CG = células de la granulosa, O = oocitos, ML = músculo liso. Barra = de 100 micras (imágenes reproducidas con permiso de Liao WX et al. Biol Reprod 2005;72:530-7).

Utilizando el análisis de inmunotransferencia Western, que es diferente a las técnicas histológicas descritas anteriormente por ser más cuantitativo, se realizaron estudios para determinar si la expresión de las proteínas de los RE- $\alpha$  y/o RE- $\beta$  se modificaban en los endotelios reproductivos a diferencia de los no-reproductivos durante estados fisiológicos de niveles altos de estrógeno (fase folicular y el embarazo) y progesterona (fase lútea y el embarazo) (Figura 3). Los cambios de niveles de proteína de los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en el endoAU se compararon con endotelio obtenido de otros tejidos reproductivos, como la mama (endoMA) y la placenta (endoPL) así como endotelio de tejidos no-reproductivos, incluyendo el omento (endoOA), riñón (endoRA) y arteria coronaria (endoCO). El resultado de estos experimentos demostró un incremento del 50% en la expresión del RE- $\alpha$  en el endoAU durante la fase folicular versus el endoAU en la fase lútea. No hubo diferencias significativas en la expresión del RE- $\alpha$  en ninguna otra preparación endotelial durante la fase folicular (Figura 3A), lo cual demuestra no sólo la especificidad de estos cambios al nivel del RE- $\alpha$  en el endoAU, sino el control local que los ovarios tienen sobre la vasculatura uterina. Por la excepción de endoAU y posiblemente (discreta tendencia) en el endoMA, el RE- $\beta$  no demostró cambios significativos en ninguna de las preparaciones foliculares endoteliales de los tejidos no-reproductivos que fueron estudiados en comparación con la fase lútea (Figura 3B). Por el contrario, durante el embarazo, los tres endotelios aislados de tejidos reproductivos mostraron un aumento significativo en el nivel de expresión del RE- $\beta$ . En concreto, el RE- $\beta$  del endoAU del grupo de embarazo se incrementó un 60% mientras que el endoMA se incrementó un 50% sobre los valores del grupo control en la fase lútea. Además, los vasos uterinos y mamaros mostraron ser muy sensibles a la vasodilatación mediada por el estrógeno (9,40). Es probable que a pesar de la falta de cambio de RE- $\beta$  durante la fase folicular, el incremento de la expresión de RE- $\beta$  durante la gestación es debido a la prolongada exposición de estos endotelios al estrógeno y progesterona derivados de la placenta.

El endotelio placentario demostró tener un 230% mayor expresión de RE- $\beta$  que el endoAU obtenido en la fase lútea y sustancialmente mayor expresión en el endoAU obtenido durante el embarazo. Debido a que la expresión del RE- $\alpha$  en endoPL fue menor que en endoAU en la fase lútea, pareciera indicar que el RE- $\beta$  es el RE principal en la musculatura placentaria ovina. Colectivamente, estas observaciones apuntan a la posibilidad de

que el RE- $\beta$  posee un papel único en la regulación de las funciones vasculares durante el desarrollo del embarazo. El único tejido no-reproductivo en el cual la expresión de RE- $\beta$  se incrementó de manera significativa, un 50% por encima del valor de la fase lútea, fue el endoCO. En el endoMA y endoCO, los niveles calculados durante la fase folicular sugieren una tendencia de estos lechos vasculares de ser sensibles al estrógeno. Varios grupos científicos han demostrado múltiples comparaciones de expresión de los REs en tejidos vasculares (41-50). En nuestros estudios se informó sobre proteínas aisladas de varios endotelios que han sido ampliamente estudiadas con respecto al ciclo endocrino del animal.

Aunque el RE- $\alpha$  fue fácilmente detectado en los vasos sanguíneos analizados, ninguno de los otros endotelios de tejido (reproductivos o no-reproductivos) estudiados, excepto los del endoAU y endoPL, demostraron niveles de RE- $\alpha$  significativamente diferentes durante la fase lútea (Figura 3A). Los niveles de RE- $\beta$  tampoco fueron alterados por el ciclo ovárico/embarazo en los lechos vasculares de endoRA y endoOA; lechos tradicionalmente considerados como los centros principales que controlan la presión arterial. La observación de que los dos REs no fueron alterados en endoOA (datos no mostrados), por el ciclo ovario, la ooforectomía con o sin terapia de reemplazo hormonal, puede tener una implicación importante ya que hemos demostrado que el estrógeno aumenta profundamente el FSU en un 100-200% tan rápido como en 2 horas, mientras que el flujo de sangre omental permanece inalterado (6,7,23). Hay que destacar que el RE- $\beta$  (Figura 3B) se elevó en los tres endotelios de tejidos reproductivo (AU, MA, y PL) durante el embarazo así como en el endoCO. Adicionalmente, los niveles del RE- $\beta$  durante la fase folicular fueron similares a los niveles observados durante el embarazo en tejidos de AU, MA y CO. Así que el endoCO fue el único endotelio derivado de tejidos no-reproductivos que mostró la capacidad de regular el nivel del RE- $\beta$ , lo cual sugiere un papel más ubicuo para este receptor en la vasculatura mamífera tal como lo sugieren estudios con ratones RE- $\beta$  knockout (KO). Los ratones RE- $\beta$  KO desarrollaron enfermedades cardiovasculares hipertensivas vinculadas con la edad (51). El hallazgo de que el RE- $\beta$  en endoCO aumenta durante el embarazo es particularmente interesante, dado el aumento sustancial del gasto cardíaco, el ritmo cardíaco, el volumen sistólico y la profunda disminución de la resistencia vascular sistémica observada durante el embarazo (7,23,52). Además, la cantidad de sangre que irriga los lechos vasculares evaluados puede variar con

