

Editorial

Certificación y recertificación de especialistas en obstetricia y ginecología. Una mirada desde CONACEM*

La certificación y recertificación de especialistas médicos es tema de gran actualidad. En este campo, la Corporación Nacional Autónoma de Certificación de Especialidades Médicas (CONACEM) tiene un papel preponderante. Hasta 1984, en Chile solo existía el reconocimiento de especialista por las Universidades con programas de formación acreditados por la Asociación de Facultades de Medicina de Chile (ASOFAMECH). Luego esta responsabilidad quedó radicada en CONACEM, corporación de derecho privado, fundada en 1984 y constituida por representantes de la Academia de Medicina del Instituto de Chile, Asociación de Facultades de Medicina de Chile, Colegio Médico de Chile A.G. y las Sociedades Científicas, integrando el directorio de la Corporación en proporción de 4 delegados cada cual, salvo la Academia de Medicina que tiene uno. El Ministerio de Salud aporta un representante con derecho a voz y existe un Secretario. Junto al Directorio trabajan 54 Comités de Especialidades con 7 miembros cada uno, con dos representantes de ASOFAMECH, Colegio Médico de Chile A.G. y de la Sociedad Científica pertinente. El Presidente es nominado por el Directorio. A este total de 377 médicos se agregan los profesores examinadores, lo que significa que más de 500 médicos aportan su mejor saber, con mística encomiable, y sin remuneración alguna. Lo referente a CONACEM puede ser consultado en la página web (www.conacem.cl).

CONACEM posee características tales que han permitido su reconocimiento legal como única entidad certificadora de especialidades médicas a partir de Febrero de 2014. Ellas son: 1) Representatividad, ya que su constitución incorpora los estamentos más prestigiados de la Medicina chilena en: academia, ciencia, asistencia y aspectos gremiales. 2) Experiencia, probada en 30 años de trayectoria. 3) Reconocimiento, CONACEM ha certificado hasta Diciembre 2013 a 12.665 especialistas que voluntariamente lo han solicitado, lo que expresa el prestigio que goza ante los prestadores

de salud, individuales o institucionales. 4) Mística, el hecho que 500 médicos trabajen por CONACEM, sólo por la satisfacción moral de apoyar a la medicina chilena y a los pacientes, es un galardón difícil de emular. 5) Transparencia, los datos del proceso de certificación son obtenibles electrónicamente, y también comunicados a la Intendencia de Prestadores Médicos. 6) Independencia, desarrollando su labor ajena a consideraciones políticas, religiosas u otras.

CONACEM está centrada en la certificación de especialistas médicos y en la definición de especialidades médicas. No corresponde a ella la certificación de los programas de formación para especialistas, lo que es legalmente responsabilidad de agencias certificadoras, donde destaca la Agencia de Acreditación de Programas y Centros formadores de Especialistas (APICE).

¿Qué define a una especialidad y a un especialista médico?

Especialidad es un campo del saber médico que comprende armónicamente el conocimiento, las patologías y sus respectivos tratamientos. Especialista es aquel médico que domina el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de una disciplina reconocida como especialidad. En esta definición el vocablo "*domina*" marca el sentido de lo que es un especialista, concepto que repite el Decreto Afecto N°8 publicado el 01/07/2013 en su Artículo 1°b. La condición de especialista se abre también al campo de la investigación, docencia y divulgación científica.

¿Qué tipos de especialidades se reconocen?

Existen dos tipos de especialidades: a) Primarias, a cuya formación se puede acceder desde el inicio de la vida profesional, con el único requisito de ser médico cirujano. CONACEM certifica 26

* La información descrita corresponde a la vigente en la fecha de envío a la Revista (30 de Junio de 2014).

especialidades primarias, entre ellas Obstetricia y Ginecología. b) Derivadas que requieren de la certificación previa como especialista en la disciplina primaria de la cual se originan. CONACEM reconoce 31 especialidades derivadas, de las cuales dos tienen a Obstetricia y Ginecología como la especialidad primaria: Ginecología Oncológica y Medicina Materno Fetal.

El Decreto Afecto N°8, que entrará en vigencia el 01/01/2015, lista 52 especialidades médicas (Artículo 2), y aunque diferencia la existencia de especialidades primarias y derivadas (Artículo 1b) no las individualiza en su condición; además, encarga al MINSAL elaborar las normas técnicas operativas de cada especialidad (Artículo 2) y crea las normas para incorporar nuevas especialidades (Artículo 13). Una categoría especial es la Mención, que no constituye una especialidad, pero sí reconoce y avala la dedicación y capacitación en un área de una especialidad.

¿Cuáles son las vías para certificarse como especialista en CONACEM?

Existen 3 opciones: 1) Haber aprobado un Programa Universitario de formación acreditado por ASOFAMECH anteriormente, o APICE actualmente. 2) Por Formación en el extranjero. Esta vía requiere que el Comité de la especialidad correspondiente haga un análisis de homologación entre el programa cursado en el extranjero, y los aprobados y vigentes en Chile. Si hay concordancia el candidato deberá someterse a un examen teórico y, de ser este aprobado, a uno práctico. 3) Por Adiestramiento en Práctica. Como requisito general el postulante debe haber trabajado en la especialidad por mínimo 5 años, en jornada de al menos 22 horas semanales, y con ligazón legal en centros de complejidad acorde con la disciplina, los cuales deben contar al menos con dos especialistas certificados que avalen el aprendizaje del candidato. Cada especialidad tiene requisitos adicionales específicos. Los candidatos deben rendir ante CONACEM un examen teórico y, una vez aprobado éste, otro práctico.

Para definir o incorporar una especialidad o subespecialidad CONACEM lo hace a requerimiento de algunos de sus socios (Academia de Medicina de Chile, Sociedades Científicas, ASOFAMECH, Colegio Médico de Chile A.G.) o de los miembros del Directorio. Los requisitos básicos para iniciar ese estudio son: a) que exista legalmente una sociedad científica activa dedicada al área en análisis; b) que exista un programa universitario de formación acreditado en esa disciplina; c) que se cuente con una masa crítica mínima de 20 médi-

cos ejerciendo la especialidad; d) que la disciplina a reconocer sea concordante con la tradición y los valores de la medicina chilena.

¿Cuál es la situación legal del reconocimiento de especialistas?

Hasta 1984 el reconocimiento lo hacían las universidades con programas acreditados de formación. En 1984 CONACEM inicia la certificación de especialistas. En Febrero del 2004 se dictó la ley 19.937 de Autoridad Sanitaria que establece un sistema de certificación de especialistas y encomienda a los Ministerios de Salud y Educación confeccionar un reglamento para el hecho de determinar las entidades examinadoras y las condiciones para que ellas sean autorizadas. El 6 noviembre 2008 se dicta el Decreto Supremo N° 57 que responde a esa ordenanza y define 24 especialidades médicas y 18 subespecialidades, fija los requisitos y procedimientos, señala las modalidades para otorgar la certificación, y define la vigencia de la certificación por un período entre 5 y 10 años. Además, crea un registro público de prestadores individuales. En atención a que el proceso organizativo sufría retraso un nuevo Decreto Supremo, dictado el 2010, prorrogó hasta el año 2012 ciertos aspectos transitorios del Decreto Supremo N°57 y que tenían relación con las entidades certificadoras, las que podrían registrarse e iniciar sus actividades en ese tiempo de prórroga. Además, reconocía que las certificaciones vigentes a esa fecha (2008) serían válidas por un plazo de 7 años. En esta prórroga incluía las certificaciones como especialistas otorgadas por las universidades y por CONACEM, los reconocimientos de desempeño en práctica de la especialidad y los médicos listados en los convenios de especialidad con FONASA. Posteriormente, el 27/06/2013 la Contraloría General de la República tomó razón del Decreto N°8 sobre "*Reglamento de certificación de las especialidades de los prestadores individuales de salud y de las entidades que los otorgan*". Este reglamento señala un listado de 52 especialidades, define que corresponde al MINSAL dictar las normas técnicas operativas que permitan uniformar y homologar los mecanismos y procedimientos que deberán dar a conocer y exigir las entidades certificadoras autorizadas, describe el modo como el MINSAL verificará el cumplimiento de los requisitos para incorporar nuevas especialidades, y la validez temporal de las certificaciones (ver más adelante). Este reglamento entrará en vigencia el 01/01/2015, y a partir de su publicación en el Diario Oficial se deroga el decreto Supremo N°57 del 14/02/2007.

El 11/02/2014 el Ministerio de Salud reconoce legalmente a CONACEM como la única entidad certificadora de prestadores individuales de 24 especialidades médicas, las que serían ampliadas en un futuro cercano hasta llegar al total de ellas. Obstetricia y Ginecología integra ya el listado inicial.

¿Qué es certificar y recertificar?

Según la Real Academia de la Lengua Española certificar es asegurar, afirmar y dar por cierto algo, en este caso la calidad de especialista. También es hacer constar por escrito una realidad de hecho por quien tenga fe pública o atribución para ello. No se aparta de esta definición la que hace el Decreto Supremo N°57, que señala que es un *“proceso en virtud del cual se reconoce que un prestador individual domina un cuerpo de conocimientos y/o experiencias relevantes en un determinado ámbito del trabajo asistencial, para el otorgamiento del correspondiente certificado”*. Recertificar es refrendar la certificación de modo que las constataciones hechas inicialmente mantengan valor y actualidad.

La recertificación requiere de una certificación previa y por lo tanto aquellos médicos incluidos en categorías reconocidas por la ley (constancia de desempeño de la especialidad, convenio con FONASA), deben, como primera instancia, certificarse.

Esta definición de especialista, corre el riesgo potencial de ser banalizada. Minimizar o alivianar lo que es un verdadero especialista, muchas veces por la urgencia de la contingencia, implica un menoscabo a la medicina porque: a) Rompe con la fe pública en los organismos de la sociedad encargados de certificar que lo que se dice es verdadero. b) Soluciona parcialmente los problemas que se pretenden abordar. c) Disminuye la esperada eficacia y eficiencia del especialista. d) Aumenta los costos en tiempo y dinero. f) Genera inequidad para con los médicos que tienen la calidad de especialistas respecto de aquellos que no la cumplen.

La definición laxa de lo que es una especialidad o subespecialidad tiene el riesgo de la fragmentación exagerada del cuerpo de conocimientos de la especialidad. La mayor tendencia a que ello ocurra sucede cuando se desarrollan actividades médicas centradas en una tecnología de compleja operatividad.

¿Qué vigencia tienen las certificaciones?

Las universidades, cuando otorgaban el título de especialista, lo consideraron vitalicio. Para CONACEM las certificaciones previas a 2008 eran

también permanentes; después, en atención a la nueva legislación se extendieron por 10 años en primera instancia, para que las renovaciones lo fueran por 7 años. A partir de agosto de 2008 y hasta diciembre de 2013 CONACEM ha certificado 161 especialistas en Obstetricia y Ginecología, con vigencia de 10 años.

En el período comprendido entre la publicación en el Diario Oficial del Decreto Afecto N°8 y su entrada en vigencia (01/01/2015) las entidades certificadoras pueden constituirse, registrarse e iniciar sus procedimientos de certificación. Los artículos transitorios del Decreto Supremo N°57 anterior se mantienen. Así, se reconocerán como certificados los profesionales que entre el 01/01/2013 y 31/12/2014 se encuentren en alguna de las siguientes situaciones: a) Que obtengan el título de especialista por una universidad del estado o reconocida por este y cuya vigencia será de 10 años a contar de la obtención del título (Artículo Transitorio 1). b) Que hayan sido certificados por CONACEM y se encuentren desempeñando actividades propias de la especialidad a la fecha de la publicación de este Reglamento, la vigencia será de 7 años desde la obtención del título (Artículo Transitorio 2). c) Los que detenten constancia de desempeño en la especialidad en establecimientos del SNSS, de la Defensa Nacional, Carabineros de Chile o de su Dirección de Previsión o en el Servicio Médico Legal, por un período no menor a 5 años. La certificación será reconocida por 7 años desde el momento de su otorgamiento (Artículo Transitorio 3). Los reconocimientos de certificación de especialidades otorgados según el Decreto N°57 del 2007 del MINSAL, mantendrán su vigencia por el mismo plazo en que fueron otorgados. Los profesionales con certificación de especialidad por tener un título o grado Académico en esa especialidad, otorgado por una Universidad del Estado, o reconocido por este, la vigencia del reconocimiento expirará el 06/11/2018.

¿Qué razones avalan la recertificación?

Son variadas: a) Complejidad creciente de los conocimientos, tecnologías, destrezas, y fuentes de información, con emergencia de nuevos campos del saber y del actuar médico, que deben acotarse. b) Rápida obsolescencia del conocimiento médico y de sus paradigmas. c) Divulgación amplia e instantánea de los avances mundiales en medicina. d) Demanda de los usuarios por contar con medicina del más alto nivel y efectividad. e) Necesidad de asegurar la calidad de las prestaciones médicas por parte de las instituciones prestadoras de salud, y de los propios médicos. f) Creciente judicialización de las acciones

médicas que requiere clarificar responsabilidades y responder al concepto jurídico de "temeridad o no temeridad médica". g) Cumplir con la Ley N° 19.966 del Régimen General de Garantías en Salud, referentes al acceso, calidad y oportunidad de las acciones médicas.

¿Qué ha sucedido con la Obstetricia y Ginecología mirada desde CONACEM?

El proceso de certificación en Obstetricia y Ginecología se inició en 1984 y desde entonces un total de 1357 médicos han solicitado certificación de la especialidad, lográndola 1159 postulantes (85%). Inicialmente, se reconoció como especialistas a los

Profesores Universitarios de la disciplina (108 en total), modalidad que fue eliminada el 2004. El 91% de los médicos que la utilizó lo hizo antes de 2001. El universo restante de 1051 especialistas corresponde a Programas Universitarios acreditados (67%), Adiestramiento en Práctica (27%), y el restante 6% a formación en el extranjero. Sin embargo, en los últimos 4 años el uso de la vía de Adiestramiento en Práctica ha sido marcadamente decreciente, hasta llegar a constituir en los cuatro últimos años un 6% del total (Tabla I). El desglose quinquenal de las diferentes vías se presenta en esa Tabla. El primer quinquenio se aleja de la tónica general dado que corresponde al inicio del proceso de certificación y que incluye a los Profesores Universitarios.

Tabla I
NÚMERO, PROMEDIO ANUAL Y DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LAS CERTIFICACIONES DE ESPECIALISTAS EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, DISTRIBUIDOS POR QUINQUENIOS, SEGÚN LA VÍA USADA

Período		PU	AP	FE	Subtotal	Prof. Univ.	Total
1984-1988	n	153,0*	121,0	8,0	282,0	76	358
	\bar{x}	30,6	24,2	1,6			
	%	54,2	43,0	2,8			
1989-1993	n	59,0*	27,0	6,0	92,0	16	108
	\bar{x}	11,8	5,4	1,2			
	%	64,1	29,3	6,5			
1994-1998	n	48,0	43,0	12,0	103,0	11	114
	\bar{x}	9,6	8,6	2,4			
	%	46,6	41,7	11,7			
1999-2003	n	102,0	48,0	16,0	166,0	5	171
	\bar{x}	20,4	9,6	3,2			
	%	61,4	30,8	9,6			
2004-2008	n	205,0	37,0	10,0	252,0	-	252
	\bar{x}	41,0	7,4	2,0			
	%	81,3	14,7	4,0			
2009-2013	n	136,0	10,0	10,0	156,0	-	156
	\bar{x}	27,2	2,0	2,0			
	%	87,2	6,4	6,4			
Totales	n	703,0	286,0	62,0	1051	108	1159
	%	66,9	27,2	5,9	100		

PU: Programa universitario. AP: Adiestramiento en práctica. FE: Formación en el extranjero; Prof. Univ.: Profesor universitario. * Incluye 21 certificados Especialidad Básica Clínica.

A la fecha, están acreditados 9 programas de formación, de 3 años de duración. El cupo global de alumnos del conjunto es de 49 vacantes por año. Del total de 9 programas, 5 se desarrollan en Santiago, y el resto en provincias (Concepción, Temuco, Valdivia y Valparaíso). La distribución geográfica de los alumnos señala que 68% de ellos son de Santiago y el resto de provincias. A partir de 1991, el promedio quinquenal de postulaciones y certificaciones ha aumentado llegando a duplicarse.

La Tabla II muestra características demográficas de los postulantes a certificación en cuanto a su procedencia geográfica y género. El origen capitalino se inicia equilibrado en el pasado, pero cambia favo-

reciendo a la capital a partir de 1989 y se mantiene estable (3/1); puede aducirse, al menos como explicación parcial, que la oferta de programas formativos es algo mayor en Santiago que en provincias.

Una situación distinta sucede con el género de los médicos gineco-obstetras. Desde el inicio la proporción de doctoras era una por cada 10 varones. Como lo muestra la Tabla II esta proporción fue minimizándose hasta hoy ser casi igualitaria (1,6/1).

La Tabla III desglosa quinquenalmente el número de postulantes y de médicos que completaron exitosamente el proceso de certificación, lo que al inicio está distorsionado por la certificación de los Profesores Universitarios. El universo de médicos que no consiguió aprobar la certificación (13,0%) se explica por causas como no reunir los requisitos de postulación, o, de tenerlos, no aceptar dar examen o fracasar en éste. A partir del año 2002 se incorpora en Obstetricia y Ginecología el examen escrito, que a la fecha han rendido 104 postulantes, que con las repeticiones totalizan 123 exámenes. Este ha sido un gran paso en la certificación, cumpliendo un justo rol seleccionador de los candidatos capacitados con 73% de aprobación cumplidos doce años de vida del examen. Los candidatos fracasados en el examen tienen otras dos opciones, lo que explica la disparidad entre el número de certificaciones y de aprobaciones. El buen rendimiento del examen escrito, no es óbice para un porcentaje similar de reprobación en el examen práctico posterior, que alcanza en igual período de doce años a 25% (Tabla IV).

Tabla II
ORIGEN Y GÉNERO DE LOS MÉDICOS
CERTIFICADOS EN OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA, DISTRIBUIDOS
SEGÚN QUINQUENIOS

Período	Santiago / Provincias*	Hombre / Mujer
1984-1988	1,1 / 1	9,8 / 1
1989-1993	2,6 / 1	8,8 / 1
1994-1998	2,1 / 1	10,4 / 1
1999-2003	1,7 / 1	4,7 / 1
2004-2008	5,6 / 1	3,2 / 1
2009-2013	3,0 / 1	1,6 / 1

*Domicilio declarado al postular.

Tabla III
POSTULACIONES Y CERTIFICACIONES EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA EN EL PERÍODO
1984 - 2013

Período		Postulaciones	Certificados	Aprobación (%)
1984-1988	n	451	358	79
	\bar{x} / año	90,2	71,6	
1989-1993	n	101	108*	107
	\bar{x} / año	20,2	21,6	
1994-1998	n	140	114	81
	\bar{x} / año	28,0	22,8	
1999-2003	n	204	171	84
	\bar{x} / año	40,8	34,2	
2004-2008	n	292	252	86
	\bar{x} / año	58,4	50,4	
2009-2013	n	169	156	92
	\bar{x} / año	33,8	31,2	

*Algunas postulaciones pertenecen al quinquenio anterior.

Tabla IV
EXÁMENES ESCRITOS Y PRÁCTICOS DURANTE EL PERÍODO 2002 – 2013

Examen		Postulantes	Aprobados	Reprobados	Total exámenes
Escrito	n	104	90	33	123
	\bar{x}	7,5	2,8		
	%	73,2	26,8		
Práctico	n	131	111	34	139
	\bar{x}	9,3	2,8		
	%	79,9	24,5		

¿Cómo tiene pensado CONACEM el proceso de Recertificación?

La recertificación impone requisitos generales comunes a todas las especialidades que son: a) Estar certificado como especialista por CONACEM. b) Estar ejerciendo activamente la especialidad. c) Detentar una trayectoria profesional éticamente intachable. d) Completar 100 puntos (créditos), con posterioridad a la última certificación, según la escala confeccionada por CONACEM (Tablas V y VI). Este reglamento enfatiza la Educación Continua, al considerarla como único requisito obligatorio con al menos el 40% de los créditos, y de calidad demostrable, con actividades controladas en asistencia y evaluadas formalmente. Hay que presentar el Curriculum Vitae de los últimos 10 años y cancelar los aranceles correspondientes. Los candidatos que no alcancen puntaje o no deseen presentar la documentación requerida, tendrán derecho a solicitar la evaluación teórica y práctica correspondiente.

El proceso de recertificación está cercano y dada su complejidad y magnitud se requerirá de un esfuerzo mancomunado de todas las instancias de la Medicina Nacional para que lo apoyen y de CONACEM para que lo lleve a afecto.

Mirando la medicina chilena y sus potencialidades, el nivel de desarrollo nacional y los cambios sociológicos y legales ocurridos, el resolver el déficit de especialistas, con diferencias propias entre especialidades, depende en general de tres pilares intrínsecos y uno relacionado. Lo intrínseco dice referencia con: 1) El impulso para perfeccionar y expandir los programas universitarios de formación acreditados o en vías de hacerlo y aumentar sus cupos, lo que efectivamente ha sucedido y está en curso en los dos últimos años. 2) El apoyo sostenido de la autoridad sanitaria en cuanto a proveer plazas, remuneraciones, estímulos y equipamiento humano y tecnológico para fomentar la vía de certificación por adiestramiento en práctica y políticas de radicación en las zonas de destinación, lo que ha sido expresado como un objetivo cierto por la autoridad actual. 3) El desarrollo con carácter orgánico, sostenido, controlado, evaluado, y de calidad probada, de programas de educación médica continua, presencial o a distancia. La obsolescencia progresiva de la competencia profesional es un síndrome universal con muchas formas subclínicas que pasan desapercibidas, y que en general hay reticencia a reconocerlas. La Educación Continua es, hasta ahora, el único tratamiento conocido para la obsolescencia del saber y del actuar.

Tabla V
ORIGEN DE LOS CRÉDITOS NECESARIOS PARA LA RECERTIFICACIÓN EN CONACEM (MÍNIMO 100)

Actividades	Máximo (%)	Mínimo (%)
Asistenciales	50	-
Académicas	50	-
Educación continua	70	40
Otras	40	-

Tabla VI
REGLAMENTO DE RECERTIFICACIÓN. CRÉDITOS SEGÚN ACTIVIDADES

1. Actividades Asistenciales (máximo 50 puntos)

Trabajo con contrato o convenio en departamento o servicio asistencial clínico, público o privado	5 / año
Trabajo en consulta privada solamente (a evaluar por comité correspondiente)	3 / año

2. Actividades Académicas (máximo 50 puntos)

Docente Universitario	Profesor (cualquier categoría)	10 / año
	Instructor o Ayudante	5 / año
	Con asignación de docencia	2 / año
Publicaciones en revistas con comité editorial, nacionales o extranjeras	Autor principal o líder del grupo	10 c/u
	Coautor	5 c/u
Capítulos de libros	Autor	10 c/u
	Coautor	3 c/u
Director o Docente en curso de perfeccionamiento		5 por curso
Conferencista o Integrante de Mesa Redonda en Congreso		5 por congreso

3. Actividades de Perfeccionamiento o de Educación Continua (máximo 70 / mínimo 40 puntos)

Becas y cursos de perfeccionamiento		10 por mes (máximo 30)
Asistencia certificada a cursos y congresos de la especialidad, nacionales y extranjeros		3 c/u
Asistencia certificada a cursos de perfeccionamiento con más de 10 horas lectivas	Con evaluación	6 c/u
	Sin evaluación	3 c/u
Presentación trabajos de la especialidad a congresos nacionales o extranjeros	Autor principal o líder de grupo	3 c/u
	Coautor	2 c/u
Asistencia certificada a reuniones clínicas		3 por año (0,2 puntos por reunión)

4. Otras Actividades (máximo 40 puntos)

Jefatura de Servicio público por concurso o de Departamento universitario	10 por año
Miembro del directorio o de comité científico de la sociedad científica pertinente	5 por una vez
Miembro de comité editorial de publicación de la especialidad	5 por comité
Miembro de sociedad científica de la especialidad	5 por sociedad (máximo 10)
Otras (a evaluar)	10 máximo

El pilar restante, no ligado a las especialidades, pero con notable repercusión sobre ellas, es la calidad y cobertura de la medicina de atención primaria. Si ella es deficitaria, por número, eficiencia o ambas razones, la demanda de especialistas será enorme y la capacidad disponible de ellos sobrepasada. No puede haber desarrollo de especialidades sin el propio de la atención primaria.

¿Qué trae el futuro inmediato a nuestra medicina chilena?

Varios son los hechos que se vislumbran o ya están en escena demandando atención. Señalaré: 1) La creciente demanda de especialistas, ahora acentuada por los imperativos legales que requieren ese concurso. 2) Acortamiento de los programas de especialidades derivadas, con nuevas vías de ingreso a ellas. 3) Fortalecimiento de la vía de adiestramiento en práctica. El centro de gravedad de esta vía debería pasar desde el notable esfuerzo individual de cada candidato, a una condición de mayor ayuda y respaldo del sistema con organización nacional. 4) Trabajo cooperativo entre universidades para el desarrollo de programas complejos. 5) Crecientes solicitudes de certificación por médicos, chilenos o no, formados en el extranjero. 6) Aparición de nuevas especialidades o subespecialidades,

Cualquier solución al acuciante problema de la carencia de especialistas requiere del concurso de todos los actores de la medicina chilena. Relegar esta responsabilidad sólo a la autoridad sanitaria ha probado conseguir soluciones tardías y parciales e insatisfacciones crecientes.

Además del fortalecimiento de la atención primaria, una propuesta de solución al déficit de especialistas requiere: a) Llevar al máximo el número de

programas universitarios acreditados, y sus cupos, manteniendo la calidad. Aunque lo anterior abre una solución sólo a mediano plazo, no hay razón para no empezar. Esta generación de especialistas debe constituir el factor multiplicador cuando asentados a lo largo del país, idealmente en parejas, con destinación geográfica conocida desde el inicio de su formación, puedan sustentar la formación por adiestramiento en práctica de otros médicos en sus lugares de destino. b) La autoridad sanitaria debería estimular estas destinaciones con plazas de trabajo, facilidades de asentamiento, dotación de personal de apoyo, equipamiento tecnológico y remuneraciones atractivas. Se iniciaría un círculo virtuoso interesando a profesionales a usar la vía de formación en práctica y rompería la limitante actual para que esos interesados no tengan que interrumpir por dos o tres años su vida familiar e intereses personales para radicarse lejos de su residencia en centros universitarios de formación; realista es que esa formación se haga trabajando en su ciudad de residencia, bajo la supervisión de dos especialistas acreditados y programas predeterminados.

Los candidatos para la vía de adiestramiento en práctica requieren el soporte de una educación continua eficaz. En este campo las Facultades de Medicina, el Colegio Médico de Chile A.G. y las Sociedades Científicas pueden contribuir substantivamente. En suma, una solución integral para la carencia de especialistas requiere el concurso de todas las potencialidades de la medicina chilena. Ellas existen y necesitan ser coordinadas y orientadas. No hacerlo merece más que una simple explicación.

Dr. José M. López Moreno.
Presidente CONACEM.

Trabajos Originales

Curvas normales de índices de pulsatilidad y tiempo medio de desaceleración de arteria umbilical fetal en población chilena

Juan Carlos Bustos V.¹, Vivian González C.¹

¹ Unidad de Perinatología, Servicio y Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile.

RESUMEN

Objetivo: Describir la curva normal de Índices de pulsatilidad (IP) y Tiempo medio de desaceleración ($t/2$) en arteria umbilical fetal en población chilena. **Método:** Estudio transversal que incluyó: embarazo único, edad gestacional segura, una sola medición por feto, crecimiento fetal normal, embarazo normal o ausencia de patología, parto ≥ 37 semanas. Entre las 11 y 41 semanas se realizó flujometría Doppler en arteria umbilical y se midió el IP y $t/2$. **Resultados:** Se estudiaron 877 fetos y se obtuvieron curvas de tipo polinomial para el IP ($y = 0,0013 x^2 - 0,105x + 2,936$; $r^2 = 0,7425$), se presentan los percentiles 5, 50, 90 y 95. Para $t/2$ se obtuvo una curva de tipo lineal ($y = 6,4243x + 14,448$; $r^2 = 0,7749$), y se presentan percentiles 5, 10, 50 y 95. En los exámenes bajo 20 semanas se observó que el 100% de los fetos de 11 semanas tenían flujo umbilical ausente en diástole, proporción que disminuye hasta llegar a 0% a las 15 semanas. **Conclusión:** Presentamos un estudio transversal que muestra curvas de IP y $t/2$ de desaceleración para población Chilena. Al analizar las curvas de IP se observa una importante diferencia con las curvas de Arduini con valores entre 18 y 22% más bajos, observación que coincide con otras tablas recientes y sugiere que se deben usar estos nuevos valores para evitar subdiagnóstico de insuficiencia placentaria.

PALABRAS CLAVE: *Doppler umbilical, índice de pulsatilidad, tiempo medio de desaceleración*

SUMMARY

Objective: To describe a normal curve of pulsatility index (PI) and half peak systolic velocity deceleration time ($t/2$) of fetal umbilical artery in Chilean population. **Method:** Cross-sectional study including low-risk singleton pregnancy with childbirth at least 37 weeks. Doppler velocimetry was performed in umbilical artery between 11 and 41 weeks. IP and $t/2$ was measured. **Results:** 877 fetuses were studied; polynomial curves for IP were obtained ($y = 0.0013 x^2 - 0.105 x + 2.936$, $r^2 = 0.7425$) are presented percentiles 5, 50, 90 and 95. For $t/2$, a linear curve was obtained ($y = 6.4243 x + 14.448$; $r^2 = 0.7749$), and are presented percentiles 5, 10, 50 and 95. On examinations less than 20 weeks is observed that 100% by 11 weeks fetuses had absent umbilical diastolic flow, this proportion decreases to 0% at 15 weeks. **Conclusion:** We present a cross-sectional study showing curves of pulsatility index and half peak systolic deceleration time for Chilean population, analyzing IP curves observed an important difference with Arduini curves with values between

18 and 22% lower, observation coincides with other recent tables and suggests that they should use these new values to avoid under diagnosis of placental insufficiency.

KEY WORDS: *Umbilical Doppler, pulsatility index, half peak systolic velocity deceleration time*

INTRODUCCIÓN

El estudio de la flujometría doppler ha sido considerado un avance muy importante en el manejo de los fetos de alto riesgo (1-7), especialmente en los casos de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), en los cuales el doppler de la arteria umbilical es una medida indirecta de la impedancia o resistencia placentaria (8-15).

La flujometría de la arteria umbilical se midió por primera vez con doppler con los estudios de Mac Callum y Fitzgerald (16,17) en 1977 y 1978, posteriormente se desarrollaron los índices sístole / diástole (S/D), de resistencia (IR) e índice de pulsatilidad (IP), cuyos primeras tablas se publicaron hace más de 25 años en los trabajos pioneros de Thompson y Trudinger (18); luego Harrington (19) y Arduini (20) publicaron nomogramas con un gran número de casos que son consideradas como estándar en la mayoría de los textos y centros, incluyendo las Guías Perinatales en Chile (21). Hay escasas publicaciones para reevaluar el nomograma de la arteria umbilical en la última década, también son escasas las tablas en otros países fuera de los países desarrollados, con excepción de Tailandia (22-23) y tres estudios en México y Brasil (24-26). Nuestro grupo describió un nuevo instrumento de medición de la resistencia en arteria umbilical, denominado tiempo medio de desaceleración ($t/2$) aplicado inicialmente para los fetos con bradicardia, y de probable utilidad en casos de restricción de crecimiento intrauterino (27). Nos llamó la atención el escaso número de doppler alterados, aún en casos de fetos con restricción de crecimiento severo, lo que nos motivó a estudiar si las tablas de Arduini se ajustan a la normalidad de nuestras pacientes.

El objetivo de esta investigación es describir una curva normal de IP de AU entre las 11 y 41 semanas y compararla con las tablas clásicas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de corte transversal, se eligieron pacientes embarazadas con embarazos

fisiológicos entre 11 y 41 semanas. A todas las pacientes se les realizó un examen ultrasonográfico con biometría, estimación de peso fetal, estudio anatómico y medición de velocimetría doppler en arteria umbilical, con equipo doppler color de alta resolución (Sonoace 8000 ex, Sonoace 8800 MT, Madison, Seoul, Korea; Philips HD9, Holanda), todas las pacientes dieron su consentimiento verbal.

La velocimetría Doppler se obtuvo por vía vaginal bajo 14 semanas y vía abdominal sobre esta edad gestacional, se mide en asa libre de cordón, en apnea fetal, sin movimientos fetales, con un ángulo de insonación menor a 45 grados, con un mínimo de tres ondas similares. Se eligió la onda con mayor velocidad y menos ruido, se midió índice de pulsatilidad (IP) y tiempo medio de desaceleración ($t/2$), si el resultado estaba alterado según tabla de Arduini (20) se informaba al médico tratante.

Los criterios de inclusión fueron: (1) embarazo único; (2) edad gestacional segura con ultrasonido de primer trimestre; (3) una sola medición por feto; (4) peso fetal estimado y/o peso de nacimiento entre los percentiles 10 y 90; (5) embarazo normal o ausencia de patología que comprometa el crecimiento fetal al momento del examen; (6) parto ≥ 37 semanas. Se excluyeron específicamente los embarazos con malformaciones, oligohidramnios, parto prematuro, restricción de crecimiento intrauterino, hipertensión y diabetes.

Parte de este grupo de pacientes se utilizó para otro estudio citado previamente en que se estudió el nomograma normal de tiempo medio de desaceleración entre las 17 y 41 semanas.

RESULTADOS

Se estudiaron 877 fetos, que cumplían con todos los criterios de inclusión, se obtuvieron los datos completos del parto en el 56% de las pacientes. En la Figura 1 se muestra el nomograma de distribución del IP según edad gestacional, la distribución alcanza la mejor correlación con una curva polinomial ($y = 0,0013 x^2 - 0,105x + 2,936$; $r^2 = 0,7425$), se calcularon los percentiles 5, 50, 90 y 95 (Tabla I).

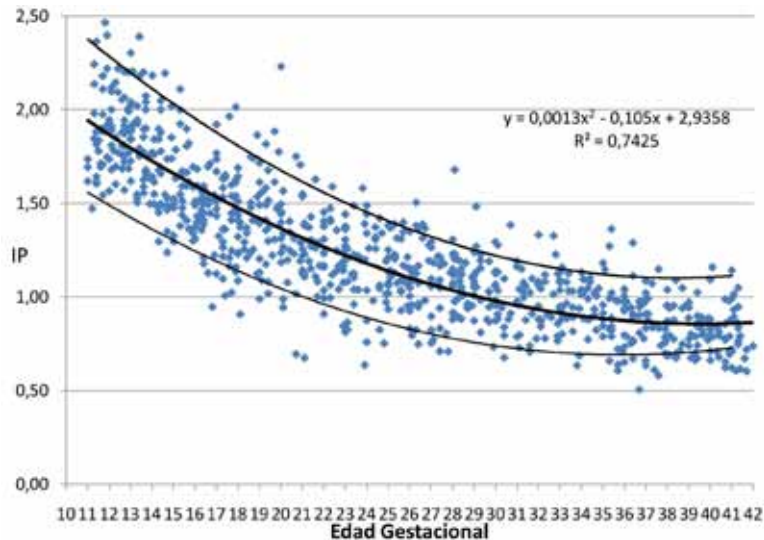


Figura 1. Índice de pulsatilidad de arteria umbilical en 877 fetos: las líneas muestran los percentiles 5, 50 y 95.

Tabla I
ÍNDICES DE PULSATILIDAD (IP) DE ARTERIA
UMBILICAL EN 877 FETOS

EG	n	p 5	p 50	p 90	p 95
11	33	1,56	1,87	2,22	2,38
12	45	1,49	1,80	2,14	2,28
13	42	1,42	1,74	2,06	2,20
14	33	1,36	1,67	1,99	2,11
15	31	1,30	1,61	1,92	2,03
16	34	1,24	1,56	1,85	1,95
17	38	1,19	1,50	1,78	1,88
18	32	1,14	1,45	1,72	1,81
19	27	1,09	1,39	1,66	1,74
20	27	1,04	1,35	1,60	1,68
21	28	1,00	1,30	1,55	1,61
22	30	0,96	1,25	1,50	1,56
23	28	0,92	1,21	1,45	1,50
24	21	0,89	1,17	1,40	1,45
25	34	0,86	1,14	1,36	1,41
26	26	0,83	1,10	1,32	1,36
27	25	0,80	1,07	1,28	1,32
28	33	0,78	1,04	1,25	1,28
29	25	0,76	1,01	1,22	1,25
30	23	0,74	0,99	1,19	1,22
31	23	0,72	0,97	1,16	1,19
32	22	0,71	0,95	1,14	1,17
33	23	0,70	0,93	1,12	1,15
34	21	0,70	0,91	1,10	1,13
35	23	0,69	0,90	1,08	1,12
36	29	0,69	0,89	1,07	1,11
37	21	0,69	0,88	1,06	1,10
38	23	0,70	0,88	1,05	1,10
39	26	0,70	0,87	1,05	1,10
40	28	0,71	0,87	1,05	1,11
41	23	0,73	0,87	1,05	1,11

EG: edad gestacional (semanas).

En la Figura 2 se muestra el nomograma de distribución del t/2 según edad gestacional, la distribución alcanzó la mejor correlación con una curva lineal ($y = 6,4243x + 14,448$; $r^2 = 0,7749$), se calcularon los percentiles 5, 10, 50 y 95 (Tabla II).

En los embarazos menores a 20 semanas se analizó la proporción de fetos con flujo ausente en diástole. Se encontró un 100% a las 11 semanas que disminuye a 64%, 41%, 9% a las 12, 13 y 14 semanas respectivamente, no hubo casos desde las 15 semanas en adelante (Figura 3).

En la Figura 4 se compara el percentil 95 de diversas series desde 1990 hasta la actual, comparado con las tablas de Arduini (20); se eligió este percentil porque es el valor que la mayoría de los estudios recomienda como punto de corte para predecir compromiso fetal.

DISCUSIÓN

El Doppler de la arteria umbilical es una medida de la resistencia placentaria. Múltiples estudios han demostrado que los índices de resistencia disminuyen con la edad gestacional (19-23), sin embargo los nomogramas que fueron publicados a fines de los años ochenta, son aún de amplio uso en todo el mundo y recomendados en los principales textos de Ultrasonografía (21,28).

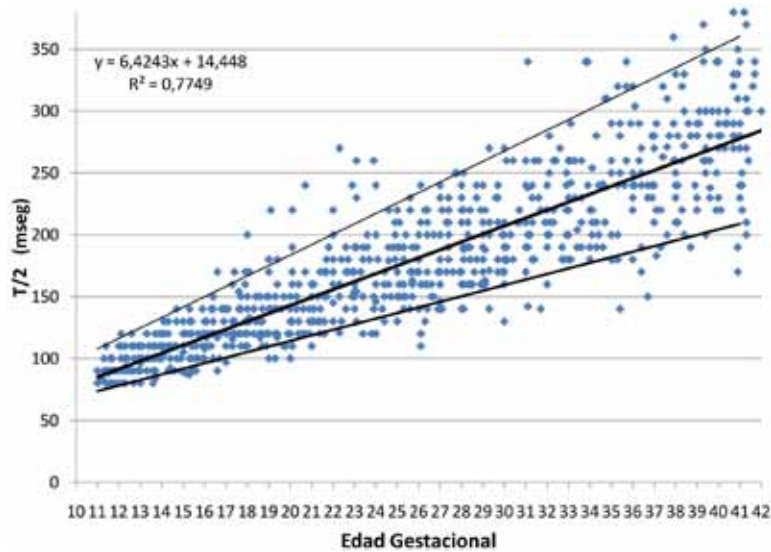


Figura 2. Tiempo medio de desaceleración en 877 fetos: las líneas muestran los percentiles 5, 50 y 95.

Tabla II
TIEMPO MEDIO EN MILISEGUNDOS DE
DESACELERACIÓN EN 877 FETOS

EG	n	p 5	p 10	p 50	p 95
11	33	74	76	84	108
12	45	78	80	90	116
13	42	83	85	97	125
14	33	87	90	104	133
15	31	92	95	110	141
16	34	96	100	117	150
17	38	101	105	123	158
18	32	105	109	130	167
19	27	110	114	137	175
20	27	114	119	143	184
21	28	119	124	150	192
22	30	123	129	156	200
23	28	128	133	163	209
24	21	132	138	170	217
25	34	137	143	176	226
26	26	141	148	183	234
27	25	146	153	189	243
28	33	150	158	196	251
29	25	155	162	202	259
30	23	159	167	209	268
31	23	164	172	216	276
32	22	168	177	222	285
33	23	173	182	229	293
34	21	177	186	235	302
35	23	182	191	242	310
36	29	186	196	249	318
37	21	191	201	255	327
38	23	195	206	262	335
39	26	200	211	268	344
40	28	204	215	275	352
41	23	209	220	282	360

EG: edad gestacional (semanas).

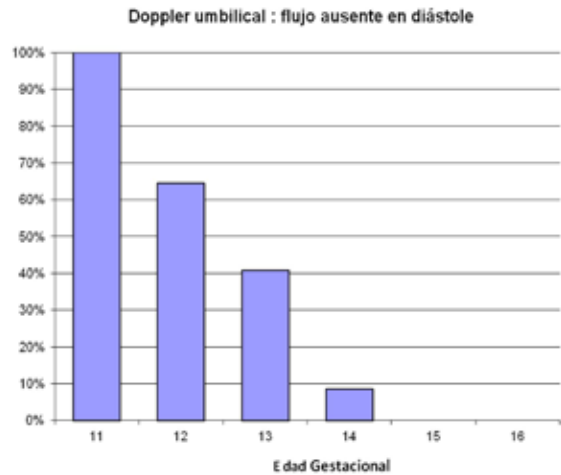


Figura 3. Porcentaje de flujo ausente en diástole en arteria umbilical.

Se han descrito diversos índices para el estudio de la flujometría doppler (18), la opinión actual es que en arteria umbilical el IP es mejor por varias razones (28): los índices S/D e IR no se pueden usar con los flujos ausente o reverso en diástole, los índices S/D e IR son similares en información del doppler espectral, ya que solo utilizan los valores extremos en sístole y diástole, incluso son transformables entre sí mediante la sencilla formula $IR = 1 - (1 / [\text{índice s/d}])$. El IP entrega más información de la onda doppler ya que incluye el valor medio de la onda.

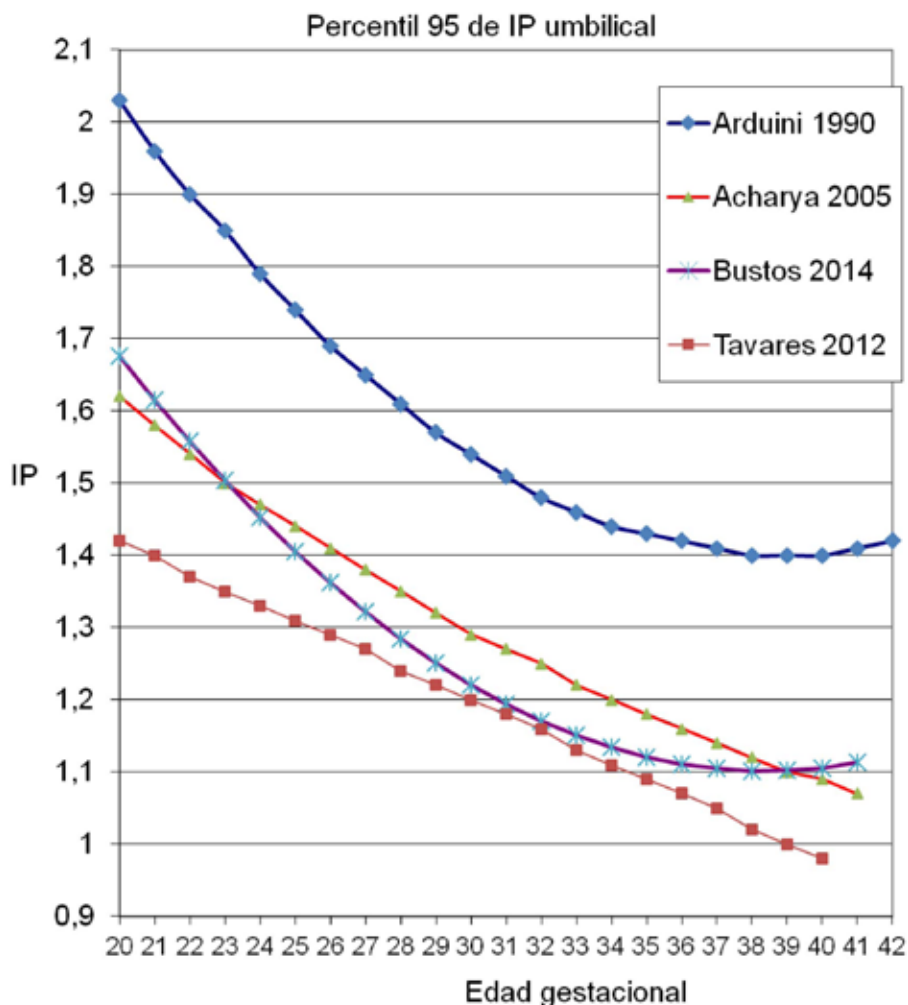


Figura 4. Comparación de percentiles 95 para diversas curvas de índice de pulsatilidad en arteria umbilical.

Recientemente nuestro grupo ha descrito un nuevo instrumento (27): el tiempo medio de desaceleración, que es realmente un índice de conductancia placentaria (inverso de la resistencia), demuestra una notable progresión lineal con el tiempo de embarazo y estudia los valores de la porción media de la onda, y que parecen alterarse precozmente en la RCIU y puede ser de especial utilidad en casos de flujo ausente o reverso, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal y gemelares. La mayoría de las curvas comparten la forma general con una disminución continua del índice de pulsatilidad con la edad gestacional y un leve aplanamiento de la curva en las últimas semanas de gestación (Figura 4).

Este estudio es la primera tabla descrita en Chile y una de las pocas en América Latina. En la bibliografía se ha publicado la tabla de Medina en 2006 realizada en España y México (25); otro estudio de Parra y cols (29) publica tablas pero con pacientes de Gran Bretaña. Un estudio reciente de Tavares en Brasil en 2012 (26) es longitudinal y con buena casuística y metodología, sin embargo, mide el cordón cerca de la placenta y del abdomen fetal, a diferencia del resto de los estudios que mide en asa libre.