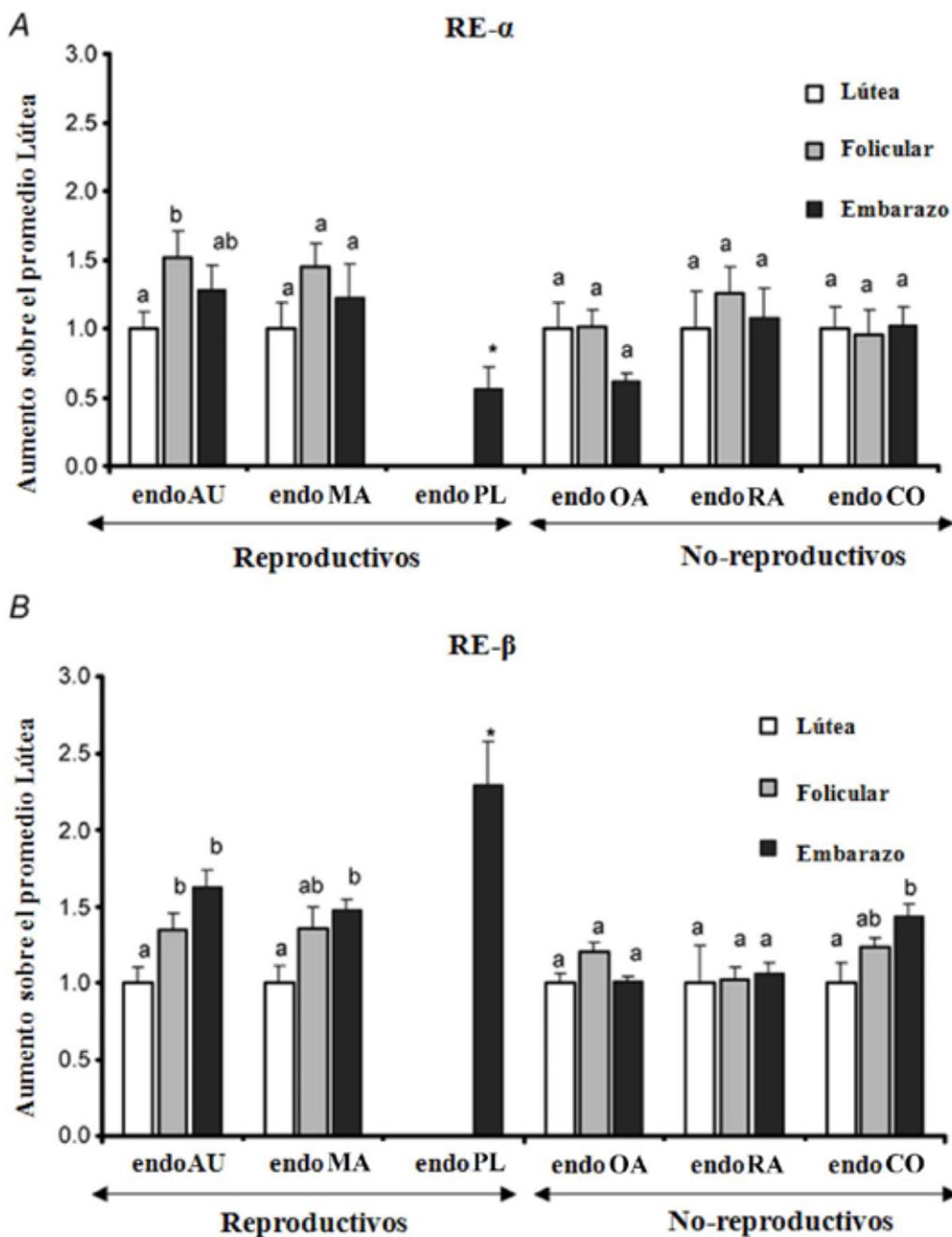


Figura 3. Evaluación de niveles de expresión relativos del (A) RE- $\alpha$  y (B) RE- $\beta$  en endotelios arteriales de tejidos reproductivos y no-reproductivos utilizando análisis de Western blot. Las diferencias en expresión en los especímenes en fase lútea, folicular, y gestante en oveja se ilustran como un aumento (fold) sobre el promedio de todas las muestras en fase lútea de un tipo de arteria, analizadas en el mismo Western blot. El endoPL muestra doble expresión comparado con el promedio del endoAU en fase lútea. Los datos representan el promedio  $\pm$  el error estándar del mismo. Los promedios con las letras diferentes son estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) (imágenes reproducidas con permiso de Byers MJ, *et al.* J Physiol 2005;565:85-99).

el tratamiento exógeno con  $E_2\beta$ . El flujo sanguíneo se incrementó en los lechos vasculares uterinos, mamaros, y coronarios, pero no en los lechos del omento o renales (7,18,40). Por otra parte, el aumento en el FSU, coronario y mamario inducido por el estrógeno son atenuados por el tratamiento con el inhibidor de NOS, L-NAME (8,13,53-55). En este sentido, eNOS fue positivamente regulado en el endoAU durante la folículoogénesis y el embarazo, aunque está presente en todos los endotelios reproductivos y no-reproductivos (19,30,56,57). Estos datos prueban que la activación de eNOS y por lo tanto la producción de ON, es más importante en el endotelio CO y MA que la elevación en la capacidad de eNOS. De igual manera se refuerza la naturaleza única del endo AU como un tejido muy sensible al estrógeno en comparación con otros lechos vasculares.