Las curvas de IP de Arduini (20) y Harrington (19) construidos en la década de los 90, muestran valores claramente más elevados que los de Acharya (30), Tavares (26) y los nuestros construi-

dos en esta década. La diferencia de los valores con la tabla de Arduini de 1990 es significativa; cuando comparamos el percentil 95 nuestros fetos muestran valores de IP entre 0,3-0,35 puntos (18-22%) menores a los de Arduini; solo dos valores de los 592 (0,34%) fetos sobre 20 semanas de nuestro grupo están sobre el p95 de Arduini. Esta diferencia también fue notada por Medina (25), quien especula que puede ser debida a la mejoría tecnológica y de técnica de medición por ej. la mejor captación de las ondas doppler de baja velocidad y el aumento en la frecuencia de repetición de pulsos, también se puede argüir diferencias de población o metodológicas.

Nuestra tabla demuestra valores muy similares a los de Acharya (30), este es un estudio mixto transversal y longitudinal con 513 observaciones de 130 pacientes realizada en pacientes noruegas en 2004. El autor no excluye aquellos casos de embarazadas que luego del examen hacen alguna patología del embarazo con el fin de evitar una curva de "supernormales". El estudio de Tavares (26) en Brasil es longitudinal, entre quienes se excluyeron las pacientes que desarrollaron patologías después de su inclusión, además que no excluía a fetos grandes para la edad gestacional, por lo cual podría calificar como una curva de "supernormales" y explicar que sus valores sean inferiores a los de Acharya y los nuestros.

Una consecuencia importante de la diferencia de valores con la tabla de Arduini (20) que es ampliamente utilizada en el mundo y específicamente recomendada en Chile por la Guía Perinatal, es que esta tabla pudiera subdiagnosticar casos de compromiso fetal inicial, dicho de otra manera cierto porcentaje de fetos serían normales para Arduini pero alterados según la nueva tabla, en el gráfico estos valores estarían en el "callejón" entre ambos percentiles 95 (Figura 4).

Un aporte original de nuestro estudio es que publicamos valores desde las 11 semanas y permite evaluar resistencia placentaria desde antes de las 20 semanas de la tabla de Arduini; la utilidad de estos valores precoces debe ser establecida: hay algunas observaciones que la resistencia placentaria puede estar alterada precozmente en fetos con aneuploidias (a partir del segundo trimestre) y en casos de restricción de crecimiento severo (a partir de las 18-20 semanas) (31,32). Es notable que a las 11 semanas de gestación todos los fetos tengan flujo ausente en diástole, luego la resistencia placentaria cae rápidamente y nuestro estudio demuestra que desde las 15 semanas la ausencia de flujo en diástole es patológica.

CONCLUSIÓN

Presentamos un estudio transversal que muestra curvas de índice de pulsatilidad y tiempo medio de desaceleración para población chilena. Al analizar las curvas de IP se observa una importante diferencia con las curvas de Arduini con valores entre 18 y 22% más bajos, lo que sugiere que se deben usar estos valores para evitar subdiagnóstico de insuficiencia placentaria.

REFERENCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin no. 134: Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):1122-33.
2. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(4):288-300.
3. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4):318.e1-6.
4. Caughey AB. How best to diagnose and treat the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):397-9.
5. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicenter PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14(1):63.
6. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):253-61.
7. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99(3):490-6.
8. Rasmussen S, Irgens LM. History of fetal growth restriction is more strongly associated with severe rather than milder pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 2008;51(4):1231-8.
9. Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension* 2013;62(4):666-73.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31.
11. Long PA, Abell DA, Beischer NA. Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87(1):13-8.
12. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in

- Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(4):400-8.
13. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(5):1379-87.
 14. Scifres CM, Stamilio D, Macones GA, Odibo AO. Predicting perinatal mortality in preterm intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2009; 26(10):723-8.
 15. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(5):407-13.
 16. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J* 1977;2(6100):1450-1.
 17. McCallum WD, Williams CS, Napel S, Dígale RE: Fetal Blood velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:425-7.
 18. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(6):581-8.
 19. Harrington K, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby. I. Cross-sectional analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6(1):19-28.
 20. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990;18(3):165-72.
 21. González R, Nien JK, Carstens M, Medina L. Vigilancia antenatal. En: *Guía Perinatal*. 1ª Edición. CEDIP. Santiago de Chile. Ministerio de Salud. 2003. pp 55-70.
 22. Sunsaneevithayakul P, Siwadune T, Boriboonthirun-sarn D, et als. Reference centile charts for fetal umbilical arteries doppler velocimetry waveform of Thai fetuses. *Thai J Obstet Gynaecol* 2000;12:201-11.
 23. Sutantawiboon A, Chawanpaiboon S. Doppler study of umbilical artery in Thai fetus. *J Med Assoc Thai* 2011;94(11):1283-7.
 24. Rodríguez Ballesteros R, López Sánchez ME, Chapa Fernández JG, Galván González JL, Olivares Morales AS. Normal distribution curve for umbilical arterial flow velocimetry (S/D relation) measured by Doppler ultrasonography. *Ginecol Obstet Mex* 1993;61:171-5.
 25. Medina N, Figueroa H, Guzmán M., Hernández E. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterina y umbilical durante el embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:509-15.
 26. Tavares NM, Ferreira SG, Bennini JR, Marussi EF, Barini R, Peralta CF. Longitudinal reference intervals of maternal-fetal Doppler parameters. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013;35(1):33-8.
 27. Bustos JC, Paublo M, Ramírez P, Sepúlveda W. Umbilical artery half peak systolic velocity deceleration time throughout pregnancy and its role in fetuses with bradycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(7):952-7.
 28. Figueras F, Meler E, Gómez O. Vasos e índices de la exploración básica. En: *Doppler en medicina fetal*. Gratacós E. (Ed) 1ª edición. Madrid. Ed Médica Panamericana. 2010. pp 35-48.
 29. Parra-Cordero M, Lees C, Missfelder-Lobos H, Seed P, Harris C. Fetal arterial and venous Doppler pulsatility index and time averaged velocity ranges. *Prenat Diagn* 2007;27:1251-7.
 30. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen G, Maltau J, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am Journal Obstet Gynecol* 2005;192(3):937-44.
 31. Bustos JC, González V, Sepúlveda W. Umbilical artery half peak systolic velocity deceleration time in fetal growth restriction and perinatal death. Presentado como poster en 12th World Congress in Fetal Medicine, Junio 2013. Marbella. España.
 32. Bustos JC, González V, Sepúlveda W, Bustos-Orellana JC. Umbilical artery pulsatility index and half peak systolic velocity deceleration time in Down syndrome. Presentado como poster en 12th World Congress in Fetal Medicine, Junio 2013. Marbella. España.
-

Trabajos Originales

Pronóstico reproductivo posterior a un embarazo ectópico según modalidad de tratamiento

María Carolina Silva G.¹, Joaquín Errázuriz V.¹, María José Urzúa V.¹, Francisco Sumar U.^a, Fernando Troncoso R.¹, Carlos Rondini F-D.¹, Alvaro Insunza F.¹

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

^a Interno, Escuela de Medicina, Clínica Alemana- Universidad del Desarrollo. Santiago de Chile.

RESUMEN

Introducción: Entre un 20 - 60% de las pacientes que presentan un embarazo ectópico (EE) desarrollarán infertilidad en el futuro. *Objetivo:* Comparar las tasas de fertilidad posterior a un EE según tipo de tratamiento: médico con Metotrexato o quirúrgico, en un grupo de pacientes sin acceso a técnicas de fertilización asistida. *Métodos:* Presentamos un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de EE tratadas en el Servicio de Ginecología del Hospital Padre Hurtado, entre enero de 2002 y diciembre de 2007. Se excluyeron pacientes con EE cervical o cornual, las de manejo expectante, y pacientes esterilizadas. El seguimiento mínimo fue de 4 años posterior al EE. *Resultados:* Se diagnosticaron 288 EE. Se excluyeron del estudio 69 pacientes. De los 219 casos restantes, se obtuvo seguimiento completo en 193 casos (88,1%). De los 193 casos analizados, 128 fueron pacientes sometidas a resolución quirúrgica, consistente en una salpingectomía de la tuba comprometida y 65 pacientes se trataron con Metotrexato. En 18 de éstas últimas, fracasó el tratamiento médico, requiriendo de una salpingectomía diferida. Excluyendo a estas 18 pacientes, la tasa de embarazo para el grupo de resolución quirúrgica fue de 83,6% (107 de 128 pacientes) y para el grupo de manejo médico con Metotrexato fue de 80,9% (38 de 47 pacientes), sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,67$). *Conclusión:* En este estudio, las tasas de embarazo para ambos grupos de manejo fueron similares, siendo mayores que las reportadas por la literatura.

PALABRAS CLAVE: Embarazo ectópico, pronóstico reproductivo, metotrexato

SUMMARY

Introduction: It is estimated that 20-60% of patients with ectopic pregnancy, will develop infertility on the future, but knowledge about this matter is scarce. *Aims:* To compare fertility rates after ectopic pregnancy, among medical treatment with methotrexate and surgery, in patients without opportunity for assisted reproductive techniques. *Methods:* Retrospective cohort study of patients diagnosed with ectopic pregnancy, treated in Hospital Padre Hurtado's gynecology service, Santiago - Chile, between January 2002 and December 2007. Patients with cervical or cornual ectopic pregnancy, expectant management, or patients, who didn't want future pregnancies, were excluded from the analysis. Follow up was for at least 4 years. *Results:* 288 ectopic pregnancies were diagnosed; 69 patients were excluded. From the 219 participants, 193 cases (88.1%) with complete follow, were included for analysis. Surgical management, which consisted of salpingectomy of the compromised tube, was done on 128 patients. Medical management was done on 65

patients, but 18 patients required differed salpingectomy for treatment failure. Excluding those 18 patients, the pregnancy rates for the surgical management group was of 83.6% (107/128) and 80.9% (38/47) for the medical management group, not statistically significant ($p=0.67$). *Conclusion:* There are similar pregnancy rates for surgical and medical management for patients with ectopic pregnancy history; although these were higher than those reported in literature.

KEY WORDS: *Ectopic pregnancy, reproductive prognosis, methotrexate*

INTRODUCCIÓN

El embarazo ectópico (EE) se produce cuando el blastocisto se implanta en un sitio distinto al endometrio de la cavidad uterina. El sitio más frecuente de implantación es en las tubas uterinas, lo que ocurre en el 98% de los casos (1). A pesar de que en los últimos 20 años se han logrado grandes avances en los métodos diagnósticos y terapéuticos, el EE sigue siendo un problema de mortalidad materna, representando el 10% de ésta (2).

La incidencia, por otra parte, ha ido en aumento desde mediados del siglo XX, alcanzando a principios de los años 90 una cifra aproximada de 20 por 1000 embarazos (3). Este incremento se ha asociado al aumento de la incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica entre los factores de mayor riesgo (4). Estudios nacionales reportan factores de riesgo similares a los de la población extranjera, entre ellos: consumo de alcohol, antecedente de cirugía ginecológica y abdominal previa, antecedente de infertilidad, haber tenido más de 2 parejas sexuales y uso de dispositivo intrauterino al momento de la concepción (5).

El cuadro clínico del EE suele manifestarse entre las 6 y 8 semanas después de la fecha de la última menstruación, y se caracteriza típicamente por la presencia de dolor en hipogastrio (99%), amenorrea (74%) y genitorragia (56%), independiente de si el EE está roto o no (6), siendo la tasa de ésta complicación de un 18% (7).

La disponibilidad de métodos de alta sensibilidad de detección de gonadotropinas y el uso de ultrasonografía transvaginal de alta resolución han permitido realizar el diagnóstico más temprano del EE, posibilitando el uso de tratamientos menos agresivos como el uso de Metotrexato parenteral, con la intención de evitar el tratamiento quirúrgico, preservando la trompa comprometida, y eventualmente mejorando las expectativas de fertilidad futura (8).

No obstante lo anterior, se estima que la infertilidad posterior a un EE podría alcanzar cifras de un 20 a un 60% (9). Es así como la fertilidad de las

pacientes posterior al EE, representa aún una interrogante, con escasos estudios de cohorte retrospectivos disponibles a la fecha que reportan tasas de embarazo en rango variable y una alta tasa de pérdida de seguimiento. Un estudio observacional de cohorte, de la población local, permitiría orientar esta interrogante. Debemos destacar que nuestra población tiene escasa o nula posibilidad de optar a técnicas de reproducción asistida, por lo cual ofrece la posibilidad de estudiar la tasa de embarazo espontáneo posterior al EE.

El objetivo primario de este estudio es comparar las tasas de fertilidad posterior a un EE según tipo de tratamiento, médico con Metotrexato o quirúrgico, en pacientes sin acceso a técnicas de fertilización asistida.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de las pacientes con diagnóstico de EE tratadas en la Unidad de Gestión Clínica de Mujer y el Recién Nacido del Hospital Padre Hurtado, entre los meses de enero del año 2002 y diciembre del año 2007. Los criterios de exclusión fueron aquellas pacientes con EE cervical, cornual, las de manejo expectante, así como también aquellas sin deseo de paridad futura. Los criterios de selección de tratamiento se basaron en las Guías Clínicas del Servicio de Ginecología del Hospital Padre Hurtado. El manejo médico con Metotrexato fue de elección para aquellas pacientes que se encontraban hemodinámicamente estables, sin abdomen agudo ni sospecha de embarazo ectópico roto, con subunidad B-HCG plasmática menor a 10.000 UI/L, hemograma, creatininemia y pruebas hepáticas dentro de rango normal. La dosis utilizada fue 50 mg por metro cuadrado de superficie, administrada por vía intramuscular. El seguimiento posterior de estas pacientes, se realizó de manera ambulatoria, quedando citadas para una nueva medición de subunidad B-HCG al cuarto y séptimo día desde la dosis inicial. Una segunda dosis de Metotrexato se indicó toda vez que la subunidad B-HCG plasmática al séptimo día

no hubiese descendido al menos un 15% del valor de la medición al cuarto día.

El manejo quirúrgico, consistente en una salpingectomía de la tuba comprometida en el 100% de los casos, por vía laparoscópica o abierta, fue indicado en presencia de abdomen agudo, inestabilidad hemodinámica y frente a cualquier contraindicación de manejo médico con Metotrexato.

El seguimiento de las pacientes fue de al menos 4 años posterior al evento. La recopilación de los datos se obtuvo mediante el acceso a las fichas clínicas del archivo del hospital, el consultorio de referencia, el contacto telefónico con las pacientes y en última instancia se recurrió a la base de datos del Registro Civil e Identificación para el caso de las pacientes con pérdida de seguimiento con las fuentes previamente mencionadas. Se extrajeron datos como la edad de la paciente al momento del EE, paridad, antecedente de EE previo, cirugías abdominales, uso y tipo de método anticonceptivo utilizado, hábito tabáquico, tipo de manejo del EE, ocurrencia e intervalo de tiempo ocurrido hasta el primer evento gestacional posterior al EE y si éste culminó con un recién nacido en los brazos, aborto o recurrencia de EE. El análisis de datos se realizó con el programa SPSS 17.0. El análisis de variables continuas cuantitativas se realizó con la prueba T de Student mientras que para las variables categóricas se utilizó la prueba de Chi Cuadrado o Test de Fisher. Las tasas de embarazo para cada grupo de manejo se expresan a los 2 y 4 años de seguimiento. Se consideró estadísticamente significativo un $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 288 pacientes con EE en el periodo de estudio. Se excluyeron del estudio 69 pacientes: 2 EE cervicales, 2 EE cornuales, 14 pacientes que se manejaron de manera expectante y 51 pacientes sin deseo de paridad futura. De los 219 casos restantes, se obtuvo seguimiento completo en 193 casos (88,1%), los cuales fueron incluidos en el análisis. De las 26 pacientes en que hubo pérdida de seguimiento, 14 pacientes fueron de resolución quirúrgica y 12 de resolución médica y si bien el Registro Civil e Identificación no registra recién nacidos para estas pacientes con fecha posterior a la ocurrencia del EE, estas pacientes no fueron incluidas en el análisis porque se desconoce si presentaron eventos gestacionales que

culminaron en aborto, recurrencia del EE o si estuvieron expuestas a embarazo durante el periodo de seguimiento.

De los 193 casos analizados, 128 fueron pacientes sometidas a resolución quirúrgica, salpingectomía abierta o laparoscópica en el 100% de las pacientes y 65 pacientes se trataron con Metotrexato. De éstas últimas, fracasaron a tratamiento médico con Metotrexato, requiriendo de salpingectomía en un intervalo variable de tiempo desde la administración de Metotrexato, corresponden a 18 casos que representan el 27,4% del grupo (Figura 1). Dado que este subgrupo de pacientes fue sometida a doble intervención, administración de Metotrexato y salpingectomía posterior, se realizó un doble análisis en la comparación de tasas de embarazo posterior al EE por grupos de manejo, uno con intención de tratar y el otro, sin intención de tratar, es decir excluyendo a las 18 pacientes que fracasaron al tratamiento médico.

Las características demográficas de ambos grupos se resumen en la Tabla I. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a la edad, índice de masa corporal, porcentaje de pacientes primigestas, antecedente de cirugía abdominal y hábito tabáquico. Las pacientes del grupo de resolución quirúrgica reportaron un mayor uso de método anticonceptivo al momento de producirse el EE ($p=0,016$), siendo éste el dispositivo intrauterino en una proporción significativamente mayor que en el grupo de manejo médico ($p=0,04$). Entre los antecedentes obstétricos destaca que las pacientes sometidas a tratamiento médico con Metotrexato tenían significativamente mayor antecedente de EE previo ($p=0,012$).

En el análisis con intención de tratar, la tasa de embarazo para el grupo de resolución quirúrgica fue de un 83,6% (107 de 128 pacientes) y para el grupo de manejo médico con Metotrexato fue de un 72,3% (47 de 65 pacientes), sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,065$). El tiempo de seguimiento promedio para obtener estos resultados fue de $79,24 \pm 20,89$ meses para el grupo de resolución quirúrgica y de $78,45 \pm 22,49$ meses para el grupo de resolución médica ($p=0,837$). El evento gestacional culminó con un recién nacido vivo en los brazos en el 82,2% y 72,3% de los casos, respectivamente ($p=0,165$). La tasa de recurrencia de EE fue de 9,4% para el grupo de resolución quirúrgica y de 12,3% para el grupo de manejo médico ($p=0,528$) (Tabla II).

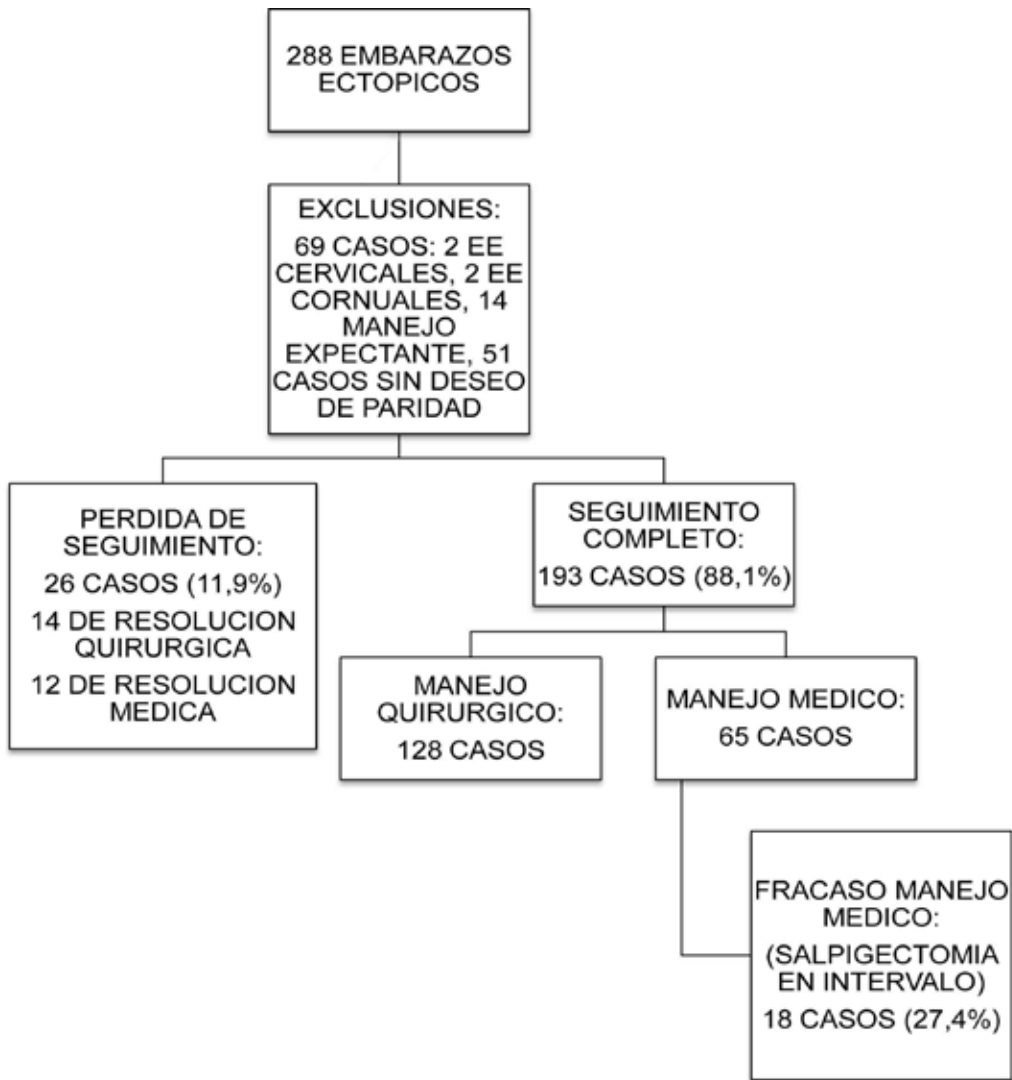


Figura 1. Algoritmo de estudio.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS POR GRUPO DE MANEJO

	Grupo Salpingectomía (n: 128)	Grupo Metotrexato (n: 65)	Valor p
Edad ± DE	28,7 ± 5,7	27,5 ± 5,9	0,172
IMC ± DE	26,4 ± 4,3	26,4 ± 5,0	0,965
Primigestas (% / n)	14,1 / 18	23,1 / 15	0,116
Usuarías MAC (% / n)	42,2 / 54	24,6 / 16	0,016*
Usuarías DIU (% / n)	30,5 / 39	13,8 / 9	0,04*
Tabaquismo (% / n)	25,8 / 33	24,6 / 16	0,86
Antecedentes de cirugía abdominal (% / n)	27,3 / 35	40,0 / 26	0,074
Antecedentes de EE (% / n)	3,9 / 5	13,8 / 9	0,012*

*Valor p estadísticamente significativo. EE: embarazo ectópico.

Tabla II
**ANÁLISIS CON INTENCIÓN DE TRATAR. TASAS DE EMBARAZO, RECIÉN NACIDO VIVO
Y RECURRENCIA DE EMBARAZO ECTÓPICO SEGÚN GRUPO DE MANEJO**

Análisis con intención de tratar	Grupo Salpingectomía (n: 128)	Grupo Metotrexato (n: 65)	Valor p
Tasa de embarazo (% / n)	83,6 / 107	72,3 / 47	0,065
Recién nacido vivo (% / n)	82,2 / 88	72,3 / 34	0,165
Recurrencia de embarazo ectópico (% / n)	9,4 / 12	12,3 / 8	0,528

Dado que el seguimiento mínimo de las pacientes fue de 4 años, se compararon las tasas de embarazo por grupo de manejo, que ocurrieron en los primeros 24 meses y desde los 25 a los 48 meses de seguimiento. Del grupo de pacientes de manejo quirúrgico, el 94,3% (101 de 107 pacientes) se embarazó en los primeros 4 años de seguimiento. En el intervalo de los primeros 24 meses se embarazó el 82,2% (83 de 101 pacientes) y entre los 25 y 48 meses se embarazó el 17,8% restante (18 de 101 pacientes). Por su parte, del grupo de pacientes manejadas con Metotrexato, el 97,8% (46 de 47 pacientes) se embarazó dentro de los primeros 4 años de seguimiento, ocurriendo el 78,3% (36 de

46 pacientes) en los primeros 24 meses y el 21,7% (10 de 46 pacientes) entre los 25 y 48 meses de seguimiento. El análisis comparativo de las tasas de embarazo en dichos intervalos de tiempo por grupo de manejo fue sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,575$).

En el análisis sin intención de tratar, esto es excluyendo a las pacientes que recibieron doble intervención por fracaso al manejo médico con Metotrexato, la tasa de embarazo para el grupo de manejo médico fue de 80,9% (38 de 47 pacientes), manteniendo una diferencia estadísticamente no significativa respecto al grupo de manejo quirúrgico ($p=0,67$) (Tabla III).

Tabla III
ANÁLISIS SIN INTENCIÓN DE TRATAR. TASAS DE EMBARAZO, RECIÉN NACIDO VIVO
Y RECURRENCIA DE EMBARAZO ECTÓPICO SEGÚN GRUPO DE MANEJO

Análisis sin intención de tratar	Grupo Salpingectomía (n: 128)	Grupo Metotrexato (n: 47)	Valor p
Tasa de embarazo (% / n)	83,6 / 107	80,9 / 38	0,670
Recién nacido vivo (% / n)	82,2 / 88	73,7 / 28	0,257
Recurrencia de embarazo ectópico (% / n)	9,4 / 12	10,6 / 5	0,803

Por último, la tasa de embarazo en el subgrupo de pacientes que fracasaron al manejo médico con Metotrexato y se les realizó una salpingectomía diferida por abdomen agudo, fue de un 50% (9 de 18 pacientes) dentro de un seguimiento promedio de $75,56 \pm 19,0$ meses.

DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue comparar el pronóstico reproductivo posterior a presentar un EE, según tipo de tratamiento: médico con Metotrexato o quirúrgico. Como se expuso en los resultados, el tipo de tratamiento, quirúrgico o médico con Metotrexato, no determinó un pronóstico de fertilidad significativamente mejor para una u otra modalidad, independiente de si el análisis se realiza con o sin intención de tratar ($p=0,065$ y $0,670$ respectivamente). Por otra parte, es relevante destacar que al realizar el análisis sin intención de tratar, las tasas de embarazo se equipararon notablemente entre ambos grupos de manejo, es decir la menor pero no significativa tasa de embarazo del grupo de manejo médico en el análisis con intención de tratar, se debió a que las pacientes que fracasaron al manejo médico y recibieron doble intervención, reportaron una menor tasa de embarazo (50%, 9 de 18 pacientes) y por lo tanto representan un subgrupo de pacientes con peor pronóstico reproductivo en el seguimiento a largo plazo. Ante este hallazgo, se debe poner especial énfasis en el modo de seleccionar a las pacientes candidatas a manejo médico, dado que de fracasar la terapia, podríamos estar disminuyendo el potencial reproductivo de estas pacientes.

Son destacables las altas tasas de embarazo para ambos grupos de manejo (83 y 80% para pacientes de manejo quirúrgico y médico respectivamente), ambas mayores a las reportadas por la literatura. Previamente, diversos estudios habían intentado aproximarse en describir el potencial reproductivo de pacientes posterior a un embarazo

ectópico.

En 1999, Tolaimat y cols, evaluaron la permeabilidad tubaria con histerosalpingografía en este grupo de pacientes, la cual fue de un 72% (8 de 11 pacientes) para pacientes sometidas a salpingostomía y de un 81% (9 de 11 pacientes) para pacientes tratadas con Metotrexato (10). Estas altas tasas de permeabilidad tubaria no se reprodujeron en términos de tasas de embarazo en estudios de cohorte publicados a la fecha. Kouam y cols, reportan una serie de 52 casos de embarazos ectópicos manejados quirúrgicamente, entre los cuales, la tasa acumulativa de embarazo a 36 meses fue de 32,7% (17casos) (11). Estudios de cohorte más recientes, como el de Musa y cols, reportó un 40,6% de embarazo al año de seguimiento, en una cohorte de 64 pacientes sometidas a manejo quirúrgico del embarazo ectópico (12). En el medio nacional, Troncoso y cols, en el año 2002, reportan una tasa acumulativa de embarazo intrauterino posterior al manejo médico con Metotrexato de un 57% a los 24 meses de seguimiento en una cohorte de 16 pacientes (13).

El estudio de cohorte con mayor casuística a la fecha y el más reciente, es el de Turan, quien reporta una cohorte de 133 mujeres entre los 18 y 28 años de edad, seguidas por 24 meses, dando cuenta de una tasa de embarazo de 79% (23 de 29 pacientes) para el grupo de manejo médico. Para el grupo de manejo quirúrgico, reporta una tasa de embarazo intrauterino de 65% (35 de 55 pacientes) para las pacientes sometidas a salpingectomía y de 60% (21 de 35 pacientes) para pacientes sometidas a salpingostomía, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en las tasas de embarazo. Este estudio, no obstante reporta tasas de embarazo elevadas, debemos considerar que corresponde a una población seleccionada de mujeres de entre 18 y 28 años de edad, por lo cual tendrían a favor un mejor pronóstico reproductivo (14).

Entre las fortalezas del presente estudio, se destaca por una parte, el largo periodo de seguimiento, lo cual pudiera explicar las altas tasas de embarazo, dado que si bien la mayoría de los embarazos se produce dentro de los dos primeros años, hay un porcentaje no despreciable de embarazo que ocurren posterior a este intervalo sin intervención alguna. Por otra parte hay un bajo porcentaje de pacientes excluidas por pérdida de seguimiento lo que hace que los resultados sean de una precisión que permite aplicarlos a la población general.

CONCLUSIÓN

En estudios de cohorte como el actual, frecuentemente habrá pacientes que se perderán en el seguimiento. Un estudio prospectivo randomizado de las pacientes con embarazo ectópico, respondería en forma fidedigna lo que ya parece evidente en este estudio, que no habría diferencias en el pronóstico reproductivo, independiente de la modalidad de tratamiento y en el seguimiento a largo plazo, como fue en este estudio, las tasas de embarazo espontáneo son elevadas, determinado una tasa de infertilidad cercana al 20% posterior a un EE.

REFERENCIAS

1. Tulandi T. Incidence, risk factors, and pathology of ectopic pregnancy. Update; mayo 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
2. Ory SJ. New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *JAMA* 1992;267:534-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:46-8.
4. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2000;76:28-32.
5. Urrutia MT, Poupin L, Alarcón P, Rodríguez M, Stuvén L. Embarazo ectópico: factores de riesgo y características clínicas de la enfermedad en un grupo de mujeres chilenas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;3:154-9.
6. Alsuleiman SA, Grimes EM. Ectopic pregnancy: a review of 147 cases. *J Reprod Med* 1982;27:101-6.
7. Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly JL, Germain E, Coste J. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:938-44.
8. Makinen J. Current treatment of ectopic pregnancy. *Ann Med* 1999;31:197-201.
9. Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2001;75:560-6.
10. Tolaymat LL, Brown TL, Maher JE, Horan CA, Green BA, Ripps BA. Reproductive potential after methotrexate treatment of ectopic gestation in a community hospital. *J Reprod Med* 1999 Apr;44:335-8.
11. Kouam L, Kamdom-Moyo J, Ngassa P, Doh AS, Salihi HM. Management of ectopic pregnancy by laparotomy and subsequent fertility. *J Obstet Gynaecol* 1998;18:169-70.
12. Musa J, Daru PH, Mutahir JT, Ujah IA. Ectopic pregnancy in Jos Northern Nigeria: prevalence and impact on subsequent fertility. *Niger J Med* 2009;18:35-8.
13. Troncoso JL, Devoto L, Santamaría R, Fuentes A. Tratamiento médico del embarazo ectópico: evaluación prospectiva de la fertilidad. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:354-9.
14. Turan V. Fertility outcomes subsequent to treatment of tubal ectopic pregnancy in younger Turkish women. *J Pediatric Adolesc Gynecol* 2010;24:251-5.

Trabajos Originales

Ablación endometrial histeroscópica como tratamiento definitivo para el sangrado uterino anormal

Verónica Chamy P.^{1,2}, Javiera Berhó F.¹, Benjamín Tudela S.¹, Anibal Scarella C.¹

¹Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile. ²Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, Chile

RESUMEN

Introducción: El sangrado uterino anormal (SUA) afecta a un 19% de las mujeres. Su tratamiento definitivo consiste en la histerectomía, sin embargo la ablación endometrial histeroscópica surge como un tratamiento menos invasivo, menos riesgoso y más rápido. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de la ablación endometrial histeroscópica como tratamiento definitivo para el SUA. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo obtenido de base de datos de protocolos operatorios específicos del total de histeroscopías quirúrgicas realizadas en el Servicio de Ginecología del Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, entre enero de 2002 y diciembre de 2010. **Resultados:** De las 507 histeroscopías quirúrgicas realizadas, 230 fueron por SUA. Del total de pacientes sometidas a ablación endometrial histeroscópica, 27 (11,7%) necesitaron un segundo procedimiento, de las cuales sólo 15 (6,5%) fueron por persistencia de SUA. No se encontró asociación entre la necesidad de un segundo procedimiento por SUA con características propias de la paciente ni del procedimiento quirúrgico. **Conclusión:** La ablación endometrial histeroscópica es una opción terapéutica efectiva y segura para el tratamiento del SUA, con baja necesidad de segundo procedimiento por persistencia de éste y bajo riesgo de complicaciones. La necesidad de un segundo procedimiento por SUA no se asocia con características propias de la paciente ni del procedimiento quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: *Sangrado uterino anormal, ablación endometrial histeroscópica, histerectomía*

SUMMARY

Introduction: Abnormal uterine bleeding (AUB) affects 19% of women. Definitive treatment is hysterectomy, however hysteroscopic endometrial ablation is emerging as a less invasive, less risky and faster treatment. **Objective:** To evaluate the effectiveness of hysteroscopic endometrial ablation as definitive treatment for AUB. **Method:** Retrospective cohort study database obtained from specific surgical protocols of all surgical hysteroscopies performed in the Gynecology Department of Hospital Naval Almirante Nef de Vina del Mar, between January 2002 and December 2010. **Results:** Of the 507 surgical hysteroscopies performed, 230 were because of AUB. Of all patients undergoing hysteroscopic endometrial ablation, 27 (11.7%) required a second procedure, of which only 15 (6.5%) were due to persistence of AUB. No association was found between the need for a second procedure because of AUB with patient characteristics or the surgical procedure itself. **Conclusion:** Hysteroscopic endometrial ablation is a safe and effective therapeutic option for AUB treatment, with a low need for a second procedure due to its persistence and with low risk of complications. The need of a second procedure because of AUB is not associated with patient characteristics or the surgical procedure itself.

KEYWORDS: *Abnormal uterine bleeding, hysteroscopic endometrial ablation, hysterectomy*

INTRODUCCIÓN

El sangrado uterino anormal (SUA) es un problema que afecta al 19% de las mujeres (1) y alrededor de un 10% a 30% en edad reproductiva (2). Este puede ser de causa estructural, como pólipos endometriales, adenomiosis, leiomioma, malignidad e hiperplasia, o no estructural por coagulopatías, trastornos ovulatorios, trastornos endometriales e iatrogenicas (3,4).

Hay diversos tratamientos para el manejo del SUA, y su elección depende de las ventajas y desventajas de cada uno de éstos, como también, de los riesgos asociados a las características particulares de cada paciente y sus expectativas. Entre los tratamientos médicos destaca el dispositivo intrauterino con levonorgestrel (DIU-LNG) como el más efectivo (5). Dentro de los tratamientos quirúrgicos la histerectomía constituye el tratamiento definitivo, mientras que la ablación endometrial histeroscópica reporta un 96,1% de eficacia, siendo una técnica menos invasiva (6).

La ablación endometrial histeroscópica es un procedimiento introducido alrededor de 20 años atrás que busca remover el endometrio, incluyendo su capa basal, para evitar su regeneración posterior, terminando con ello el SUA y la fertilidad. Existen distintas técnicas para realizar este procedimiento, como la ablación endometrial guiada por histeroscopia o de primera generación, que incluye la resección endometrial transcervical, el uso de rollerball y ablación láser, que requieren de medios de distensión gaseosos o líquidos (4,7-11). Los métodos de segunda generación incluyen 5 métodos ablativos: balón térmico, hidrotermia, energía microondas, electrocirugía de radiofrecuencia, y crioterapia (6,9).

El procedimiento presenta como principales ventajas el ser menos invasivo, con mayor facilidad quirúrgica, un reducido tiempo intra y postoperatorio (3), rápida recuperación, y menores complicaciones perioperatorias (5), como hemorragia, perforación, hiponatremia dilucional y embolia gaseosa (7).

Entre las complicaciones tardías de la ablación endometrial se encuentra la persistencia de tejido endometrial residual posterior al procedimiento, que se asocia a riesgo de embarazo con una frecuencia entre 0,2 a 0,6%, y a cáncer, dado que el procedimiento tiende a enmascarar el SUA propio de la neoplasia, que sirve como advertencia para su diagnóstico. Otras complicaciones tardías son hematometra en 1 a 2%, y síndrome de esterilización tubaria, asociado a un hematometra localizado en un cuerno uterino, con menstruación retrógrada (12).

Según los trabajos de Engelsen y cols (13) y Rosati y cols (6), la efectividad del procedimiento para evitar la histerectomía va desde un 83,4 a 95% respectivamente, teniendo como principal determinante para el éxito del procedimiento la completa remoción del endometrio. Esto requiere de un endometrio relativamente delgado, como en el estado postmenopáusico o postmenstrual o posterior a la administración de tratamiento hormonal, a pesar de que otros estudios indican que el uso de la terapia hormonal previa al procedimiento no interferiría en el resultado de la ablación endometrial.

Las contraindicaciones para realizar una ablación endometrial histeroscópica incluyen embarazo, infección del tracto genital y carcinomas uterinos (7). También se describe en la literatura que la adenomiosis sería una causa importante de falla de la técnica, principalmente aquella que penetra más de 2,5 mm en el espesor miometrial, sin embargo no es considerada una contraindicación propiamente tal (10).

Es así como la ablación endometrial histeroscópica al ser un procedimiento menos invasivo y de menor costo, surge como una alternativa para mujeres que desean conservar su útero o en aquellas en que está contraindicada la cirugía mayor, como es la histerectomía.

El objetivo de esta comunicación es evaluar la efectividad de la ablación endometrial histeroscópica como tratamiento definitivo para el SUA.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio analítico retrospectivo obtenido de la base de datos de protocolos operatorios específicos de 507 histeroscopías quirúrgicas, realizadas en el Servicio de Ginecología del Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, entre enero de 2002 y diciembre de 2010, con al menos con un año de seguimiento.

Se incluyeron las histeroscopías quirúrgicas con ablación endometrial realizadas a pacientes con diagnóstico de SUA (polimenorrea, menorragia, metrorragia, menometrorragia y sangrado postmenopáusico) con fertilidad cumplida, en premenopausia o postmenopausia, con o sin terapia de reemplazo hormonal y con o sin tamoxifeno.

Se excluyeron las histeroscopías diagnósticas y por dispositivo intrauterino, las histeroscopías quirúrgicas por infertilidad y por anomalías Müllerianas, las realizadas por hallazgos ecográficos sospechosos de patología endocavitaria sin SUA y aquellas pacientes con histerometría >12 mm. Complementariamente se analizó la información de los datos registrados en las fichas clínicas por dos

operadores independientes, además de un seguimiento ginecológico hasta diciembre de 2011.

Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por operador único con equipamiento marca Storz, que incluye resectoscopio de 9 mm con asa y roller, y óptica de 4 mm a 30 grados, energía monopolar electro conmed electrosurgery system 2500 (coagulación 50 y corte 70), cámara Endovision Telectam modelo 202120-20, con generador de luz fría Xenon Nova modelo 201315-20 y monitor de video Trinitron color pum-14n5a/14n5e/14n5u. Para distensión uterina se utilizó un histeromat, con presión intrauterina de 75 mm Hg y volumen de infusión de 200 ml/minuto, y aspiración de 0,25 bar. El medio de distensión utilizado fue glicina al 1,5%.

Las variables analizadas fueron edad, estado hormonal (pre o postmenopausia), uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH), uso de tamoxifeno, diagnóstico y grosor endometrial ecográfico preoperatorio, histerometría, volumen total de medio de distensión utilizado, volumen de medio de distensión perdido, volumen de medio de distensión perdido de riesgo (≥ 1000 ml), presencia y tipo de complicación intraoperatoria y postoperatoria, calidad de la ablación, diagnóstico histopatológico y presencia de adenomiosis en el material de ablación, necesidad, tipo y causa del segundo procedimiento, latencia entre la ablación y el segundo procedimiento, diagnóstico histopatológico y presencia de adenomiosis en la pieza operatoria.

Para el análisis estadístico las variables fueron almacenadas en una base de datos Microsoft Excel

2003 y analizadas en Stata 10.0. Todos los datos fueron sometidos a análisis descriptivo, para lo cual se utilizó distribución de frecuencias para variables cualitativas, media y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal, y rangos intercuartiles y mediana para variables cuantitativas de distribución no normal. Se realizó análisis exploratorio con pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas según correspondía. Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se realizaron 507 histeroscopías quirúrgicas, 571 hysterectomías abdominales y 416 hysterectomías vaginales. La cantidad y distribución de dichos procedimientos se presenta en Figura 1.

De 230 pacientes con SUA, la media de edad fue de $47,9 \pm 8,9$ años (IC95% 46,7 – 49,1), 78,2% (n=180) eran premenopáusicas y 21,7% (n=50) postmenopáusicas. En las pacientes premenopáusicas la media de edad fue de $44,4 \pm 4,5$ años (IC95% 43,7 – 45,1) y en postmenopáusicas $60 \pm 9,6$ años (IC95% 57,8 – 63,3).

El uso de terapia de remplazo hormonal y de tamoxifeno fue consignado en 226 pacientes. El 91,7% (n=207) de las pacientes no utilizaba terapia de remplazo hormonal y 8,3% (n=19) si la utilizaba. Solo el 3,1% (n=7) utilizaba tamoxifeno. La descripción de los parámetros anteriores según persistencia o no de SUA se muestra en la Tabla I.

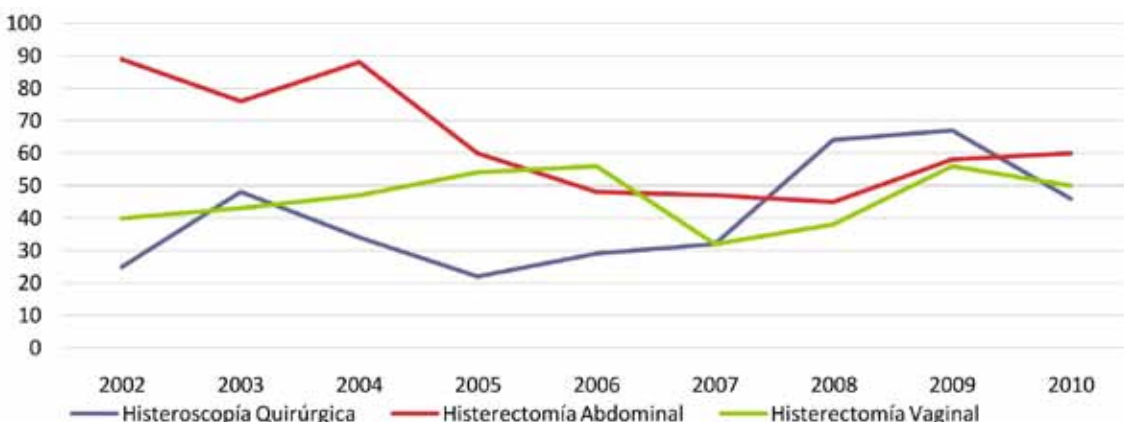


Figura 1. Histeroscopías quirúrgicas e hysterectomías realizadas en el Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, enero de 2002 a diciembre de 2010.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES SEGÚN PERSISTENCIA O NO DE SUA POSTERIOR A LA ABLACIÓN ENDOMETRIAL HISTEROSCÓPICA

Parámetro	Sin persistencia de SUA (n=215)		Con persistencia de SUA (n=15)		Valor p
	Media ± DS	IC95%	Media ± DS	IC95%	
Edad (años)	48,2 ± 9	47 - 49,4	44 ± 6,7	40,2 - 47,7	0,07 *
Grosor endometrial (mm)	10,5 ± 5,8	9,4 - 11,6	13 ± 3,9	9,9 - 16,0	0,2 *
Histerometría	8,6 ± 1,2	8,4 - 8,8	8,2 ± 1,3	7,4 - 9,1	0,34 *
Estado menopáusico					
premenopausia	77,2% (166)		93,3% (14)		0,12 †
postmenopausia	22,7% (49)		6,6% (1)		0,12 †
TRH					
No	91,1% (195)		100% (12)		0,26 †
Si	8,8% (19)		0% (0)		0,26 †
Tamoxifeno					
No	96,6% (204)		100% (15)		0,61 †
Si	3,3% (7)		0% (0)		0,61 †
Diagnóstico ecográfico preoperatorio					
Endometrio normal	11,1% (22)		13,3% (2)		0,13 ‡
Endometrio engrosado	23,2% (46)		40% (6)		0,13 ‡
Tumor endocavitario §	41,9% (83)		6,6% (1)		0,13 ‡
Otros miomas	17,1% (34)		26,6% (4)		0,13 ‡
Adenomiosis	6,5% (13)		6,6% (1)		0,13 ‡

* T student. † Fisher's exact. ‡ Chi2. § Tumor endocavitario incluye pólipos endometriales y miomas submucosos. || Otros miomas incluyen miomas intramurales y subserosos.

El diagnóstico ecográfico preoperatorio fue consignado en 212 casos, y la distribución de frecuencias se presenta en la Tabla II. El grosor endometrial ecográfico fue consignado en 120 casos, con una media de 10,6 ± 5,7 mm (IC95% 9,6 - 11,7). En las pacientes premenopáusicas la media fue de 10,7 ± 5,8 mm (IC95% 9,5 - 11,9) y en postmenopáusicas de 10,4 ± 5,2 mm (IC95% 8,3 - 12,5).

La histerometría realizada previa a la ablación endometrial histeroscópica fue consignada en 196 casos, con una media de 8,6 ± 1,2 cm (IC95% 8,4 - 8,7).

El volumen del medio de distensión utilizado durante el procedimiento fue consignado en 212 casos, con una media de 6230 ml (rango: 4850 - 9365 ml). La mediana del volumen del medio de distensión perdido en dichos casos fue de 400 ml (rango: 200 - 750 ml) y el 21,2% (n=45) de las pacientes presentó un volumen de medio de distensión perdido ≥ 1000 ml.

La técnica quirúrgica fue consignada en 230 casos, siendo ablación endometrial completa en el 90% (n=207) e incompleta en el 10% (n=23).