Para validar y establecer un modelo in vitro de las acciones estrogénicas sobre el endotelio vascular, hemos buscado demostrar la presencia de los REs en CEAUs cultivadas. En primer lugar, medimos el nivel de expresión de proteína de RE- $\alpha$  en las membranas plasmáticas y extractos nucleares aislados de CEAUs usando Western Blot y realizamos estudios usando  $E_2\beta$ -BSA-FITC (agonista del estrógeno que es impermeable a la membrana celular y es marcado con fluorescencia) (5). En nuestros experimentos observamos la presencia de la proteína clásica del RE- $\alpha$  de 67-kDa en la membrana plasmática y el extracto nuclear. Sin embargo, como se esperaba, el mayor nivel relativo de la proteína fue encontrado en el núcleo en comparación con la membrana plasmática. Por otra parte, los estudios de acoplamiento usando  $E_2\beta$ -BSA-FITC mostraron que la señal fue localizada principalmente en la membrana plasmática de CEAUs. La localización de ambos RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en CEAUs fue confirmada usando inmunocitoquímica (Byers y Magness, observaciones no publicadas). La expresión de los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  también fueron confirmadas por los análisis de Western (Figura 4) y reacción de polimerasa en tiempo real (no mostrado) en CEAUs. Estos datos nos llevan a la conclusión de que estas preparaciones de CEAUs de cultivo primario proporcionan un modelo útil in vitro para los estudios de las acciones del estrógeno en la función vascular uterina y el mecanismo de señalización.

Debido a que el RE- $\beta$  aparenta ser el subtipo de receptor principal que mostró cambios en la AU y en otros endotelios reproductivos durante la gestación, también se evaluaron las variantes del RE- $\beta$  en CEAUs. La expresión de diversos variantes del

RE- $\beta$  han sido identificados en tejidos reproductivos humanos, pero actualmente solo hay datos limitados que puedan explicar sus funciones, por lo cual no existen datos disponibles en el estudio del endotelio de la arteria uterina. Sin embargo, la variante truncada del RE- $\beta$ 2 ha sido detectada en el endoAU (EAU) y en CEAUs. Esta variante se ha postulado como un regulador negativo de las acciones estrogénicas. La presencia de este variante demuestra que el RE- $\beta$ 2 no sólo se encuentra presente ex vivo, sino que también se ha mantenido elevada en CEAUs (Figura 4).

Desde un punto de vista estructural, el RE- $\beta$ 2 es el resultado de la supresión del empalme en el exón 5, le faltan todos los aminoácidos en el terminal-C y carecen del ligand binding domain (LBD) que es parte de RE- $\beta$  (58,59). Otros estudios han demostrado que puede servir como un receptor negativo capaz de bloquear tanto la señalización de RE- $\alpha$  como de RE- $\beta$ , lo que le convierte en una herramienta a través de la cual los niveles de expresión de los dos receptores podrían ser manipulados. En nuestros estudios no evaluamos los niveles de la variante RE- $\beta$ 2 en el endoAU durante la fase lútea o folicular, aunque la hipótesis sigue siendo que durante la fase lútea los niveles de la variante RE- $\beta$ 2 serían más altos que durante la fase folicular o del embarazo. Si este es el caso, es posible que este RE dominante negativo pudiera ayudar a explicar la incrementación de RE- $\alpha$  y/o RE- $\beta$  durante la fase folicular y el embarazo (Figura 3). Independientemente, su papel en las acciones del estrógeno y el embarazo sigue siendo desconocido y requiere un examen más detallado.

## CONCLUSIÓN

Este resumen presenta datos que apoyan la idea de que el estrógeno y los REs están involucrados en las adaptaciones endoteliales a corto y largo plazo durante el embarazo. El aumento del FSU es controlado en parte por los niveles cíclicos de estrógeno endógeno. Estudios in vivo han demostrado que las proteínas de los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  son expresadas en los endotelios de las arterias de tejidos reproductivos y no-reproductivos y su patrón de expresión cambia en endotelios reproductivos dependiendo de los niveles de estrógeno presente. Estudios ex vivo demostraron la presencia de sólo el RE- $\beta$  en el endotelio del endometrio, en todas las fases del ciclo ovárico en primates humanos y no humanos, lo que apunta a efectos estrogénicos que son genómicos y no genómicos orquestado por

el RE- $\beta$  en la ausencia del RE- $\alpha$ . Por otra parte, la localización de los RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  en la membrana citoplasmática o en el núcleo celular también indican funciones distintas. Estos resultados, sugieren que la investigación de la señalización estrogénica

requiere un conocimiento específico tanto de la heterogeneidad funcional de cada subtipo de receptor, así como de la localización de estos. Estas diferencias podrían explicar los efectos divergentes del estrógeno en las células y tejidos. En conclusión, todos los aspectos que se discutieron en este resumen sobre el papel de los receptores estrogénicos en la adaptación al embarazo, podrían ayudar a entender los signos clínicos de patología vascular que son evidentes en las etapas finales del embarazo.