Tabla II
DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO PREOPERATORIO

	Pacientes (n=212)	%
Endometrio normal	24	11,3
Endometrio engrosado	52	24,5
Tumor endocavitario *	84	39,6
Otros miomas †	38	17,9
Adenomiosis	14	6,6

*Tumor endocavitario incluye pólipos endometriales y miomas submucosos. † Otros miomas incluyen miomas intramurales y subserosos

El 95,6% de las pacientes (n=220) no presentó complicaciones intraoperatorias. El 4,3% (n=10) presentó complicaciones: 2 (0,8%) perforaciones uterinas, 3 (1,3%) hemorragias y 5 (2,1%) desgarreros cervicales. El 98,2% (n=225) no presentó complicaciones postoperatorias, mientras que el 1,7% (n=4) si presentó complicaciones: 2 (0,8%) hiponatremias dilucionales, 1 (0,4%) tromboembolismo pulmonar y 1 (0,4%) paro cardiorrespiratorio.

El diagnóstico del estudio histopatológico de la ablación endometrial histeroscópica fue consignada en 225 casos (Tabla III). El 49,3% (n=111) de las pacientes presentó adenomiosis como resultado único o asociado a otros diagnósticos.

Del total de las pacientes sometidas a ablación endometrial histeroscópica, 27 (11,7%) necesitaron un segundo procedimiento, de las cuales 15 (6,5%) fueron por persistencia de SUA, y 12 (5,2%) por otras causas, que se describen en la Tabla IV.

Los segundos procedimientos realizados fueron

histerectomía vaginal en 10 (4,3%) pacientes, histerectomía abdominal en 13 (5,6%) e histeroscopia quirúrgica en 4 (1,7%). La latencia al segundo procedimiento de las pacientes que lo requirieron fue de 5 meses (rango: 2 – 16 meses).

El diagnóstico del estudio histopatológico de la pieza operatoria del segundo procedimiento fue consignada en 25 casos, y la distribución de frecuencia se presenta en la Tabla V. De las pacientes sometidas a segundo procedimiento 14 (56%) presentaron adenomiosis como resultado único o asociado a otros diagnósticos.

Tabla III
RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LA ABLACIÓN
ENDOMETRIAL HISTEROSCÓPICA

	Pacientes (n=225)	%
Tumor endocavitario	115	51
Pólipo endometrial	88	39
Mioma submucoso	27	12
Otros miomas *	46	20,4
Hiperplasia endometrial	12	5,2
Simple	10	4,4
Con atipias	2	0,8
Atrofia endometrial	6	2,6
Endometrio normal	40	17,7
Cáncer endometrial	2	0,8
Pólipo endometrial + hiperplasia con atipias	3	1,3
Pólipo endometrial + cáncer endometrial	1	0,4

* Otros miomas incluyen miomas intramurales y subserosos

Tabla IV
CAUSAS DE SEGUNDO PROCEDIMIENTO SEGÚN EL TOTAL DE PACIENTES

	Pacientes (n=27)	%
Persistencia de SUA	15	6,5
Prolapso	1	0,4
Cáncer endometrial o hiperplasia con atipias	8	3,4
Hallazgo ecográfico post-ablación	2	0,8
Algía pélvica	1	0,4

SUA: sangrado uterino anormal.

Tabla V
RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LA PIEZA OPERATORIA

	Pacientes (n=25)	%
Tumor endocavitario	3	12
Pólipo endometrial	2	8
Mioma submucoso	1	4
Otros miomas*	8	32
Hiperplasia endometrial	2	8
Simple	1	4
Con atipias	1	4
Endometrio normal	11	44
Endometrio atrófico	1	4

* Otros miomas incluyen miomas intramurales y subserosos.

Al comparar aquellas pacientes con necesidad de segundo procedimiento por persistencia de SUA, y las que no necesitaron un segundo procedimiento o lo necesitaron por otra causa, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto de: edad ($p=0,07$), estado menopáusico ($p=0,12$), uso de terapia de reemplazo hormonal ($p=0,26$), uso de tamoxifeno ($p=0,61$), diagnóstico ecográfico preoperatorio ($p=0,13$), histerometría ($p=0,34$), grosor endometrial ($p=0,2$), volumen del medio de distensión utilizado ($p=0,47$), pérdida de volumen medio ($p=0,68$), pérdida ≥ 1000 ml ($p=0,45$), técnica quirúrgica ($p=0,17$), complicación intraoperatoria ($p=0,13$) y postoperatoria ($p=0,23$), tipo de complicación intraoperatoria ($p=0,15$) y postoperatoria ($p=0,09$), diagnóstico del estudio histopatológico de la ablación endometrial histeroscópica ($p=0,98$) ni en presencia de adenomiosis ($p=0,52$).

DISCUSIÓN

Durante el periodo de estudio, al comparar los procedimientos realizados considerando la incorporación de la cirugía histeroscópica, se observa una tendencia a la disminución de las histerectomías especialmente abdominales, mientras que aumenta progresivamente el número de ablaciones endometriales histeroscópicas, constituyendo el 30 a 40% del total en el año 2010. Esto refleja un cambio en el manejo de las patologías uterinas benignas, prefiriéndose procedimientos menos invasivos, de técnica quirúrgica de menor complejidad, de menor tiempo intra y postoperatorio, y menor riesgo de complicaciones (6).

En los casos de este estudio no se realizó preparación endometrial con análogos de GnRH previo a la ablación endometrial. A pesar de que se ha recomendado el uso de estos fármacos para aumentar el éxito del procedimiento, otros estudios no han demostrado diferencias significativas entre las pacientes tratadas y no tratadas previamente en cuanto a complicaciones ni necesidad de un segundo procedimiento (13).

Los tumores endocavitarios, incluyendo pólipos endometriales y miomas submucosos, son una de las principales causas de SUA (5). En este estudio los tumores endocavitarios asociados a sangrado uterino anormal fueron el principal diagnóstico ecográfico preoperatorio (39,6%) y la mayor parte de los hallazgos del estudio histopatológico de la ablación endometrial histeroscópica (51%), en donde el 39% correspondió a pólipos endometriales y 12% a miomas submucosos. Se ha descrito a los pólipos como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer endometrial, encontrando en esta serie tres casos de pólipo con atipias y un caso de pólipo con cáncer, de un total de 92 casos con pólipos demostrados en el estudio histopatológico.

La evaluación de las variables consideradas de riesgo de fracaso de la ablación endometrial para controlar el sangrado uterino, como edad, estado menopáusico, uso de terapia de reemplazo hormonal, uso de tamoxifeno, grosor endometrial, histerometría, la presencia de adenomiosis y diagnóstico ecográfico preoperatorio, no demostró diferencias estadísticamente significativas al comparar las pacientes que, posterior a la ablación, necesitaron un segundo procedimiento por persistencia de SUA,

con aquellas que no lo necesitaron. Esto concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios (6). Por lo tanto, estas características podrían no considerarse contraindicaciones del procedimiento.

La adenomiosis se presentó como resultado único o asociado a otro diagnóstico del estudio histopatológico de la ablación endometrial en un 49,3% de los casos, de los cuales 9% necesitaron un segundo procedimiento por SUA. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa al comparar con aquellas pacientes que no necesitaron segundo procedimiento por SUA, en contraste con otros estudios que proponen a la adenomiosis como causa importante del fracaso de la ablación endometrial histeroscópica (10).

Se analizó el volumen de distensión perdido ≥ 1000 ml como posible factor de riesgo para el fracaso de la ablación endometrial histeroscópica, de acuerdo a algunas publicaciones (5). Este estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la necesidad de segundo procedimiento por SUA y no fue factor predictivo del fracaso de la ablación endometrial histeroscópica.

Se ha descrito que el factor determinante más importante en el fracaso de la ablación endometrial histeroscópica es la técnica quirúrgica, es decir, si fue completa o incompleta la remoción del endometrio (13). En este estudio, en un 10% de los casos la remoción endometrial fue incompleta, sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el fracaso de la ablación endometrial histeroscópica para el tratamiento del SUA, al comparar con aquellas pacientes con remoción endometrial completa.

La mayoría de las pacientes no presentaron complicaciones intraoperatorias (95,6%) ni postoperatorias (98,2%), lo que concuerda con el bajo riesgo de complicaciones descrito por la literatura (6,7). Las principales complicaciones perioperatorias de este estudio coinciden con las de otros estudios (7), a excepción de una paciente que presentó tromboembolismo pulmonar y paro cardiorrespiratorio debido a una comorbilidad previa, correspondiente a una distrofia muscular.

Del total de las pacientes sometidas a ablación endometrial histeroscópica, 27 (11,7%) necesitaron un segundo procedimiento, de las cuales 15 (6,5%) fueron por persistencia de SUA, fundamentalmente en el primer año posterior al primer procedimiento, lo que se condice con los resultados de Engelsen y cols (13).

Por lo tanto, el éxito de la ablación endometrial histeroscópica como tratamiento definitivo del SUA fue de un 93,5%. Resultados concordantes con la literatura (6). Se destaca que la recurrencia del

SUA se presenta en el primer año de realizado el procedimiento.

CONCLUSIONES

La ablación endometrial transcervical histeroscópica, es una opción terapéutica segura, con una efectividad del 93,5% para el tratamiento del SUA, con baja necesidad de segundo procedimiento por persistencia de éste y bajo riesgo de complicaciones tanto intraoperatorias como postoperatorias. La necesidad de un segundo procedimiento por SUA no se asocia con características del procedimiento quirúrgico ni aquellas propias de las pacientes analizadas en este estudio, por lo que no debieran ser consideradas contraindicación de la ablación endometrial histeroscópica. Los factores de riesgo de fracaso de la ablación endometrial para controlar el SUA requieren de más estudios con buena metodología. En esta publicación ni la edad ni la adenomiosis fueron factores de riesgo de fracaso de la técnica. La recurrencia del SUA se presenta en el primer año de realizada la ablación.

REFERENCIAS

1. Bradley LD. Abnormal uterine bleeding. *Nurse Pract* 2005;30(10):38-42, 45-9; quiz 50-1.
2. Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A, Ettler HC, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14(1):68-73.
3. Hill DA. Abnormal uterine bleeding: avoid the rush to hysterectomy. *J Fam Pract* 2009;58(3):136-42.
4. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, para el Grupo de Trabajo de Trastornos Menstruales FIGO. La clasificación FIGO de causas de sangrado uterino anormal en los años reproductivos. *Revista del Climaterio* 2011;15(85):9-17.
5. Istre O, Qvigtstad E. Current treatment options for abnormal uterine bleeding: an evidence-based approach. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(6):905-13.
6. Rosati M, Vigone A, Capobianco F, Surico D, Amoroso E, Surico N. Long-term outcome of hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138(2):222-5.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hysteroscopy. ACOG Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology No. 4. *Obstet Gynecol* 2005;106:439-42.
8. Papadopoulos NP, Adam Magos A. First generation endometrial ablation: rollerball vs loop vs laser. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(6):915-29.
9. Nezhat C. *Operative Gynecology Laparoscopic and Hysteroscopy*. Third Edition. Cambridge, Cambridge University Press, 2008. pp 173-8.

10. McCausland V, McCausland A. The response of adenomiosis to endometrial ablation/resection. *Hum Reprod Update* 1998;4(4):350-9.
 11. Petrozza JC, Attaman JA. Hysteroscopy. *eMedicine.com*. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/267021-overview> (Updated 2010,Jan 7)
 12. Cooper JM, Brady RM. Late complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27(2):367-74.
 13. Engelsen B, Woie K, Hordnes K. Transcervical endometrial resection: long-term results of 390 procedures. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(1):82-7.
-

Trabajos Originales

Variedad de la presentación citogenética en el síndrome de Turner, prenatal y postnatal

Wilmar Saldarriaga^{1,4,6}, Mariana Valencia¹, Andrés Fandiño-Losada^{1,3}, Fabián Andrés Ruiz^{1,2}, Carolina Isaza^{1,4,5}

¹Universidad del Valle, Cali, Colombia, Grupo de Investigación en Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología de la Universidad del Valle, MACOS; ²Grupo Estudiantil Clinical Genetics Group, CGG—Universidad del Valle, Cali, Colombia; ³Escuela de Salud Pública, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia; ⁴Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali Colombia; ⁵Laboratorio de Genética Médica “Carolina Isaza”, Clínica DIME, Cali, Colombia; ⁶Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Turner (ST) es causado por la ausencia total o parcial del cromosoma X y posee una gran variedad en su presentación citogenética. **Objetivos:** Determinar la variedad de presentación citogenética y la existencia de diferencias entre los casos diagnosticados in útero y los de diagnóstico postnatal, en pacientes con ST en dos laboratorios de referencia de Cali, Colombia. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, se incluyeron pacientes con diagnóstico de ST, cuyo cariotipo se realizó entre los años 2000 y 2012, en los laboratorios de citogenética de la Universidad del Valle y un instituto de genética de Cali, Colombia. Se recolectó información del reporte del cariotipo, tipo de muestra y tiempo de realización del diagnóstico y se determinó frecuencias y asociaciones estadísticas entre las variables a estudiar. **Resultados:** Se incluyeron 181 pacientes con fórmula cromosómica compatible con ST; 69 fueron diagnosticados in útero, los demás, en recién nacidos vivos, infantes o adultos. La fórmula cromosómica 45 X0 se encontró en el 95,6% de los casos de diagnóstico prenatal y 58% de los de diagnóstico postnatal. Se aplicó la prueba del test exacto de Fisher, comparando los múltiples subgrupos de la variedad de presentación citogenética de diagnóstico prenatal y postnatal, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las dos poblaciones evaluadas ($p < 0,001$). **Conclusiones:** Existen diferencias significativas en los cariotipos de los pacientes con ST diagnosticados in útero, respecto a los diagnosticados en vida extrauterina. Se postula que esa diferencia tendría una explicación biológica sobre la posibilidad de muerte in útero por la ausencia total del cromosoma X.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de Turner, citogenética, cariotipo anormal, alteración cromosómica, consejería genética*

SUMMARY

Background: Turner syndrome is caused by the complete or partial absence of chromosome X and has a great variety in their cytogenetic presentation. **Objectives:** To determine the variety of cytogenetic presentation and the presence of differences between cases diagnosed in uterus and postnatally, in patients with Turner syndrome at two reference laboratories of Cali, Colombia. **Methods:** A descriptive cross-sectional study was performed. We included patients with cytogenetic diagnosis of Turner syndrome performed between 2000 and 2012 at cytogenetic laboratories of Universidad del Valle and a genetic institute in Cali,

Colombia. The information of karyotype result, type of sample and the diagnosis moment was collected, determining frequencies and statistical associations. *Results:* 181 patients with Turner's chromosomal presentation; 69 were diagnosed in uterus, the other as live newborns, infants or adults. Chromosomal formula 45X0 was found in 95.6% of cases with prenatal diagnosis and 58% of postnatal diagnosis. Fisher's test was applied, comparing the cytogenetic presentations of prenatal and postnatal diagnosis, statistically significant difference in the distribution of the two populations evaluated was found ($p < 0.001$). *Conclusions:* There are significant differences in the karyotypes of patients with ST diagnosed in utero, compared to those diagnosed in postnatal life. We hypothesize that this difference would have a biological explanation due to a higher probability of death in utero by the complete absence of chromosome X.

KEY WORDS: *Turner syndrome, cytogenetics, abnormal karyotype, chromosome alterations, genetic counseling*

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Turner (ST) es una enfermedad genética causada por la ausencia completa o parcial del cromosoma X y en ocasiones por mosaicismos; los pacientes con este síndrome se caracterizan por la tríada: talla baja, amenorrea primaria y otras anomalías como cuello alado y/o corto y cúbitus valgus (1). Para el diagnóstico prenatal, se debe sospechar la patología, en los casos en que en la ecografía obstétrica se observa hígroma quístico, hidrops no inmune o la presencia de otras anomalías anatómicas inespecíficas como cardiopatías y restricción de crecimiento intrauterino (2,3).

Afecta 1 de 2.000 a 5.000 recién nacidos de sexo femenino y se estima que el 3% de las concepciones de embriones y fetos femeninos tienen esta patología, llegando a abortar espontáneamente en el primer trimestre entre el 95 al 99% (4,5,6).

El ST tiene una variación importante en su presentación citogenética. En el 50% de los casos hay ausencia total del cromosoma X, presentando un complemento cromosómico 45,X0; el otro 50% de los casos tienen múltiples presentaciones cromosómicas como mosaicismos, deleciones parciales o translocaciones, cromosomas en anillo o re-arreglos complejos (5,6,7).

La importancia de identificar las diferentes presentaciones citogenéticas radica en que la presencia de anomalías estructurales del cromosoma X o mosaicos para una línea celular 46,XX, son consideradas como un factor protector para el feto, al reducir la mortalidad fetal y la severidad del fenotipo, al compararse con la monosomía completa del cromosoma X (6,7,8); a la vez que la presencia del cromosoma Y predispone a la aparición de un raro tumor, el gonadoblastoma, hasta en un 30% de los pacientes (8-11).

En Colombia hace más de 20 años se determi-

no las frecuencias de las diferentes presentaciones citogenéticas de síndrome de Turner; Giraldo y cols (12) revelaron que en los 38 casos estudiados, la mitad tenían la típica monosomía del cromosoma X y los demás, mosaicismo y en menor medida, alteraciones estructurales y morfológicas del cromosoma X; resultados acordes con las frecuencias determinadas en la literatura mundial. Sin embargo desde la fecha no se tienen nuevos estudios de población Colombiana con un número de muestra significativo, que evidencie la proporción actual de las presentaciones citogenéticas del ST.

Los objetivos de este estudio son encontrar la variedad de presentación citogenética en pacientes diagnosticados con ST en dos laboratorios de referencia de la ciudad de Cali y determinar si existen diferencias en la presentación citogenética entre los casos diagnosticados in útero y los de diagnóstico postnatal.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal. Se incluyeron los resultados decariotipos con diagnóstico de ST obtenidos de los laboratorios de citogenética del Instituto de Genética Médica "Carolina Isaza" de la Clínica DIME y de la Universidad del Valle, Cali, Colombia, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2012. Se definió diagnóstico de ST, como todo resultado en paciente femenino que tuviera cualquiera de las alteraciones cromosómicas del X, incluyendo ausencia total, pérdidas de fragmentos del cromosoma, mosaicismos, isocromosomas, cromosomas en anillo y otras presentaciones menos comunes.

Se recolectó información retrospectiva del reporte de resultados del cariotipo de cada paciente. Se registró la presentación citogenética (resultado de cariotipo).

Tipo de muestra: sangre periférica (niños o adultos), líquido amniótico, vellosidad corial o sangre de cordón umbilical (in útero); se clasificó el momento de toma de la muestra como prenatal o postnatal. Se excluyeron los casos con datos incompletos, informe confuso o ilegible y pacientes de sexo masculino.

Los datos fueron consignados en un formato de recolección elaborado por los investigadores, las distintas presentaciones citogenéticas se consignaron en grupos con características similares, siguiendo los lineamientos de la literatura internacional. Las variables cuantitativas fueron analizadas mediante tablas y gráficas tabuladas en Microsoft Excel® y posteriormente analizada en el paquete estadístico Stata 11®, determinándose frecuencias y asociaciones estadísticas entre las variables a estudiar.

Se revisó la literatura internacional, utilizando las bases de datos de PubMed, HINARI, OVID, ScienceDirect y Scielo, se seleccionaron aquellos artículos que tuviesen como mínimo 50 casos en diagnóstico prenatal ó 100 casos en diagnóstico posnatal, en los estudios que no diferenciaron el momento del diagnóstico se estableció un número mínimo de 150 casos, además de un único trabajo previamente publicado en Colombia. A las series de casos de estos trabajos se aplicó la prueba de χ^2 (chi cuadrado), en dos ocasiones: comparando con la totalidad de los casos de nuestro reporte e incluyendo solamente los casos diagnosticados pre o posnatalmente según el caso. El estudio contó con el aval del comité de ética humana de la Universidad del Valle y de la Clínica DIME.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se encontraron 181 casos que cumplían los criterios de inclusión, con cariotipos positivos para un diagnóstico compatible con alguna presentación citogenética de ST. En el 38% de los casos (n=69), la muestra fue tomada prenatalmente: de líquido amniótico (LA) en 58 casos, biopsia de vellosidad corial (BVC) en 7 casos y un único caso con toma de sangre fetal de cordón umbilical. Para las muestras de los 112 casos restantes, se tomó sangre periférica, posnatal. La variedad de presentación citogenética del total de los casos incluidos, diferenciados en los subgrupos de diagnóstico prenatal y postnatal, se presenta en la Tabla I. Se aplicó la prueba del test exacto de Fisher, comparando los subgrupos, de diagnóstico prenatal y de diagnóstico postnatal,

encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las dos poblaciones evaluadas (Fisher: $p < 0,001$).

Series de diagnóstico de síndrome de Turner.

Se incluyeron 3 artículos que cumplieron los criterios de inclusión; los trabajos de Syberty cols (7) y Saengel y cols (1) que cuentan con pacientes con diagnóstico posnatal y el de Papp y cols (3) solo con diagnóstico prenatal. También se incluyó un trabajo realizado con población colombiana con diagnóstico posnatal en los años 80's de Giraldo y cols (12) (Tabla I). Se les aplicó las pruebas de Chi cuadrado a estas series, en dos ocasiones a cada una, comparando con: 1) la totalidad de los casos de nuestro reporte y, 2) incluyendo solamente los casos diagnosticados pre o posnatalmente según el caso.

Se aplicó la prueba de Chi cuadrado a las series de casos seleccionadas, para determinar si correspondían a series independientes entre sí, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Hubo diferencias significativas al comparar los casos reportados en este artículo con los presentados por Sybert, Saengel, Papp y Giraldo. Se aplicó el test exacto de Fisher comparando los resultados reportados en los subgrupos de posnatal vs. Sybert, Saengel y Giraldo (series de casos postnatales) y prenatal vs. Papp (que incluye solo casos de diagnóstico prenatal), hallándose diferencias significativas ($p < 0,05$) solamente en la comparación con la serie de Papp.

DISCUSIÓN

En el síndrome de Turner se observan diferentes presentaciones citogenéticas, siendo la más frecuente, la presentación "clásica" de monosomía del cromosoma X o comúnmente conocida como "X0"; sin embargo, en la serie mas grande encontrada en la literatura revisada, se observa que esta presentación solo se encuentra en el 45% de los casos (7). De esta manera el ST, marca diferencia con otros síndromes causados por alteraciones cromosómicas como el síndrome de Down, donde la fórmula clásica de trisomía 21 se encuentra en el 95% de los pacientes (13,14,15); o los síndromes de Patau y Edwards en los cuales su fórmula cromosómica más frecuente (trisomía 13 o 18) se presenta en el 80% de los casos(16,17). Esto tiene consecuencias en el pronóstico de los casos y en la consejería genética y reproductiva de los padres (18,19).