Reconocimiento: Queremos dar las gracias a Cindy L. Goss por la ayuda en la preparación de esta revisión.

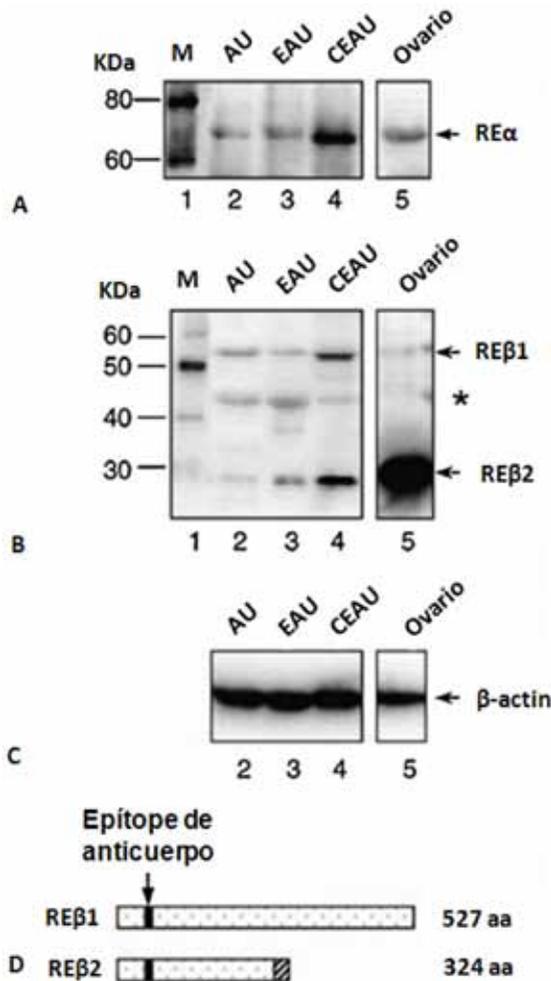


Figura 4. Análisis de Western inmunoblot del (A) RE- $\alpha$ , (B) RE- $\beta$ , y (C)  $\beta$ -actina en los extractos de proteínas de la arteria uterina (AU), endotelio arterial uterino (EAU), células endoteliales de la arteria uterina (CEAU) y ovario de ovejás gestante. (D) Diagrama que representa la forma truncada del RE- $\beta$ 2 que resulta por la eliminación del splicing del exón 5 (panel B). El cuadro sombreado representa las secuencias de aminoácidos codificados por un marco de lectura diferente. aa=aminoácido. Las bandas marcadas con asterisco pueden indicar formas truncadas adicionales de RE- $\beta$  (imágenes reproducidas con permiso de Liao WX, *et al.* Biol Reprod 2005;72:530-7).

## REFERENCIAS

- Meyers, M.J., Sun, J., Carlson, K.E., Marriner, G.A., Katzenellenbogen, B.S., Katzenellenbogen, J.A. Estrogen receptor-beta potency-selective ligands: structure-activity relationship studies of diarylpropionitriles and their acetylene and polar analogues. *J Med Chem* 2001;44:4230-51.
- Mendelsohn, M.E., Karas, R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-11.
- Pastore, M.B., Jobe, S.O., Ramadoss, J., Magness, R.R. Estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow. *Semin Reprod Med* 2012;30:46-61.
- Chambliss, K.L., Yuhanna, I.S., Mineo, C., Liu, P., German, Z., Sherman, T.S., *et al.* Estrogen receptor alpha and endothelial nitric oxide synthase are organized into a functional signaling module in caveolae. *Circ Res* 2000;87:E44-52.
- Chen, D.B., Bird, I.M., Zheng, J., Magness, R.R. Membrane estrogen receptor-dependent extracellular signal-regulated kinase pathway mediates acute activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen in uterine artery endothelial cells. *Endocrinology* 2004;145:113-25.
- Magness, R.R., Phernetton, T.M., Gibson, T.C., Chen, D.B. Uterine blood flow responses to ICI 162,760 in ovariectomized oestradiol-17beta-treated, intact follicular and pregnant sheep. *J Physiol* 2005;565:71-83.
- Magness, R.R., Phernetton, T.M., Zheng, J. Systemic and uterine blood flow distribution during prolonged infusion of 17beta-estradiol. *Am J Physiol* 1998;275:H731-43.
- Rosenfeld, C.R., Cox, B.E., Roy, T., Magness, R.R. Nitric oxide contributes to estrogen-induced vasodilation of the ovine uterine circulation. *J Clin Invest* 1996;98:158-66.
- Rosenfeld, C.R. Distribution of cardiac output in ovine pregnancy. *Am J Physiol* 1977;232:H231-5.
- Magness, R.R., Rosenfeld, C.R. The role of steroid hormones in the control of uterine blood flow. In *The*

- Uterine Circulation, C.R. Rosenfeld, ed. (Ithaca, NY: Perinatology Press), 1989; pp. 239-71.
11. Ford, S.P. Control of uterine and ovarian blood flow throughout the estrous cycle and pregnancy of ewes, sows and cows. *J Anim Sci* 1982;55 Suppl 2:32-42.
  12. Ford, S.P., Christenson, R.K. Blood flow to uteri of sows during the estrous cycle and early pregnancy: local effect of the conceptus on the uterine blood supply. *Biol Reprod* 1979;21:617-24.
  13. Gibson, T.C., Phernetton, T.M., Wiltbank, M.C., Magness, R.R. Development and use of an ovarian synchronization model to study the effects of endogenous estrogen and nitric oxide on uterine blood flow during ovarian cycles in sheep. *Biol Reprod* 2004;70:1886-94.
  14. Greiss, F.C., Jr., Anderson, S.G. Uterine vascular changes during the ovarian cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:629-40.
  15. Harvey, C.A., Owen, D.A. Changes in uterine and ovarian blood flow during the oestrous cycle in rats. *J Endocrinol* 1976;71:367-9.
  16. Greiss, F.C., Jr., Anderson, S.G. Effect of ovarian hormones on the uterine vascular bed. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:829-36.
  17. Rosenfeld, C.R., Morriss, F.H., Jr., Makowski, E.L., Meschia, G., Battaglia, F.C. Circulatory changes in the reproductive tissues of ewes during pregnancy. *Gynecol Invest* 1974;5:252-68.
  18. Rosenfeld, C.R., Killam, A.P., Battaglia, F.C., Makowski, E.L., Meschia, G. Effect of estradiol-17, on the magnitude and distribution of uterine blood flow in nonpregnant, oophorectomized ewes. *Pediatr Res* 1973;7:139-48.
  19. Magness, R.R., Rosenfeld, C.R., Hassan, A., Shaul, P.W. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. I. Effects of ANG II on PGI<sub>2</sub> and NO in pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270:H1914-23.
  20. Liao, W.X., Magness, R.R., Chen, D.B. Expression of estrogen receptors-alpha and -beta in the pregnant ovine uterine artery endothelial cells in vivo and in vitro. *Biol Reprod* 2005;72:530-7.
  21. Yi, F.X., Boeldt, D.S., Gifford, S.M., Sullivan, J.A., Grummer, M.A., Magness, R.R., *et al.* Pregnancy enhances sustained Ca<sup>2+</sup> bursts and endothelial nitric oxide synthase activation in ovine uterine artery endothelial cells through increased connexin 43 function. *Biol Reprod* 2010;82:66-75.
  22. Salhab, W.A., Shaul, P.W., Cox, B.E., Rosenfeld, C.R. Regulation of types I and III NOS in ovine uterine arteries by daily and acute estrogen exposure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H2134-42.
  23. Magness, R.R., Rosenfeld, C.R. Local and systemic estradiol-17 beta: effects on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol* 1989;256:E536-42.
  24. Rosenfeld, C.R., Roy, T., Cox, B.E. Mechanisms modulating estrogen-induced uterine vasodilation. *Vascul Pharmacol* 2002;38:115-25.
  25. Baker RS, H.J., Friedman A, Clark KE. ER alpha receptors mediate estrogen induced increases in uterine blood flow. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10:332.
  26. Mangelsdorf, D.J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schutz, G., Umesono, K., *et al.* The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995;83:835-9.
  27. Green, S., Walter, P., Kumar, V., Krust, A., Bornert, J.M., Argos, P., *et al.* Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 1986;320:134-9.
  28. Greene, G.L., Gilna, P., Waterfield, M., Baker, A., Hort, Y., Shine, J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986;231:1150-4.
  29. Kuiper, G.G., Enmark, E., Pelto-Huikko, M., Nilsson, S., Gustafsson, J.A. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5925-30.
  30. Byers, M.J., Zangl, A., Phernetton, T.M., Lopez, G., Chen, D.B., Magness, R.R. Endothelial vasodilator production by ovine uterine and systemic arteries: ovarian steroid and pregnancy control of ERalpha and ERbeta levels. *J Physiol* 2005;565:85-99.
  31. Fujimoto, J., Hirose, R., Sakaguchi, H., Tamaya, T. Clinical significance of expression of estrogen receptor alpha and beta mRNAs in ovarian cancers. *Oncology* 2000;58:334-41.
  32. Lindner, V., Kim, S.K., Karas, R.H., Kuiper, G.G., Gustafsson, J.A., Mendelsohn, M.E. Increased expression of estrogen receptor-beta mRNA in male blood vessels after vascular injury. *Circ Res* 1998;83:224-9.
  33. Giambiagi, N., Pasqualini, J.R., Greene, G., Jensen, E.V. Recognition of two forms of the estrogen receptor in the guinea-pig uterus at different stages of development by a monoclonal antibody to the human estrogen receptor. Dynamics of the translocation of these two forms to the nucleus. *J Steroid Biochem* 1984;20:397-400.
  34. Batra, S., Iosif, S. Nuclear estrogen receptors in human uterine arteries. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:250-5.
  35. Wu, W.X., Ma, X.H., Smith, G.C., Nathanielsz, P.W. Differential distribution of ERalpha and ERbeta mRNA in intrauterine tissues of the pregnant rhesus monkey. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278:C190-8.
  36. Weihua, Z., Saji, S., Makinen, S., Cheng, G., Jensen, E.V., Warner, M., *et al.* Estrogen receptor (ER) beta, a modulator of ERalpha in the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:5936-41.
  37. Chang, K., Lubo, Z. Steroid hormones and uterine vascular adaptation to pregnancy. *Reprod Sci* 2008;15:336-48.
  38. Malamas, M.S., Manas, E.S., McDevitt, R.E., Gunawan, I., Xu, Z.B., Collini, M.D., *et al.* Design and synthesis of aryl diphenolic azoles as potent and selective estrogen receptor-beta ligands. *J Med Chem* 2004;47:5021-40.
  39. Chambliss, K.L., Shaul, P.W. Rapid activation of endothelial NO synthase by estrogen: evidence for a steroid receptor fast-action complex (SRFC) in caveolae. *Steroids* 2002;67:413-9.
  40. Rosenfeld, C.R., Morriss, F.H., Jr., Battaglia, F.C.,
-