Tabla I
COMPARACIÓN CON SERIES SEMEJANTES EN LA LITERATURA

Autor	n	45X n (%)	46Xi (Xq) n (%)	45X/ 46Xi(Xq) n (%)	45X/ 46X r n (%)	45X/ 46XX n (%)	45X/ 46XY n (%)	45X/ 46XXX n (%)	45X/ 46XXX/ 47XXX n (%)	45X/ 46XXX n (%)	45X, Xp n (%)	45X, Xq n (%)	Otros n (%)
Sybert et al.	532	241 (45,3)	35 (6,6)	40 (7,5)	32 (6,0)	75 (14,1)	37 (7,0)	17 (3,2)	13 (2,4)	9 (1,7)	33 (6,2)		
Saengel et al.	207	112 (54,1)	22 (10,6)	12 (5,8)	11 (5,3)	26 (12,6)	10 (4,8)	4 (1,9)	1 (0,5)				
Giraldo et al.	38	20 (52,6)	2 (5,2)	8 (21,0)	3 (7,8)	2 (5,2)	2 (5,2)	1 (2,6)					
Papp et al.	69	24 (34,7)				43 (62,3)						2 (2,9)	
Saldarriaga et al. Todos	181	132 (72,9)		11 (6,1)	3 (1,7)	17 (9,4)	10 (5,5)	3 (1,7)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,6)		1 (0,6)
Saldarriaga et al. Prenatal	69	66 (95,6)			1 (1,4)	2 (2,8)							
Saldarriaga et al. Posnatal	112	66 (58,9)		11 (9,8)	2 (1,7)	15 (13,3)	10 (8,9)	3 (2,6)	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,8)		1 (0,8)

En el presente estudio se encontró, que del total de los pacientes incluidos, el 73% tuvieron la presentación citogenética tradicional (X0); al comparar estos datos con los resultados de otras series de la literatura, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias relativas de las presentaciones cromosómicas. Esta diferencia puede explicarse por que este estudio contiene casos de diagnóstico pre y posnatal; a su vez, el importante aporte de pacientes con diagnóstico prenatal con X0 (95%), al total de casos produciría la diferencia con estudios donde el diagnóstico fue exclusivamente posnatal.

Al clasificar los pacientes en subgrupos, dependiendo del momento de realización del diagnóstico (pre y posnatal) encontramos que el 58% en los casos con diagnóstico posnatal, presentaban la fórmula cromosómica 45X0, al comparar este hallazgo con la literatura revisada, donde solo se incluyeran casos de diagnóstico posnatal; se observó que la frecuencia de dicha presentación es similar, así: Sybert 45%, Saenger 54%, Giraldo 52%, diferencias no significativas.

Al comparar los resultados aquí encontrados en el subgrupo de casos con diagnóstico prenatal, con los reportados por Papp en el 2006 (3), quien reporta únicamente casos de diagnóstico prenatal, encontramos que la frecuencia de la fórmula cromosómica 45X0, es de 95% vs 34%, respectivamente. Siendo una diferencia amplia y estadísticamente significativa que podría ser explicada por diferencias en la población estudiada; probablemente en nuestra población la indicación de los procedimientos invasivos para realizar el cariotipo permitió el diagnóstico de anomalías fetales de mayor complejidad. Sin embargo ninguno de los dos estudios aportó los datos para aclarar este factor.

Al comparar nuestros resultados, según diagnóstico pre y posnatal, se encontró que la fórmula citogenética X0 correspondió al 95% y 58% de los casos, respectivamente, diferencias estadísticamente significativas. Esto se debe, a que pacientes con ST, que presentan la fórmula X0, tiene mayor expresión fenotípica, presentando malformaciones complejas y mayor mortalidad in útero, entre el 95 y el 99% de los casos de diagnóstico prenatal mueren antes del nacimiento, evidenciando la gravedad de esta presentación citogenética (7,11,20,21,22). Se considera que los hallazgos fenotípicos se pueden evidenciar con mayor facilidad en la ecografía obstétrica, tras la cual se genera la sospecha de cromosomopatía y se justifica la realización de una prueba invasiva como biopsia de vellosidad co-

rial, amniocentesis o cordocentesis (20,21,22). Al contrario de los casos con ST diagnosticado posnatalmente, donde una proporción considerable tendrían una fórmula cromosómica diferente de X0, sugiriendo que las otras presentaciones tiene manifestaciones menos graves para la sobrevivencia de estos pacientes.

El estudio, manejo y tratamiento del ST, representa un reto para los médicos y en particular para los especialistas en ginecología y obstetricia, que deberán enfrentarse a la patología en diferentes escenarios, donde resaltan parejas con resultado de un cariotipo obtenido in útero, en el contexto del control prenatal o pacientes que consultan por amenorrea primaria o alteraciones Mülllerianas; deberá entonces interpretar el resultado del cariotipo, considerando las complicaciones y la severidad del cuadro clínico al presentar la clásica monosomía del cromosoma X o alguna de las variantes ya descritas. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten en su cariotipo un cromosoma Y en alguna línea celular, pues este hallazgo tiene gran relación con la aparición de un extraño tumor, el gonadoblastoma, en el 30% de los casos (7,8,23,24).

Al considerar el impacto que la presentación citogenética del ST tiene en el cuadro clínico, se puede dar un mejor manejo y pronóstico a la paciente, a la vez que se brinda a los familiares una adecuada consejería genética, con aclaración de posibilidad de repetición y extensión de estudios citogenéticos a los padres (1,7,19).

CONCLUSIONES

Se aporta un estudio con un número considerable de casos de ST, encontrándose que existen diferencias significativas en los cariotipos de los pacientes diagnosticados in útero, con respecto a los diagnosticados en vida extrauterina. Se postula que esa diferencia tendría una explicación biológica sobre la posibilidad de muerte in útero por la ausencia total del cromosoma X. La presentación citogenética del ST tiene gran importancia en la práctica médica y gineco-obstétrica, pues influye directamente sobre el pronóstico de morbilidad y mortalidad de fetos, niños y adolescentes que asisten a consulta con diagnóstico de cariotipo de síndrome de Turner. Se debe dar un manejo especial a pacientes que presentan un cromosoma Y dada su asociación con gonadoblastoma. Además, para cada variante de la presentación citogenética existe una consejería genética específica que se debe realizar idealmente en conjunto con un genetista.

Agradecimientos: A los laboratorios de citogenética del departamento de Morfología de la Universidad del Valle y del Instituto de Genética Médica "Carolina Isaza" por facilitar la información.

REFERENCIAS

- Saengel P. Turner syndrome. En: Sperling M., Editor. *Pediatrics endocrinology*. 3rd Edition. Philadelphia: Elsevier, 2008. p. 610-61.
- Chuchracki M, Szczepaniak A, Sedziak A, *et al*. Frequency of prevalence of Turner syndrome in fetuses of patients referred to genetic amniocentesis in 2007-2011. *Przegl Lek* 2012;69(10):1011-4.
- Papp C, Beke A, Mezei G, *et al*. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. *J Ultrasound Med* 2006;25(6):711-7; 718-20.
- Hsu L. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. En: Milunsky A (Ed). *Genetic disorder and the fetus*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1998. p. 179-248.
- Turner C, Dennis NR, Skuse NH, Jacobs PA. Seven ring (X) chromosomes lacking XIST locus, six with an unexpectedly mild phenotype. *Hum Genet* 2000;106:93-100.
- Ranke M, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001;358:309-14.
- Sybert V, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38.
- Pinsker JE. Turner syndrome: Updating the paradigm of clinical care. *J ClinEndocrinolMetab* 2012;97:994-1003.
- Chacko E, Graber E, Molly O, *et al*. Update on Turner and Noonan syndromes. *EndocrinolMetabClin N Am* 2012;41:713-34.
- Saldarriaga W, Sánchez F, Isaza C. Síndrome de Turner con mosaicismo 45X/46XY. Reporte de caso. *RevChilObstetGinecol* 2011;76:47-51.
- Stochholm K, Juul S, Juel K, *et al*. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* 2006;91:3897-902.
- Giraldo A, Silva E, Bueno ML, *et al*. Estudio citogenético de 38 pacientes con síndrome de Turner. *Biomédica* 1983;3:104-17.
- Megarbane A, Ravel A, Mircher C, *et al*. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med* 2009;11:611-6.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#190685 } : {10/25/2013};<http://omim.org/> Acceso el 20 de enero de 2014.
- Mikkelsen M. Down's syndrome cytogenetic epidemiology. *Hereditas* 1977;86:45-59.
- Careda A, Carey J. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:81.
- Hassold T, Jacobs P A, Leppert M, Sheldon M. Cytogenetic and molecular studies of trisomy 13. *J Med Genet* 1987;24:725-32.
- Barber JCK,McKinlay GRJ, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counselling. *Human Genet*2012;131:1393-4.
- Verp MS, Bombard AT, Simpson JL, Elias S, Reynolds JF, Hall JG. Parental decision following prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormality. *Am J Med Genet* 1988;29:613-22.
- Chuchracki M, Szczepaniak A, Sedziak A, *et al*. Frequency of prevalence of Turner syndrome in fetuses of patients referred to genetic amniocentesis in 2007-2011. *Przegl Lek*2012;69:1011-4.
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, *et al*. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 1996;312:16-21.
- Grayholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner Syndrome. *J ClinEpidemiol* 1998;51:147-58.
- Grayholt CH. Medical problems of adult Turner's syndrome. *Horm Res* 2001;56 Suppl 1:44-50.
- Ostberg JE, Conway GS. Adulthood in women with Turner syndrome. *Horm Res* 2003;59:211-21.

Trabajos Originales

Efectos del consumo de alcohol vía vaginal en adolescentes en cuatro colegios de la ciudad de Medellín, Colombia

Adriana Arango M.¹, Carla Valentina Vanegas M.^a

¹ Ginecóloga, MSc Epidemiología, Universidad CES. Colombia

^a Alumna, Escuela de Medicina, Universidad CES. Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: La adolescencia es una etapa de la vida en la que los adolescentes intentan reafirmar su independencia y en muchas ocasiones se puede ver esto rechazando la escala de valores de sus padres. No es de sorprender que en este proceso los adolescentes tengan un consumo mayor de alcohol, el cual puede traer muchas consecuencias tanto en la salud física como psicológica y social. Adicional al consumo vía oral las jóvenes buscan vías alternas para evitar ser descubiertos por la sociedad como es el uso de la vía vaginal. *Objetivo:* Describir los efectos del uso de alcohol vía vaginal y su entorno social en adolescentes escolarizadas. *Método:* Estudio descriptivo, en el que se efectuaron 1028 encuestas a las adolescentes de los grados 9, 10 y 11 de cuatro colegios de diferente estrato socio-económico en la ciudad de Medellín. El análisis y la interpretación de los datos se realizaron mediante estadística descriptiva. *Resultados:* El consumo de alcohol en las adolescentes escolarizadas es frecuente tanto vía oral como vaginal en un 59,2% y 1,7% respectivamente. El uso vaginal se acompaña de efectos locales y sistémicos. Los efectos locales en los genitales más frecuentes fueron: ardor, prurito y edema vulvo-vaginal; los efectos sistémicos se presentaron en la primera hora de uso con sensación de "borrachera". *Conclusión:* El consumo de alcohol vía oral y vaginal es frecuente en las adolescentes con efectos locales y sistémicos.

PALABRAS CLAVE: *Alcohol, vagina, adolescentes, efectos secundarios*

SUMMARY

Background: Adolescence is a stage in life when adolescents try to reaffirm their independence. In many occasions this can be observed in their disregard of their parents' values scale. It is not a surprise that through this process adolescents consume more alcohol; which brings many psychological, social and physical health consequences. In addition to the oral consumption, adolescents look for alternative ways to avoid being discovered. Consumption via vagina is one example. *Aims:* Describe the side effects of alcohol consumption via vagina and the social environment of schooled adolescents. *Method:* Descriptive study in which 1028 surveys were administered to adolescents from 9^o, 10^o and 11^o grades in 4 different socio-economic level schools in Medellín. The analysis and interpretation of the data was performed using descriptive statistics. *Results:* Schooled adolescents frequently consume alcohol orally in 59.2% as well as via vagina in 1.7%. The consumption via vagina brings with it local and systemic side effects. The most frequent local side effects in the genital area were burning sensation, itching, vulvo-vaginal edema. The only

systemic side effect present during the first hour after consumption was a drunken sensation. *Conclusion:* The consumption of alcohol orally and via vagina is frequent among adolescents bringing with it local and systemic side effects.

KEY WORDS: *Alcohol, vagina, adolescents, side effects*

INTRODUCCIÓN

El consumo de alcohol entre los adolescentes según las estadísticas, es cada vez más frecuente (1,2). Sin importar las restricciones legales, ello/as lo consumen y de alguna forma tienen facilidad para el acceso a las bebidas alcohólicas. En Colombia, según la Organización Panamericana de la Salud, un 76,4% de los jóvenes consumen alcohol (2). En Antioquia, la Secretaría de Salud entregó cifras de una encuesta hecha a los adolescentes en la que el 39,9% ha ingerido alcohol, y el 23,2% lo ha utilizado hasta la embriagues (1).

Debido a las restricciones que tiene la ley frente al consumo de alcohol en menores de edad, además, también debido al rechazo que tiene la sociedad de ver a una mujer con una copa en la mano, las adolescentes crearon la vía vaginal como una alternativa nueva de consumo. No hemos encontrado referencias en la literatura mundial acerca de los efectos del uso de alcohol vía vaginal.

El objetivo de esta comunicación es describir los efectos del uso de alcohol vía vaginal y su entorno social en adolescentes escolarizadas.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y de corte, con encuesta precodificada con las variables de interés. Dicho formulario fue respondido por 1028 estudiantes de secundaria en cuatro colegios de diferente estrato socioeconómico en la ciudad de Medellín-Colombia. Se hizo un consentimiento informado en el cual se aseguró la completa confidencialidad de la identidad de cada encuestada.

Las variables recogidas y analizadas fueron: grado de escolaridad, consumo de alcohol vía oral y vía vaginal, motivo del uso vaginal, efectos locales y sistémicos. La muestra fue calculada a criterio de los investigadores a conveniencia por no existir estudios al respecto. El análisis e interpretación de los datos se realizó por medio de estadística descriptiva. A las variables cualitativas se les calculó proporciones. A las variables cuantitativas de les

calculó medidas de tendencia central y medidas de dispersión (\pm DE). Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe y el Comité de Ética del Parque Explora.

RESULTADOS

De las 1028 encuestas, se encontró que las jóvenes tenían una edad promedio de $15,9 \pm 1,04$ años (rango: 13 - 20 años). La vía de consumo de alcohol más frecuente fue la vía oral, con un 59,2% (769) mientras que la vía vaginal aportó el 1,7% ($n=17$) sin embargo es de anotar que 250 jóvenes nunca habían consumido alcohol (24,3%). Pero 8 habían utilizado ambas vías. Con relación a la frecuencia de consumo la opción ocasionalmente fue la más referida por las jóvenes con un 52,3% ($n=538$) seguido del consumo solo en fines de semana en un 19% (195) (Tabla I).

Al consumir alcohol por vía oral ellas afirman que fueron inducidas por los amigos en un 42,5% ($n=552$) seguido de la voluntad propia en un 11,1% ($n=144$) y la familia en un 5,2% ($n=67$) (Tabla II).

El consumo de alcohol vía vaginal se encontró en un 1,7% ($n=17$) de adolescentes. Dentro de los factores que las inducen a consumir alcohol por vía vaginal tenemos que la curiosidad es el determinante más frecuentemente reportado en un 29,4%, por placer en un 17,6% siguiendo en frecuencia la presión social y el "estar a la moda" en un 11,7% cada una (Tabla III).

Tabla I
CONSUMO DE ALCOHOL VÍA ORAL EN LAS ADOLESCENTES

Consumo de alcohol vía oral	n	%
Nunca	250	24,3
Ocasionalmente	538	52,3
Fines de semana	195	19
Frecuentemente	36	3,5
Sin dato	9	0,9

Tabla II
INDUCCIÓN AL CONSUMO DE ALCOHOL VÍA ORAL

Inducción al consumo	n	%
Amigos	552	42,5
Voluntad propia	144	11,1
Familia	67	5,2
Amigos y novio	29	2,2
Mixto	37	3

Tabla III
FACTORES QUE LAS INDUCEN A CONSUMIR ALCOHOL VÍA VAGINAL

Factores que las inducen a consumir alcohol vía vaginal	n	%
Curiosidad	5	29,4
Placer	3	17,6
Presión social	2	11,7
Estar a la moda	2	11,7
Estar a la moda y curiosidad	2	11,7
Placer y curiosidad	2	11,7
Estar a la moda, curiosidad y placer	1	5,8

Las formas más frecuentes de preparar el alcohol antes de aplicarlo en la vagina fueron impregnando un tampón, una toalla o papel higiénico con licor en un 52,94% (n=9), 29,41% (n=5) y 5,88% (n=1), respectivamente, 2 no responden. Al momento de la aplicación del tampón sienten ardor vaginal en un 41,17% (n=7) seguido de haber sentido rasquiña vaginal y ardor vaginal en un 23,52% (n=4) y placer en un 17,64% (n=3) (Figura 1).

Las adolescentes dicen que sienten mareo o "borrachera" de manera inmediata después de consumir alcohol vía vaginal en un 41,17% (n=7), entre 30 a 59 minutos en un 35,29% (n=6) y solo el 5,88% (n=1) tuvo esa sensación entre 1 y 3 horas más tarde. El efecto persiste más de 2 horas en un 76,47% (n=13), seguido de un 11,76% (n=2) entre 1 a 2 horas, un 5,88% (n=1) menos de 30 minutos, y 5,88% (n=1) no respondió.

También se les preguntaron los síntomas posteriores al consumo de alcohol vía vaginal que presentaban en la vagina y región genital; el de mayor frecuencia fue el prurito vaginal con un 41,17% (n=7), ardor vaginal 17,64% (n=3) y 5,88% (n=1) sequedad vaginal. El 35,31% (n=6) restante, no referenció síntomas posteriores al consumo de alcohol vía vaginal.

Se les preguntó por síntomas propios de la resaca, y el de mayor frecuencia fue cefalea con un 70,58% (n=12) seguido de pereza, desgano y sed con un 5,88% (n=1).

Con relación a la vida sexual, un 70,58% (n=12) de las adolescentes consumidoras de alcohol vía vaginal tuvo relaciones sexuales posteriores al consumo. Los síntomas que ellas presentaron en la vagina después de haber tenido relaciones sexuales fueron en un 23,52% (n=4) dolor, ardor y rasquiña en la vagina, seguido de un 5,88% (n=1) que dijo haber sentido sensación de hinchazón.

Los motivos principales para la administración vaginal fueron la ausencia de aliento a alcohol con un 64,70% (n=11), el no llegar a la embriaguez extrema con un 11,76% (n=2), y el no ser descubiertas por sus padres con un 5,88% (n=1) (Tabla IV).



Figura 1. Síntomas y sensaciones al consumir alcohol vía vaginal.

Tabla IV
MOTIVOS PARA EL CONSUMO DE ALCOHOL
VÍA VAGINAL

Motivos	n	%
Para no tener aliento a licor	11	64,7
Para no alcanzar un alto grado de embriaguez	2	11,76
Aliento a licor y engañar a los padres	3	17,6
Para engañar a mis padres	1	5,88

DISCUSIÓN

El alcohol es una droga que ya está muy integrada en nuestra sociedad, por lo tanto el consumo de este no genera rechazo social; sin embargo, adicional a los efectos en el estado mental y físico, existe un poco de rechazo frente al consumo de alcohol por parte de la mujer.

Los adolescentes que consumen alcohol niegan sufrir alcoholismo solo porque entre semana no lo consumen, y solo lo hacen los fines de semana, pero el problema es que cuando lo consumen pasan los límites y esto puede causar problemas a futuro por fármaco dependencia (3).

Los adolescentes consumen alcohol para sentirse bien, para pertenecer a un grupo social, por el gusto hacia su sabor y desinhibirse, y así quitarse vergüenzas para hacer cosas que en otro estado no harían (3); esto confirma uno de los puntos de los resultados de la encuesta, en que las adolescentes encuestadas consumen alcohol para sentirse bien y para pertenecer a un grupo social (4).

La edad del inicio del consumo de alcohol cada vez es más precoz, según los datos de la encuesta sobre drogas a la población escolar 1998 (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas) es de 13,6 años, y la edad media de inicio de consumo semanal se sitúa en los 14,9 años, esta fuente también afirma que las chicas registran mayor prevalencia de consumo de alcohol, aunque en cantidades menores (5); en el presente estudio la edad promedio fue mayor (15,9 años).

Los resultados que arrojaron las encuestas frente al uso de alcohol vía oral, son de un 59,2% de la población encuestada, mientras que en Antioquia, las estadísticas indican que es un 39,9% de adolescentes que consume alcohol (1).

Debido a que no existe información en la literatura acerca del consumo de alcohol vía vaginal, la

única información que ahora se tiene es el presente estudio, el cual dio como resultados que un 1,7% (17/1028) de las adolescentes encuestadas consume alcohol por vía vaginal, y el mecanismo principal es la impregnación del tampón y la causa de su uso fue curiosidad principalmente, con efectos rápidos como la sensación de mareo o borrachera y locales como prurito y ardor vulvovaginal.

Todos estos resultados se pueden relacionar con varias enfermedades asociadas al sistema reproductor femenino, como lo son la vaginitis por candida, vaginosis bacteriana, enfermedad pélvica inflamatoria, entre otras (5-7).

Es necesario poner atención a este problema, ya que es deseable evitar el consumo de alcohol en adolescentes, y las consecuencias locales, sistémicas y mentales derivadas de su uso como es la enfermedad alcohólica (8,9). Aunque es importante poner atención al alcoholismo hay que mirar las costumbres relacionadas a éste, ya que el consumo de alcohol también puede llevar al consumo de drogas, lo cual también se quiere evitar y tenido en cuenta (10).

CONCLUSIÓN

El consumo de alcohol vía oral y vaginal es frecuente en las adolescentes con efectos locales y sistémicos.

REFERENCIAS

1. Las drogas ganan terreno. Rojas D. Acceso: 18 de Junio de 2010. Hallado en: <http://www.elmundo.com/portal/resultados/detalles/?idx=151722>.
2. Alcohol y Salud pública en las Américas, un caso para la acción. Organización Panamericana de la Salud. Hallado en: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/A&SP.pdf>.
3. Alcoholismo en la adolescencia, Adicción al alcoholismo. Centro de Psicología Bilbao. Hallado en: <http://www.centro-psicologia.com/es/alcoholismo-adolescentes.html>
4. Adicción al alcohol y otras drogas en adolescentes. Psicólogos sur Chiclana. Hallado en: <http://www.psicologos-sur.com/es/adiccion-al-alcohol-y-drogas.html>.
5. El alcohol en los adolescentes. En: Contribuciones a las Ciencias Sociales. Ferrer Lacosta, C. Hallado en: www.eumed.net/rev/cccss/03/cfl3.htm
6. Al-Sanouri I, Dikin M, Ayman O. Soubani. Critical care aspects of alcohol abuse. *South Med J* 2005;98:372-81.
7. Akhter S, Beckmann K, Gorelick M. Update on sexually transmitted infections. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:608-18.
8. Alcoholismo y adolescencia, tendencias actuales. Rodríguez Sánchez I, Castillo Ledo I, Torres Lugo DJ,

-
- Jiménez Hernández Y, Zurita Pacheco DM. P62. Hallado en: <http://www.paidopsiquiatria.com/numero8/art5.pdf>
9. Bardiera R, Hariyo M, Jaquenod DE Giusti C, Nápoli H. Alcoholismo en los adolescentes ¿Una enfermedad o un entretenimiento? Hallado en: <http://www.monografias.com/trabajos13/infalcoh/infalcoh.shtml>.
10. Valderrama Zurián JC. Consumo de alcohol. Hallado en: http://www.saludalia.com/Saludalia/web_saludalia/vivir_sano/doc/alcohol_y_drogas/doc/alcohol_jovenes.htm
-

Trabajos Originales

Glicosaminoglicanos como posibles reguladores de inflamación durante la malaria placentaria

Erika Garrido Z.^{1a}

¹ Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria (GISAFACO). Programa de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

^a Microbióloga, MSc Biología.

RESUMEN

Los mecanismos fisiopatológicos de la malaria placentaria son hasta el momento poco comprendidos, y el daño placentario derivado de la infección por *Plasmodium* spp se ha relacionado con eventos adversos del embarazo que afectan directamente el desarrollo del feto. Las concentraciones placentarias de algunas citocinas como la IL-10, TNF- α y TGF- β y glicosaminoglicanos como el CSA, HA y HS podrían estar participando de forma reguladora en los eventos inflamatorios placentarios durante la infección por *Plasmodium* spp.

PALABRAS CLAVE: *Malaria placentaria, inflamación placentaria, citosinas, placenta, glicosaminoglicanos*

SUMMARY

The pathophysiological mechanisms of placental malaria are until now poorly understood and the placental damage resulting from infection by *Plasmodium* spp has been linked to adverse pregnancy events that directly affect fetal development. Placental concentrations of some cytokines such as IL-10, TNF- α and TGF- β and glycosaminoglycans such as CSA, HA and HS could be involved in a regulatory role in placental inflammation during infection by *Plasmodium* spp.

KEY WORDS: *Placental malaria, placental inflammation, cytokines, placenta, glycosaminoglycans*

INTRODUCCIÓN

En áreas de transmisión para la malaria, después de los niños menores de cinco años, las gestantes son la población más susceptible para contraer la infección, debido tanto a los cambios hormonales como a las variaciones en la respuesta inmune (1), que aún siendo condiciones fisiológicas propias del embarazo, predisponen a la gestante a

un mayor riesgo frente a las infecciones. La susceptibilidad es aún mayor en mujeres nunca antes expuestas a la malaria, debido principalmente a la falta de patrones inmunitarios frente a la presencia del parásito, que se construyen tras sucesivos episodios de malaria.

Para evadir la respuesta inmune, *Plasmodium* spp hace que las formas maduras del parásito se secuestren en los lechos vasculares de órganos

profundos, donde ha encontrado receptores de adherencia para los glóbulos rojos parasitados; en el caso de las gestantes, el parásito genera fenotipos adherentes que reconocen al condroitín sulfato A (CSA) como receptor de adherencia, el CSA, se halla exclusivamente en la placenta, lo que explica que los parásitos placentarios no se aislen en ningún otro individuo no gestante, por lo tanto, la presencia de CSA en la placenta es otro factor predisponente para el padecimiento de la infección placentaria (2). En la placenta, se encuentran otros glicanos como el heparán sulfato (HS) y el ácido hialurónico (HA) que forman parte de la matriz extracelular de dicho tejido y que además de receptores, podrían tener participación en eventos regulatorios de la respuesta inmunitaria local (3,4).

La presencia de parásitos de la malaria en la placenta y de hemozoina, inducen la movilización de células fagocíticas como monocitos/macrófagos y neutrófilos hacia el sitio de la infección y estas a su vez liberan citocinas proinflamatorias que inducen alteraciones patológicas de la placenta impidiendo un adecuado intercambio de oxígeno y nutrientes en la interface materno-fetal (5,6), por tal razón, la malaria placentaria se ha asociado con eventos adversos del embarazo que comprometen la salud de la gestante y el desarrollo del feto (7).

Agente causal y ciclo de vida

La malaria placentaria (MP) es una infección causada por parásitos del género *Plasmodium*, pertenecientes al Phylum Apicomplexa. Hasta la fecha se han documentado 5 especies responsables de la infección a humanos, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. El primero es la especie más ampliamente estudiada y se considera la más agresiva y el segundo es la especie prevalente en Latinoamérica.

Los parásitos de la malaria son vectorizados por mosquitos hembra del género *Anopheles*. En el vector, el parásito desarrolla la fase sexuada o gametogonia y en el hospedero intermediario (vertebrado – hombre) lleva a cabo la etapa asexual denominada esquizogonia; de igual forma, en el vertebrado presenta un ciclo hepático y un ciclo intraeritrocítico.

Susceptibilidad de la gestante y la placenta a la malaria

Existen factores que predisponen a la gestante a un mayor riesgo de padecer la infección malarica si se compara con su contraparte no gestante. La embarazada experimenta cambios fisiológicos

como una mayor temperatura corporal con la consecuente sudoración, y por ende, una mayor emisión de sustancias volátiles producto de la actividad de su microflora. Dichos cambios fisiológicos, además de una mayor emisión de dióxido de carbono, se constituyen en señales químico atrayentes para el mosquito, aumentando la probabilidad de la picadura (8).

Otro elemento que pone a las gestantes como un grupo de mayor riesgo frente a la malaria, es la modulación de la respuesta inmune que tiene lugar durante la gestación, pues debido a la presencia de antígenos paternos en el feto, este podría ser rechazado como un alojerto. Para promover el sostenimiento de la gestación, y lograr esa modulación inmune, la embarazada presenta niveles elevados de estrógenos y progesterona que ejercen su efecto directamente sobre una subpoblación de células NK (natural killer) placentarias con actividad lítica reducida y sobre las células de la decidua inhibiendo en estas la liberación de citocinas proinflamatorias. La madre por lo tanto exhibe un perfil inmune basado principalmente en una respuesta de tipo humoral quedando expuesta a los agentes microbianos intracelulares como *Plasmodium* que requieren una respuesta inmune de tipo celular (9-11).

Una vez infectada la gestante, los parásitos presentan una gran afinidad para adherirse al epitelio de las vellosidades trofoblásticas, pues la población de parásitos de gestantes expresa una variante de la proteína de membrana del eritrocito de *Plasmodium falciparum* 1 (PfEMP1), exclusiva de las embarazadas, que tiene como receptor de adherencia al CSA, glicano abundante en la placenta y no accesible para esta población parasitaria particular en otro lecho vascular (12), frente al que se desarrollan anticuerpos tras sucesivas infecciones en gestaciones diferentes (13,14). La presencia del parásito induce un cambio del estado inmunológico por lo que se activa en la placenta una marcada respuesta tipo Th1 o celular, promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IFN- γ , IL-8, entre otras. La elevada expresión de estas citocinas a nivel local, es responsable del daño tisular que se ha observado en las placentas malaricas y, como consecuencia de ello, del impacto de la malaria placentaria sobre el desarrollo del feto (15-17).

Respuesta inflamatoria en la placenta

En la placenta malarica, el microambiente inflamatorio es alterado por la presencia del parásito, al igual que en otras infecciones intracelulares como leishmaniasis, toxoplasmosis y tuberculosis, el perfil

de citocinas en la placenta se inclina hacia un predominio Th1, es decir, citocinas proinflamatorias (IL-2, IFN- γ y TNF- α); en cuanto al perfil Th2 (IL-10, IL-6 y TGF- β) citocinas antiinflamatorias o reguladoras, los resultados son discrepantes, no dejando claro el rol antiinflamatorio de la IL-10 y el TGF- β .

Se ha descrito ya que como consecuencia de la implantación y la placentación, se genera un ambiente inflamatorio en la placenta, puesto que las NKu y células del trofoblasto bajo influjo hormonal, son activas en la liberación de citocinas proinflamatorias que inducen un reclutamiento de diferentes células inmunes como linfocitos, células dendríticas, monocitos/macrófagos y neutrófilos que tienen a cargo importantes funciones para el sostenimiento de la gestación y durante el parto (18). En pequeñas cantidades, las citocinas proinflamatorias cumplen con las funciones ya descritas; no obstante, durante la infección por *Plasmodium* spp, se ha encontrado un aumento de las mismas que produce daño de la arquitectura placentaria y este a su vez genera efectos adversos en el desarrollo del feto y en la salud de la gestante (19).

Histopatología de la placenta

Durante la infección por *P. falciparum* la placenta puede acoger una gran cantidad de parásitos, células inflamatorias y pigmento malarico. Estos hallazgos fueron descritos inicialmente por Bignami en 1898, y Serini en 1902 (20), posteriormente, se reportó la presencia de parásitos y pigmento en extendido delgado de sangre placentaria, la marcada susceptibilidad de la placenta a la infección malarica, depende en gran medida de mayores niveles de cortisol presentes en las gestantes con malaria y la modulación inmune local (16).

Al examen histológico, tanto los parásitos como la hemozoina son detectados fácilmente y cuando hay presencia de parásitos en el tejido, se localizan en el EIV; por su parte, el pigmento, se distribuye libre, sobre depósitos de fibrina de la placenta o al interior de macrófagos que se reclutan en mayores cantidades en la placenta durante la infección por *P. falciparum*. Una característica llamativa del secuestro placentario es la ausencia de rosetas que sí se observa en la malaria cerebral, lo que probablemente se debe al fenotipo de adherencia de los parásitos que infectan a la placenta (21) (Figura 1).

Los estudios que documentan el daño placentario como consecuencia de la infección por parásitos de la malaria, han descrito diversas lesiones que se presentan debido a un dramático aumento

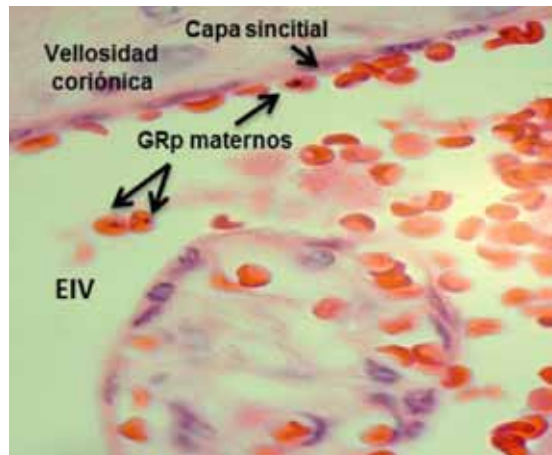


Figura 1. Glóbulos rojos parasitados en el espacio intervilloso. Histopatología, coloración H&E (100 X) se observa señalado el EIV, lugar en el que se encuentran los glóbulos rojos parasitados (GRp) de la madre, y se identifica la vellosidad coriónica con la correspondiente capa sincitial formada por células del sincitiotrofoblasto, que la separa del EIV. Fuente: Ana María Vásquez, Grupo Malaria 2007.

de la inflamación local en comparación con placentas sanas. Los hallazgos histopatológicos clave en placentas malaricas fueron hechos por Galbraith y cols en 1980 (22), y Walter y cols en 1981 (23), sus estudios reportaron cambios histopatológicos en el tejido placentario como daño a las vellosidades coriónicas con diferentes grados de severidad desde el EIV hasta el estroma velloso. Los estudios realizados por estos autores refirieron como principales características histopatológicas de las placentas malaricas: 1. Elevación en el infiltrado de monocitos en el EIV; 2. Daño inespecífico al trofoblasto; 3. Adelgazamiento de la membrana basal del trofoblasto. Posteriormente, en 1989 Yamada y cols (24), reportaron además necrosis focal, pérdida parcial de las microvellosidades, depósitos de fibrina y nodos sincitiales que son agregados de núcleos sincitiales protruyendo hacia el EIV (16).

Todas las alteraciones que afectan la arquitectura de la placenta se derivan de la marcada inflamación local debida a la presencia del parásito. El daño tisular se acompaña de un suministro deficiente de oxígeno al tejido placentario y como consecuencia, se tiene un pobre tránsito de nutrientes y oxígeno en la interfase materno fetal, eventos

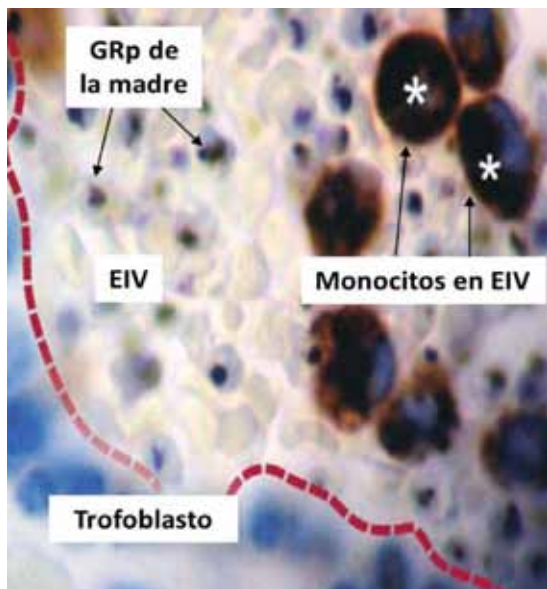


Figura 2. Infiltrado inflamatorio placentario en la infección por *Plasmodium* spp. Histopatología, coloración inmunohistoquímica (100 X) se observa señalado el espacio intervelloso (EIV), glóbulos rojos parasitados (GRp) de la madre, se identifica el trofoblasto, y células del infiltrado inflamatorio correspondientes a monocitos, en el EIV. Tomado y modificado de: *Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity*; Stephen J. Rogerson, 2007.



Figura 3. Daño al tejido placentario durante la infección por *Plasmodium* spp. Histopatología, coloración Giemsa (100 X) se observa señalado el EIV, lugar en el que se encuentran los glóbulos rojos parasitados (GRp) de la madre, y se identifica la vellosidad corionica con depósitos de fibrina y en ella pigmento malárico, adicionalmente la formación de nudos sincitiales. Fuente: Ana María Vásquez, Grupo Malaria 2007.

asociados con bajo peso al nacer (BPN) y parto pretérmino (25-27) (Figura 2 y 3).

Glicosaminoglicanos, citoadherencia e inflamación

Los glicosaminoglicanos (GAGs) son carbohidratos, conocidos también como glicanos, organizados en cadenas de heteropolisacáridos generalmente compuestas de hexosamina y ácido glucurónico, los GAGs, normalmente se encuentran unidos a una proteína core dando lugar a la formación de proteoglicanos, ampliamente distribuidos en los tejidos animales (28,29).

En la placenta humana, estas moléculas son producidas por las células del estroma veloso, células del trofoblasto y del sincitiotrofoblasto (30), donde cumplen funciones reguladoras para el sostenimiento de la gestación y, durante la infección por *Plasmodium* spp, median el secuestro de eritrocitos parasitados en el EIV.

Por lo anterior, la presencia de GAGs en la placenta constituye un aspecto clave en la patología de la placenta malárica (12,31). Uno de los principales glicanos presentes en la placenta, identificado como el receptor por excelencia de eritrocitos parasitados con *Plasmodium* spp en este tejido es el CSA. En un estudio realizado por Vásquez y cols (32), mencionan que el CSA podría estar actuando indirectamente como inductor de inflamación de la placenta en MP por *P. falciparum* y otros estudios recientes ponen de manifiesto la participación de esta molécula como regulador de la inflamación en diversos modelos biológicos tales como la enfermedad de Bowel y reparación de diversos tejidos lesionados (33,34).

Además del CSA, en la placenta se presentan otros glicanos como el HA y el HS. El HA, compuesto por cadenas de unidades de disacáridos repetidos de N-acetilglucosamina (GlcNac) y ácido glucurónico, este glicano es particularmente abundante en el endotelio y en la superficie del sincitiotrofoblasto donde se cree que media el sostenimiento de la gestación al promover la proliferación, migración e invasión celular (35,36). Además, en otros tejidos como el pulmón, se ha comprobado su actividad reguladora de la inflamación durante procesos infecciosos o de injuria, ya que participa en el reclutamiento de células inflamatorias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias (37). El HA difiere de otros glicanos, en que carece de sulfatación; no obstante, hay pruebas de que es una molécula mediadora del secuestro de eritrocitos parasitados con *Plasmodium* spp en la placenta (31,38). No se debe perder de vista que en una investigación realizada por Maharjan y cols en 2011 (39),

en tejido pulmonar, mostró que durante eventos de injuria al tejido o durante procesos infecciosos, el HA se rompe dando origen a una variedad de HA llamada ácido hialurónico de baja masa molecular (LMWHA), el cual demostró ser promotor de la fagocitosis al estimular particularmente monocitos infiltrados al tejido (40).

Por último, respecto al HS se sabe que es mediador en la formación de rosetas de eritrocitos parasitados así como de la adherencia de eritrocitos parasitados en el endotelio vascular de órganos como el pulmón y el cerebro (38,41), pero no se ha descrito como participe en el secuestro placentario. Sin embargo, un posible rol de esta molécula en la placenta tiene que ver con la modulación de la inflamación local tanto durante la gestación sana como durante la infección placentaria por *Plasmodium* spp, pues hay estudios en líneas celulares esplénicas que lo involucran de manera contundente como modulador de la respuesta inmune tipo Th1 promoviendo la liberación de citocinas pro-inflamatorias como el TNF- α de gran importancia durante la infección placentaria por *Plasmodium* spp (3,4).

Queda planteada la necesidad de diseñar estudios que permitan saber cuál es el verdadero rol de los GAGs en los eventos inflamatorios durante la MP y si otras moléculas presentes en el microambiente placentario, influyen en la expresión de estas moléculas.

CONCLUSIÓN

Los GAGs como moléculas adherentes y reguladoras intervienen sin lugar a dudas en importantes eventos que promueven y sostienen la gestación, identificar con exactitud su participación en la respuesta inflamatoria placentaria en la infección de la placenta por *Plasmodium* spp no solo permitirá comprender a fondo la fisiopatología de la MP, sino que también permitirá desarrollar estrategias para combatirla oportunamente.

REFERENCIAS

- Bakheit KH, Bayoumi NK, Eltom AM, Elbashir MI, Adam I. Cytokines profiles in Sudanese women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009;28(2):224-9.
- Fried M, Duffy PE. Maternal malaria and parasite adhesion. *J Mol Med (Berl)* 1998;76(3-4):162-71.
- Wrenshall L. Role of the microenvironment in immune response to transplantation. *Springer Semin Immunopathol* 2003;(2):199-213.
- Rashid RM, Lee JM, Fareed J, Young MRI. In vitro heparan sulfate modulates the immune responses of normal and tumor-bearing mice. *Immunol Invest* 2007;36(2):183-201.
- Suguitan AL, Leke RGF, Fouda G, Zhou A, Thuita L, Metenou S, *et al.* Changes in the levels of chemokines and cytokines in the placentas of women with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2003 1;188(7):1074-82.
- Abrams ET, Brown H, Chensue SW, Turner GDH, Tadesse E, Lema VM, *et al.* Host response to malaria during pregnancy: placental monocyte recruitment is associated with elevated beta chemokine expression. *J Immunol* 2003;170(5):2759-64.
- Fried M, Muga RO, Misore a O, Duffy PE. Malaria elicits type 1 cytokines in the human placenta: IFN-gamma and TNF-alpha associated with pregnancy outcomes. *J Immunol* 1998;160(5):2523-30.
- Jiménez J. Epidemiología de la malaria durante el embarazo. *medicasuis.org* 2008;(52). Citado 2014 Junio 17. Disponible en: <http://www.medicasuis.org/antiores/volumen21.3/3.pdf>
- Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoia K, Brabin B, *et al.* Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007 Feb;7(2):93-104.
- Ismail MR, Ordi J, Menendez C, Ventura PJ, Aponte JJ, Kahigwa E, *et al.* Placental pathology in malaria: a histological, immunohistochemical, and quantitative study. *Hum Pathol* 2000;31(1):85-93.
- Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64(1-2 Suppl):28-35.
- Fried M, Duffy P. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 1996;1996:272:502-4.
- O'Neil-Dunne I, Achur RN, Agbor-Enoh ST, Valiyaveetil M, Naik RS, Ockenhouse CF, *et al.* Gravity-dependent production of antibodies that inhibit binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to placental chondroitin sulfate proteoglycan during pregnancy. *Infect Immun* 2001;69(12):7487-92.
- Taylor DW, Zhou A, Marsillio LE, Thuita LW, Leke EB, Branch O, *et al.* Antibodies that inhibit binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A and to the C terminus of merozoite surface protein 1 correlate with reduced placental malaria in Cameroonian women. *Infect Immun* 2004;72(3):1603-7.
- Brabin BJ. An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull World Health Organ* 1983;61(6):1005-16.
- Matteelli A, Caligaris S, Castelli F, Carosi G. The placenta and malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1997;91(7):803-10.
- Salih MM, Mohammed AH, Mohammed AA, Adam GK, Elbashir MI, Adam I. Monocytes and macrophages and placental malaria infections in an area of unstable malaria transmission in eastern Sudan. *Diagn Pathol* 2011;6(1):83. doi: 10.1186/1746-1596-6-83
- Rico-Rosillo M, Robledo G. Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo. *Ginecol Obs Mex* 2012;80(5):332-40.
- Bardají A, Sigauque B, Sanz S, Maixenchs M, Ordi

- J, Aponte JJ, *et al.* Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity. *J Infect Dis* 2011;203(5):691-9.
20. Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, Menéndez C, Verhoeff FH, McGready R, *et al.* The sick placenta-the role of malaria. *Placenta* 2004;25(5):359-78.
 21. Maubert B, Fievet N, Tami G, Boudin C, Deloron P. Cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the human placenta. *Parasite Immunol* 2000;22(4):191-9.
 22. Galbraith RM, Fox H, Hsi B, Galbraith GM, Bray RS, Faulk WP. The human materno-foetal relationship in malaria. II. Histological, ultrastructural and immunopathological studies of the placenta. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980;74(1):61-72.
 23. Walters PR, Garin Y, Philippe B. Placental pathologic changes in malaria placental pathologic changes in malaria a histologic and ultrastructural study. *Am Assoc Pathol* 1982;109:330-42.
 24. Yamada M, Steketee R, Abramowsky C, Kida M, Wirima J, Heymann D, Rabbege J, Breman J, Aikawa M. *Plasmodium falciparum* associated placental pathology: a light and electron microscopic and immunohistologic study. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:161-8.
 25. Rogerson SJ, Brown HC, Pollina E, Abrams ET, Tadesse E, Lema VM, Molyneux ME. Placental tumor necrosis factor alpha but not gamma interferon is associated with placental malaria and low birth weight in Malawian women. *Infect Immun* 2003;71(1):267-70.
 26. Bulmer JN, Rasheed FN, Francis N, Morrison L, Greenwood BM. Placental malaria. I. Pathological classification. *Histopathology* 1993;22(3):211-8.
 27. McGready R, Davison BB, Stepniewska K, Cho T, Shee H, Brockman A, *et al.* The effects of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(4):398-407.
 28. Dwek MV, Brooks SA, Schumacher U. *Functional & Molecular Glycobiology*. BIOS Scientific 2002.
 29. Gagneux P, Varki A. Evolutionary considerations in relating oligosaccharide diversity to biological function. *Glycobiology* 1999;9(8):747-55.
 30. Kirn-Safran C, D'Souza S, Carson D. Heparan sulfate proteoglycans and their binding proteins in embryo implantation and placentation. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19(2):187-93.
 31. Beeson J, Rogerson S, Cooke B. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat Med* 2000;6(1):86-90.
 32. Vásquez AM, Segura C, Blair S. Induction of pro-inflammatory response of the placental trophoblast by *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes and TNF. *Malar J* 2013;12:421. doi: 10.1186/1475-2875-12-421.
 33. Principi M, Giorgio F, Losurdo G, Neve V, Contaldo A, Di Leo A, *et al.* Fibrogenesis and fibrosis in inflammatory bowel diseases: Good and bad side of same coin? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013;4(4):100-7.
 34. Thelin MA, Bartolini B, Axelsson J, Gustafsson R, Tykesson E, Pera E, *et al.* Biological functions of iduronic acid in chondroitin/dermatan sulfate. *FEBS J* 2013;280(10):2431-46. Available from:
 35. Sunderland CA, Bulmer JN, Luscombe M, Redman CW SG. Immunohistological and biochemical evidence for a role for hyaluronic acid in the growth and development of the placenta. *J Reprod Immunol* 1985;8:197-212.
 36. Parmley RT, Takagi M DF. Ultrastructural localization of glycosaminoglycans in human term placenta. *Anat Rec* 1984;210(3):477-84.
 37. Noble PW1, Albera C, Bradford WZ CU. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-9.
 38. Beeson JG, Rogerson SJ, Brown G V. Evaluating specific adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to immobilised hyaluronic acid with comparison to binding of mammalian cells. *Int J Parasitol* 2002;32(10):1245-52.
 39. Maharjan AS, Pilling D, Gomer RH. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One* 2011;6(10):e26078.
 40. Ismail MR, Ordi J, Menendez C, Ventura PJ, Aponte JJ, Kahigwa E, *et al.* Placental pathology in malaria: a histological, immunohistochemical, and quantitative study. *Hum Pathol* 2000;31(1):85-93.
 41. Chen Q, Barragan A, Fernandez V, Sundström A, Schlichtherle M, Sahlén A, Carlson J, Datta S, Wahlgren M. Identification of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) as the rosetting ligand of the malaria parasite *P. falciparum*. *J Exp Med* 1998;187(1):15-23.
-

Trabajos Originales

Prevalencia de depresión posparto en puérperas adolescentes y adultas

Katherine L. Molero ¹, José Ramón Urdaneta Machado ², Charles Sanabria V. ³, Nasser Baabel Zambrano ³, Alfi Contreras Benítez ¹, Estefany Azuaje Quiroz ^a, Nadia Baabel Romero. ^a

¹División de Estudios para Graduados, ²Escuela de Bioanálisis. ³Facultad de Medicina, Escuela de Medicina. Universidad del Zulia, Venezuela.