- Makowski, E.L., Meschia, G. Effect of estradiol-17beta on blood flow to reproductive and nonreproductive tissues in pregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:618-29.
41. Kuiper, G.G., Carlsson, B., Grandien, K., Enmark, E., Haggblad, J., Nilsson, S., *et al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997;138:863-70.
  42. Taylor, A.H., Al-Azzawi, F. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues. *J Mol Endocrinol* 2000;24:145-55.
  43. Karas, R.H., Patterson, B.L., Mendelsohn, M.E. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation* 1994;89:1943-50.
  44. Losordo, D.W., Kearney, M., Kim, E.A., Jekanowski, J., Isner, J.M. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501-10.
  45. Venkov, C.D., Rankin, A.B., Vaughan, D.E. Identification of authentic estrogen receptor in cultured endothelial cells. A potential mechanism for steroid hormone regulation of endothelial function. *Circulation* 1996;94:727-33.
  46. Kim-Schulze, S., McGowan, K.A., Hubchak, S.C., Cid, M.C., Martin, M.B., Kleinman, H.K., *et al.* Expression of an estrogen receptor by human coronary artery and umbilical vein endothelial cells. *Circulation* 1996;94:1402-7.
  47. Caulin-Glaser, T., Watson, C.A., Pardi, R., Bender, J.R. Effects of 17beta-estradiol on cytokine-induced endothelial cell adhesion molecule expression. *J Clin Invest* 1996;98:36-42.
  48. Hodges, Y.K., Tung, L., Yan, X.D., Graham, J.D., Horwitz, K.B., Horwitz, L.D. Estrogen receptors alpha and beta: prevalence of estrogen receptor beta mRNA in human vascular smooth muscle and transcriptional effects. *Circulation* 2000; 101:1792-8.
  49. Andersson, C., Lydrup, M.L., Ferno, M., Idvall, I., Gustafsson, J., Nilsson, B.O. Immunocytochemical demonstration of oestrogen receptor beta in blood vessels of the female rat. *J Endocrinol* 2001;169:241-7.
  50. Orimo, A., Inoue, S., Ikegami, A., Hosoi, T., Akishita, M., Ouchi, Y., *et al.* Vascular smooth muscle cells as target for estrogen. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;195:730-6.
  51. Zhu, Y., Bian, Z., Lu, P., Karas, R.H., Bao, L., Cox, D., *et al.* Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science* 2002;295:505-8.
  52. Libby, P., Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P. Pregnancy and Cardiovascular Disease. In *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Volume Single. (Philadelphia: Saunders Elsevier), 2008; p. 1967.
  53. Buren, G.A.V., Yang, D.-s., Clark, K.E. Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;3:828-33.
  54. Lang, U., Baker, R.S., Braems, G.A., Clark, K.E. Inhibition of nitric oxide (NO) synthesis antagonises the oestrogen-induced increase in coronary blood. *Eur J Cancer* 2000;36 Suppl 4:111.
  55. Mershon, J.L., Baker, R.S., Clark, K.E. Estrogen increases iNOS expression in the ovine coronary artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1169-80.
  56. Magness, R.R., Sullivan, J.A., Li, Y., Phernetton, T.M., Bird, I.M. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. VI. Ovarian and pregnancy effects on eNOS and NO(x). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H1692-8.
  57. Vagnoni, K.E., Shaw, C.E., Phernetton, T.M., Meglin, B.M., Bird, I.M., Magness, R.R. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. III. Ovarian and estrogen effects on NO synthase. *Am J Physiol* 1998;275:H1845-56.
  58. Hirata, S., Shoda, T., Kato, J., Hoshi, K. Isoform/variant mRNAs for sex steroid hormone receptors in humans. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2003;14:124-9.
  59. Inoue, S., Hoshino, S., Miyoshi, H., Akishita, M., Hosoi, T., Orimo, H., *et al.* Identification of a novel isoform of estrogen receptor, a potential inhibitor of estrogen action, in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;219:766-72.
-

## Revista de Revistas

# Amnioinfusión en embarazos de pre término extremo con rotura prematura de membranas – resultados durante el embarazo, maternos y neonatales (AMIPROM study): Estudio piloto clínico, controlado randomizado (1)

*Roberts D, Vause S, Martin W, Green P, Walkinshaw S, Bricker L, Beardsmore C, Shaw N, McKay A, Skotny G, Williamson P, Alfirevic Z. Amnioinfusion in very early preterm premature rupture of membranes - pregnancy, neonatal and maternal outcomes in the AMIPROM randomised controlled pilot study. Ultrasound Obstet Gynecol 2013. doi: 10.1002/uog.13258.*

Análisis crítico: Fernando Ferrer Márquez<sup>1</sup>, Claudio Vera PG, MSc<sup>1-2</sup>, Jorge A. Carvajal, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología; <sup>2</sup>Unidad de Medicina Basada en Evidencia. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

### RESUMEN (1)

**Antecedentes:** La sobrevida fetal está severamente comprometida cuando las membranas se rompen entre las 16 y 24 semanas de embarazo. Un volumen reducido de líquido amniótico se relaciona con pobre desarrollo pulmonar mientras que un volumen apropiado de líquido amniótico lleva a mejor resultado perinatal. Restaurar el volumen de líquido amniótico mediante amnioinfusión guiada por ultrasonido puede ser de beneficio en mejorar el resultado perinatal y de largo plazo en niños de embarazos con esta condición. **Objetivo:** Evaluar los resultados a corto y largo plazo de las pacientes con rotura prematura de membranas muy precoz aleatorizados a amnioinfusión seriada o manejo expectante; recolectar datos para desarrollar un estudio clínico más grande y definitivo. **Diseño:** Estudio prospectivo, no ciego, aleatorizado y controlado, con randomización estratificada para los embarazos con rotura prematura de membranas entre las 16+0 y 19+6 semanas de gestación y 20+0 y 23+6 semanas de gestación, para reducir al mínimo el riesgo de desequilibrio en la distribución de las edades gestacionales entre ambos grupos. Se utilizó

el análisis por intención de tratar. Escenario: Se realizó en las unidades de Medicina Materno Fetal de cuatro hospitales en el Reino Unido (Liverpool Women's NHS Trust, St. Mary's Hospital Manchester, Birmingham Women's NHS Foundation Trust, Wirral University Hospitals Trust). Participantes: Mujeres embarazadas con rotura prematura pre-término de membranas confirmada entre las 16+0 y 24+6 semanas de gestación. Se excluyeron las mujeres con embarazo múltiple, anomalías fetales o indicación de interrupción inmediata del embarazo. **Intervención:** Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a amnioinfusión transabdominal semanal seriada si el bolsillo mayor de líquido amniótico era <2 cm o a manejo expectante hasta las 37 semanas de gestación. Resultados a medir: Se midieron resultado a corto plazo de las madres, embarazo y neonato, y resultados a largo plazo de los niños. La morbilidad respiratoria a largo plazo fue evaluado mediante cuestionarios validados a los 6, 12 y 18 meses de edad y las pruebas de función pulmonar alrededor de los 12 meses de edad. El neurodesarrollo fue evaluado mediante la Escala de Bayley de Desarrollo Infantil II a los dos años de edad corregida. **Resultados:** 58 embarazadas fue-

ron randomizadas. Dos recién nacidos fueron excluidos del análisis debido a la interrupción del embarazo por anomalía letal dejando 56 participantes (28 en la serie de amnioinfusión y 28 en manejo expectante), reclutados entre 2002 y 2009. No hubo diferencia significativa en la mortalidad perinatal (19/28 vs 19/28; RR 1,0, IC 95% 0,70-1,43), morbilidad materna o neonatal. La posibilidad total de sobrevivir sin patología respiratoria a largo plazo o con trastornos del neurodesarrollo fue 4/56 (7,1%); 4/28 (14,3%) en el grupo de amnioinfusión y 0/28 en el grupo de manejo expectante (RR 9,0; IC95% 0,51-159,7). **Conclusiones:** Este estudio piloto no encontró diferencias significativas en los resultados maternos, perinatales o del embarazo. El estudio no fue diseñado para mostrar una diferencia entre los grupos y el número de supervivientes fue demasiado pequeño para extraer conclusiones acerca de los resultados a largo plazo. Señaliza sin embargo, que se necesita un estudio más grande para evaluar la amnioinfusión en mejorar la salud de los sobrevivientes. El estudio piloto sugiere que con el financiamiento apropiado, este estudio es posible.

## ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

### A. Relevancia clínica de la investigación

La rotura prematura de pretérmino de membranas ovulares durante el embarazo (RPPM) corresponde a la causa identificable más frecuente de parto prematuro y es una gran causa de morbilidad y mortalidad perinatal. La disminución de líquido amniótico (oligohidroamnios) secundaria a RPPM es uno de los parámetros más importantes de mortalidad perinatal en RPPM precoz, ya que jugaría un rol crítico en la aparición de hipoplasia pulmonar con una incidencia de un 5% a 62%. El oligohidroamnios también está asociado a un alto riesgo de desarrollar infecciones intrauterinas (corioamnionitis), infección neonatal, compresión de cordón umbilical, alteraciones neurológicas, deformidad postural y parto prematuro. Los embarazos con RPPM y OHA (bolsillo de líquido amniótico menor a 2 cm) presentan alto riesgo de un pobre resultado perinatal y alteraciones neurológicas a largo plazo, mientras que los pacientes con presencia de un bolsillo mayor a 2 cm, luego de amnioinfusión o manejo expectante, tienen significativamente mejor resultado perinatal (73-92% de supervivencia) y tasas bajas de hipoplasia pulmonar (2). Considerando estos antecedentes parece importante reducir el número de complicaciones asociadas a la presencia de líquido amniótico disminuido en las pacientes con RPPM precoz. Existen estudios previos (ob-

servacionales) que sugieren que la amnioinfusión trans-abdominal puede mejorar significativamente el pronóstico perinatal en embarazos con RPPM precoz entre las 16 y 26 semanas de gestación. Un reciente meta-análisis realizado sugiere que la amnioinfusión seriada mejora el resultado perinatal en mujeres con RPPM precoz (3). Este meta-análisis incluye solo estudios observacionales y no estudios randomizados controlados. Solo existen 2 estudios randomizados controlados que reclutan pacientes con RPPM entre 24 y 34 semanas de gestación. No existe evidencia de estudios randomizados controlados que soporten el uso de amnioinfusión en pacientes con RPPM durante las semanas críticas del desarrollo que son entre las 16 y 24 semanas de gestación.

### B. El estudio (1)

**Diseño:** Estudio clínico randomizado, multicéntrico, controlado, no ciego, realizado en el periodo comprendido entre el 2002 y el 2009 en cuatro hospitales del Reino Unido. **Pacientes:** 56 pacientes con RPPM entre las semanas 16+0 y 24+0 de gestación y con bolsillo mayor de líquido amniótico menor a 2 cm. **Intervención:** En 28 pacientes se realizó amnioinfusión seriada semanal si el bolsillo mayor de líquido amniótico medido cada siete días era <2 cm hasta la semana 37. **Comparación:** En 28 pacientes se realizó un manejo expectante hasta las 37 semanas. **Resultado primario:** Mortalidad perinatal, morbilidad materna y neonatal precoz. **Resultado secundario:** Morbilidad respiratoria y neurodesarrollo a largo plazo. **Resultados:** No se demostraron diferencias en los resultados primarios del estudio. No fue posible demostrar diferencias estadísticamente significativas en los resultados secundarios producto del pequeño número de pacientes sobrevivientes a largo plazo.

### C. Análisis crítico

**Validez interna:** Estudio con descripción apropiada de los criterios de inclusión y exclusión, randomizado, con ocultamiento de la secuencia, similitud de pacientes en ambos grupos, con seguimiento completo y análisis por intención de tratar. El tamaño muestra fue calculado considerando un resultado compuesto (mortalidad y morbilidad respiratoria en los sobrevivientes), sin embargo, finalmente no se trató de completar ese tamaño muestral, y considerar el estudio solo como un piloto y reclutar pacientes hasta el término del financiamiento. La tasa de mortalidad perinatal fue mayor de lo esperado y la proporción de sobrevivientes sanos es mucho

menor de lo previsto, reduciendo críticamente el poder del estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los resultados entre los dos grupos; sin embargo, el número de pacientes fue demasiado pequeño para obtener conclusiones definitivas respecto del resultado primario. Este estudio no fue diseñado para mostrar diferencias significativas de los resultados secundarios (morbilidad respiratoria y alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo). Otro aspecto deficiente es la falta de ciego tanto de los clínicos como de los participantes; no está descrito en la publicación si los recolectores de datos o asignadores de resultados fueron ciegos a la intervención. *Validez externa:* El estudio podría ser aplicable a nuestra población, ya que las medidas y cuidados descritos para este tipo de pacientes es similar a la nuestra. La conducta de realizar amnioinfusión seriada es relativamente de bajo costo y cualquier unidad de Medicina Materno Fetal de nuestro país cuenta con el personal capacitado para la realización de esta intervención. *Conclusiones:* Estudio de buena calidad (randomizado), sin embargo, con importantes fuentes potenciales de sesgo: número de pacientes reducidos, sin respeto por el cálculo de tamaño muestral y la falta de ciego en todos

los niveles. Los resultados de esta investigación no resultan de utilidad para cambiar nuestra práctica clínica habitual y no deben ser considerados hasta nuevos estudios clínicos randomizados con un número mayor de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Roberts D, Vause S, Martin W, Green P, Walkinshaw S, Bricker L, Beardsmore C, Shaw N, McKay A, Skotny G, Williamson P, Alfirevic Z. Amnioinfusion in very early preterm premature rupture of membranes - pregnancy, neonatal and maternal outcomes in the AMIPROM randomised controlled pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013. doi: 10.1002/uog.13258. [Epub ahead of print]
2. Locatelli A, Ghidini A, Verderio M, Andreani M, Strobelt N, Pezzullo J, Vergani P. Predictors of perinatal survival in a cohort of pregnancies with severe oligohydramnios due to premature rupture of membranes at <26 weeks managed with serial amnioinfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128(1-2):97-102.
3. Porat S, Amsalem H, Shah PS, Murphy KE. Transabdominal amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes: asystematic review and metaanalysis of randomized and observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):393.e1-11.