^aAlumno. Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la prevalencia de depresión posparto (DPP) entre puérperas adolescentes y adultas atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo", en San Francisco, Estado Zulia, Venezuela. **Métodos:** Investigación comparativa con diseño no experimental, transeccional, de casos y controles, que incluyó una muestra de 100 mujeres en puerperio tardío, divididas en dos grupos pareados de 50 adolescentes (casos) y 50 adultas (controles); las que fueron evaluadas mediante la aplicación de la Escala de Depresión Postparto de Edimburgo (EDPS) y por un guión de entrevista para identificar los factores de riesgos asociados a esta patología. **Resultados:** Al comparar las puntuaciones totales en la EDPS las adolescentes mostraron un puntaje promedio menor que las adultas ($5,88 \pm 1,96$ vs. $11,58 \pm 2,9$; $p < 0,001$), mostrando significativamente una mayor frecuencia de ansiedad ($p < 0,05$), sentimiento de culpa ($p < 0,001$) y dificultad para la concentración ($p < 0,001$), que es indicativo de un mayor riesgo de presentar DPP. Traduciéndose en 4% de puérperas adolescentes y 72% de las adultas con probable DPP, que al confirmarse mediante la entrevista del DSM IV mostró una prevalencia de 2% y 38%, en adolescentes y adultas respectivamente. En las adultas predominó como factores de riesgo significativos el bajo nivel educativo ($p < 0,05$), las dificultades con la lactancia ($p < 0,001$) y la presencia de trastornos afectivos desde el embarazo ($p < 0,001$). **Conclusión:** La DPP fue más prevalente en las madres adultas que en las adolescentes.

PALABRAS CLAVE: *Adolescencia, depresión posparto, embarazo adolescente, puerperio*

SUMMARY

Aim: To compare the prevalence of postpartum depression in postpartum adolescents and adults treated in the Obstetrics and Gynecology Service at the Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo" in San Francisco, Zulia State, Venezuela. **Methods:** This is a comparative research with non-experimental and transectional design, which included a sample of 100 women in late postpartum, divided into two groups of 50 adolescents (cases) and 50 adults (controls), which were evaluated by application of Postpartum Depression Scale Edinburgh (EDPS) and an interview guide to identify risk factors associated with this condition. **Results:** Comparing the total scores in EDPS adolescent mothers showed lower average score than adults (5.88 ± 1.96 vs. 11.58 ± 2.9 ; $p < 0.001$), who showing significantly greater frequency of anxiety ($p < 0.05$), guilt

($p < 0.001$) and impaired concentration ($p < 0.001$), which was indicative of an increased risk of postpartum depression in adults women. Resulting in 4% of and 72% of adolescents and adult postpartum women respectively, with postpartum depression likely that the interview confirmed by DSM IV showed a prevalence of 2% and 38%, respectively adolescents and adults; predominantly in adult women as factors significant risk have a low educational level ($p < 0.05$), difficulties with breastfeeding ($p < 0.001$) and the presence of affective disorders from pregnancy ($p < 0.001$). *Conclusion:* The postpartum depression was more prevalent among the adult mothers.

KEY WORDS: *Adolescents, adolescent pregnancy, postpartum depression, puerperium*

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos veinticinco años las conductas sexuales de hombres y mujeres se ha modificado como resultante de los cambios socioculturales, entre los cuales destaca la tendencia progresiva a la disminución de la edad de la primera relación sexual coital en adolescentes; cambios conductuales que constituyen una problemática de salud pública, ya que los exponen a riesgos tales como las enfermedades de transmisión sexual, embarazo precoz y aborto (1). El embarazo adolescente representa un importante problema de salud pública, que incide directamente en la posibilidad de las jóvenes de completar a cabalidad las tareas de la adolescencia y de asumir los desafíos que implica el embarazo y el nacimiento de un hijo (2,3).

En Venezuela, las autoridades sanitarias han asumido al embarazo en adolescentes como el segundo gran problema de salud sexual y reproductiva a nivel nacional, siendo el primero la alta cifra de mortalidad materna por causas prevenibles y ocupando el tercer lugar entre la causas de muerte en mujeres entre 15 y 19 años. El 50% de las adolescentes venezolanas se inicia sexualmente antes de los 19 años y el 10% antes de los 15, mientras que en áreas rurales la edad disminuye, el 30% se inicia antes de los 15 años y el 70% antes de los 19 (4).

Tomando en cuenta tanto que la mayor parte de las madres adolescentes pertenecen a los sectores sociales de recursos limitados, como que las circunstancias en que ellas crecen marcan de un modo peculiar su adolescencia, parece obvio que el resultado del embarazo dentro del contexto biológico y psicosocial no es nada prometedor, tanto para la madre como para el futuro niño. Entre las consecuencias que se originan del embarazo adolescente, se ha señalado que las mujeres adolescentes presentan más frecuentemente depresión postparto (DPP) que las mayores (2,5), reportándose tasas de prevalencias dentro de este grupo etario de un 14 a 48% (6).

La DPP corresponde a una enfermedad del ánimo que se presenta frecuentemente en un período específico de la vida de la mujer, el puerperio (7). Otros la catalogan como un trastorno psíquico habitualmente recurrente (8). Moreno y cols, (9), le añaden a esta definición la ausencia de síntomas psicóticos y aunque el cuadro clínico que provoca es similar al de los episodios depresivos observados en otras etapas de la vida, posee características peculiares que justifican su consideración como entidad específica. La DPP representa una importante afección de la salud mental en la mujer (7,10-13), que en las madres adolescentes predice un mayor riesgo de deserción escolar, de abuso o negligencia hacia el niño y mayor probabilidad de un segundo embarazo adolescente (2).

Esta entidad constituye un problema de salud pública en varios países, con una prevalencia mundial que fluctúa entre un 10% a 15%, tres veces más alta en los países en desarrollo que en los países desarrollados (14,15), siendo mayor en las mujeres de nivel socioeconómico bajo (9,13). En Latinoamérica se ha reportado una alta prevalencia de DPP: Chile 50,7% (16), Colombia 32,8% (17), México 32,6% (18), Perú 24,1% (19) y Venezuela 22% (12, 13). Sin embargo, es difícil determinar la prevalencia real de este trastorno, porque los estudios difieren extremadamente en lo que se refiere a metodología empleada y a las poblaciones analizadas, pero puede aceptarse que 10 a 20% de las puérperas son afectadas por esta entidad (9).

El puerperio constituye una época en la cual los trastornos afectivos son comunes, pero algunos, como la DPP son poco reconocidos (20). Se sabe que durante el embarazo y el puerperio se suceden una serie de cambios bioquímicos, psicológicos y sociales que ocasionan una mayor vulnerabilidad para la aparición de trastornos en la esfera psíquica de la mujer (13,14,21,22).

El método más adecuado para el diagnóstico parece ser el realizado en dos etapas: rastreo con un test de autoaplicación, seguido de entrevista

diagnóstica en casos positivos (9). Para ello, se han utilizado varias escalas, siendo la escala para depresión del centro epidemiológico (CES-D) y la escala de Edinburgo para depresión posparto (EPDS), las más conocidas y usadas para la detección de la DPP (22). Otra escala cuya utilidad fue validada en poblaciones hispanas en Estados Unidos, es la de tamizaje para depresión posparto de Beck y Gable, la cual mostró ser útil para los posibles casos de DPP en esta población (23).

Considerándose tanto el embarazo adolescente como la DPP problemas de salud pública, es conveniente detectar estos casos en las púerperas adolescentes, para lo cual pudiesen aplicarse diversas técnicas de tamizaje que permitan identificar a aquellas madres con mayor necesidad de una evaluación diagnóstica más completa. Por tal motivo, esta investigación tuvo como objetivo comparar la frecuencia de DPP entre las mujeres adolescentes y adultas, atendidas en la consulta de orientación reproductiva del adolescente de la Unidad de Desarrollo Integral y Orientación Reproductiva del Adolescente (UDIORA), del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo", en San Francisco, Estado Zulia, Venezuela.

PACIENTES Y MÉTODOS

Investigación de tipo comparativa con diseño no experimental, transeccional, de casos y controles, en la cual se seleccionaron 100 mujeres en etapa de puerperio tardío, separándolas en dos grupos pareados de 50 sujetos de acuerdo a si pertenecen al grupo adolescentes (casos) o adultas (controles). Las pacientes se parearon de acuerdo a su nivel socioeconómico y estado civil, procediéndose a aplicar un muestreo intencionado y no probabilístico.

Se incluyeron púerperas tardías, sin diagnóstico previo de enfermedades psiquiátricas, quienes manifestaron su deseo voluntario de participar en la investigación y suministraron consentimiento informado del mismo. Se excluyeron analfabetas, con discapacidad visual, incapacidad para comprender o responder preguntas, muertes perinatales, malformados, y recién nacidos enfermos o que se encontraban hospitalizados.

Como instrumento de evaluación se empleó, la escala de depresión postnatal de Edimburgo (EPDS), la cual es un instrumento de auto reporte de 10 ítems, que ha sido validada en múltiples países, demostrando tener un alto poder diagnóstico, con una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad de 82% para evaluar la intensidad de la depresión posparto (13,22,24,25); este instrumento fue diseñado específicamente como método de

despistaje y no de diagnóstico para DPP (9). Cada ítem tiene cuatro opciones de respuesta con un puntaje que varía de 0 a 3 puntos, de acuerdo a la severidad de los síntomas, de modo que al final de la prueba, el puntaje varía entre 0 a 30 puntos. La escala mide la intensidad de los síntomas depresivos; 5 de estos ítems incluyen la disforia, 2 ítems están relacionados con ansiedad, 1 con sentimiento de culpa, 1 con ideas suicidas y 1 con dificultad de concentración (13). Según los resultados obtenidos la púerpera puede ser clasificada en tres grupos: (a) sin riesgo de depresión posparto (< 10 puntos), (b) puntaje límite para riesgo de depresión (10-12 puntos), y (c) puntaje indicador de probable depresión (≥ 13 puntos).

Se procedió a utilizar la técnica de la entrevista estructurada, resguardando la privacidad y confidencialidad de la paciente; para ello, se diseñó un guión de entrevista, el cual estuvo conformado por cuatro secciones con quince instrucciones diseñadas para la identificación de los factores de riesgo asociados a DPP y un área para establecer la puntuación obtenida en la prueba tamiz y el resultado de la prueba confirmatoria.

Cada una de las pacientes seleccionadas fueron citadas para su valoración en una consulta posparto cuatro semanas después del parto, durante su puerperio tardío, para efectuar una evaluación médica integral en la cual mediante el interrogatorio clínico y con la ayuda del instrumento seleccionado se recogieron los datos que permitieron detectar la DPP en estas mujeres y cotejar la presencia o no de los factores de riesgo evaluados. A cada paciente se les informó sobre los propósitos de la investigación y previo consentimiento informado fueron finalmente incluidas en la misma. Importa destacar que el procedimiento a seguir en estas pacientes no representa un riesgo para salud de estas mujeres ni se violentan normas éticas; asimismo, dicho protocolo contó con la aprobación del Comité de Bioética del hospital y tuvo la aprobación tanto del comité de postgrado como de la subdirección de Docencia e Investigación de la Institución.

Durante la consulta postparto, a cada una de las púerperas se les registraron los siguientes datos: edad cronológica, paridad y tiempo de puerperio. Luego se les aplicó la EPDS, previa explicación de la misma. Las participantes completaron el cuestionario en un consultorio aislado para evitar el sesgo en las respuestas entregadas por interferencia de terceros o del propio personal adscrito al estudio. Seguidamente, se les efectuó una consulta médica integral, en donde se procedió a pesquisar los diferentes factores de riesgos mediante la entrevista clínica, para lo cual se siguió un guión de

entrevista con el que se indagó acerca de factores de riesgo biológicos (trastornos médicos durante la gestación, enfermedad del neonato, operación cesárea, complicaciones del parto y dificultades con la lactancia) psicológicos (redes sociales limitadas, estrés, trastornos afectivos durante el embarazo como melancolía o depresión) y sociales (procedencia rural, vivienda precaria, bajo nivel educativo y bajo ingreso familiar).

Las pacientes con una puntuación en la EDPS igual o mayor a 10 puntos, fueron catalogadas con una prueba tamiz positiva y se refirieron a la Consulta de Psiquiatría y Salud Mental, donde especialistas en esta área por medio de una entrevista semi-estructurada de acuerdo con el Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales (DSM-IV) confirmaban la presencia o no de DPP.

Los datos obtenidos se organizaron en una base de datos y se empleó para su procesamiento el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 17; efectuándose un análisis estadístico de tipo descriptivo, expresándose mediante medidas de tendencia central: medias y desviación estándar (\pm DE). Para realizar la comparación de los resultados obtenidos entre los dos grupos de pacientes evaluados, se utilizaron las pruebas de la T de Student para datos cuantitativos y la del Chi cuadrado para los datos cualitativos. Los resultados conseguidos fueron presentados en tablas de distribución de frecuencias.

RESULTADOS

En la Tabla I se muestra algunas características de las puérperas que participaron en el estudio. La edad promedio de las adolescentes fue de 16 años (rango: 14 y 18 años), la de las adultas de 28 años (rango: 24 y 32 años). Hubo menor paridad en las adolescentes en comparación con las adultas quienes eran múltiparas en su mayoría. Igualmente se evaluó dentro de las características de la población, el tiempo posterior al parto para el momento que se realizó la evaluación, observándose menor tiempo de puerperio en el grupo de las adolescentes (promedio 20 días) en comparación con las adultas (22 días), no obstante, ambos grupos se encontraban en puerperio tardío.

En la Tabla II se presenta el análisis descriptivo de la EPDS, por ítems en puérperas adolescentes

Tabla I
CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

Análisis Descriptivo	Adolescentes Media \pm DE	Adultas Media \pm DE
Edad	15,97 \pm 2,05	27,6 \pm 4,25
Paridad	1,35 \pm 0,72	3,9 \pm 1,50
Tiempo de puerperio (días)	19,95 \pm 10,20	22,3 \pm 6,50

n = 50 para cada grupo

y adultas. Para el indicador disforia, las alternativas de respuestas mostraron una tendencia mayor a la alternativa 1 para los ítems 1 y 2, evidenciándose en los resultados obtenidos para la mediana la cual alcanzó el valor de 1, es decir el 50% de las observaciones obtuvo un puntaje entre 1 y 2, tal como se demuestra al observar el percentil 25 y 75. Por otra parte, los ítems 7, 8 y 9 que también medían al indicador disforia mostraron respuestas con tendencia a las alternativas 0 y 1 para el grupo de las adolescentes y madres adultas respectivamente. Es importante resaltar, que las alternativas favorables para la evaluación integral del test son las que se acercan a 0.

Para el indicador ansiedad, se observó que la alternativa considerada por ambos grupos para el ítem 4 fue la 2, mientras que para el ítem 5 la alternativa que presentó mayor tendencia fueron la 1 y 2 para adolescentes y adultas, respectivamente.

Para el indicador sentimiento de culpa, las alternativas que mostraron mayor tendencia en las respuestas fueron las alternativas 0 y 2 para las adolescentes y adultas, respectivamente.

Para el indicador dificultad de concentración, los resultados mostraron que para el ítem que lo mide, la respuesta con mayor frecuencia escogida por las adolescentes fue la número 1, y para las adultas fue la 2.

Finalmente, para el indicador ideación suicida, la alternativa que mostró una mayor tendencia fue la número 0 en ambos grupos de puérperas. En términos generales, los resultados indican que las madres adolescentes muestran puntajes menores en la EPDS que las adultas, cuyos puntajes para todos los indicadores estudiados se ubicaron en valores mayores de 1.

Tabla II
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA ESCALA DE DEPRESIÓN POSNATAL DE EDMBURGO (EPDS), POR ÍTEMS EN ADOLESCENTES Y ADULTAS

Escala de Edimburgo	Contenido requerido del ítems	Adolescentes (n:48)		Adultas (n:50)		Adolescentes Distribución porcentual del ítems		Adultas Distribución porcentual del ítems					
		Md	p25 p50	Md	p25 p50	0	1	2	3	0	1	2	3
Disforia	1. He sido capaz de reirme y ver el lado divertido de las cosas.	1	1 2	1	1 1	2	30	12	4	-	39	9	2
	2. He disfrutado mirar hacia adelante.	1	1 2	1	1 2	1	30	16	1	2	25	23	-
	7. Me sentido tan desdichada que he tenido dificultades para dormir.	1	0 0	1	1 2	43	5	-	-	8	21	21	-
Disforia	8. Me sentido triste o desgraciada.	0	0 0	1	1 1	45	3	-	-	11	33	6	-
	9. Me he sentido tan desdichada que he estado llorando.	0	0 1	1	0 1	33	14	1	-	15	31	4	-
Ansiedad	4. He estado nerviosa o inquieta sin tener motivo.	1	1 2	2	1 2	8	17	23	-	7	7	35	1
	5. He sentido miedo o he estado asustadiza sin tener motivo.	1	0 1	1	1 2	14	25	9	-	9	19	22	-
Sentimiento de culpa	3. Cuando las cosas han salido mal, me he culpado a mi misma innecesariamente.	0	0 0	1	2 2	37	7	4	-	9	9	28	4
Dificultad de concentración	6. Las cosas me han estado abrumando.	0	0 0	2	1 2	37	10	1	-	4	10	35	1
Ideación suicida	10. Se me ha ocurrido la idea de hacerme daño.	0	0 0	0	0 0	48	-	-	-	49	1	-	-

En la Tabla III se muestra la presencia de síntomas depresivos por la EPDS. Los resultados indican que las adolescentes presentaron menos síntomas depresivos que las adultas; en virtud que demostraron un menor porcentaje de ansiedad (25,5%), sentimiento de culpa (4,1%) y dificultad para la concentración (1%) cuando se comparó con las puérperas adultas, quienes revelaron mayor frecuencia en todos estos síntomas depresivos (ansiedad 40,8%; sentimiento de culpa 32,7% y dificultad para la concentración 36,7%); la significancia estadística que relacionó los indicadores ansiedad, sentimiento de culpa y dificultad para la concentración en ambos grupos evidenció diferencias significativas ($p < 0,05$). Junto a lo anterior, la disforia es un trastorno presente en ambos grupos; no obstante, aun cuando fue menor en el grupo de las adolescentes (12,2%) en comparación con el grupo de mujeres adultas (13,3%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Es importante mencionar, que ninguno de los grupos tuvo síntoma de ideación suicida.

En la Tabla IV se presenta el análisis descriptivo de la intensidad de los síntomas depresivos por la EPDS. Los resultados revelan que el 96% y el 28% de las madres adolescentes y adultas respectivamente, no mostraron riesgo de DPP, en virtud que, obtuvieron una frecuencia de puntaje menor a 10. Ninguna adolescente alcanzó un puntaje entre 10 y 12, mientras que el 34% de las madres adultas si lo obtuvieron, presentando riesgo límite de DPP. De la misma forma, solo el 4% de las adolescentes obtuvo puntaje mayor de 13, en tanto que la mayor frecuencia de las madres adultas fue clasificada en este grupo, lo que representa el 38% del total, puntaje que indica probable depresión. Al comparar los resultados de la puntuación obtenida en la EPDS, se evidenció que el grupo de adolescentes obtuvo un puntaje promedio de $5,88 \pm 1,96$, mientras que en las madres adultas fue de $11,58 \pm 2,9$ diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El grupo de puérperas adultas al superar la puntuación de 10, indica nuevamente tendencia de riesgo a la DPP.

Tabla III
SÍNTOMAS DEPRESIVOS SEGÚN LA ESCALA DE DEPRESIÓN POSNATAL DE EDIMBURGO (EPDS) EN ADOLESCENTES Y ADULTAS

Síntomas Depresivos	Adolescentes		Adultas		Valor p*
	Fr	%	Fr	%	
Disforia	12	12,2	13	13,3	0,910**
Ansiedad	25	25,5	40	40,8	0,003*
Sentimiento de culpa	4	4,1	32	32,7	0,000*
Dificultad para la concentración	1	1,0	36	36,7	0,000*
Ideación suicida	0	0	0	0	-

* Prueba de Chi cuadrado. ** No significativo.

Tabla IV
INTENSIDAD DE LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS POR LA ESCALA DE DEPRESIÓN POSNATAL DE EDIMBURGO (EPDS) EN ADOLESCENTES Y ADULTAS

Intensidad de los síntomas depresivos	Adolescentes		Adultas		Valor p*
	Fr	%	Fr	%	
Sin riesgo (<10 puntos)	48	96,0	14	28,0	-
Riesgo límite (10-12 puntos)	0	0,0	17	34,0	-
Probable depresión (≥ 13 puntos)	2	4,0	19	38,0	-
Total	50	100,0	50	100,0	-
Puntuación EDPS Media \pm DE	5,88 \pm 1,96		11,58 \pm 2,9		0,000

* Comparación de medias por T de Student. $P < 0,05$ valor significativo

En la Tabla V se presenta el análisis de riesgo de DPP por la EPDS. Los resultados indican que el 72% de las puérperas adultas presentaron pruebas de tamizaje positivo para riesgo de DPP y 28% resultaron negativas; mientras que las adolescentes tuvieron un riesgo de DPP del 4%, resultando la mayoría de ellas negativas a la prueba tamiz (96%). Al confirmar estos diagnósticos por medio del DSM IV, sólo 1 puérpera adolescente presentaba depresión menor (2%), mientras que 19 adultas (38%) presentaban tanto depresión menor ($n=16$) como mayor ($n=3$); como puede verse, al igual que lo determinado con la Escala de Edimburgo, las madres adultas presentaron un mayor diagnóstico de DPP.

En la Tabla VI se muestra la distribución de fre-

cuencias y estimación de factores de riesgo para DPP en puérperas adolescentes y adultas. Los resultados ponen en evidencia que el principal factor de riesgo biológico para DPP fueron los trastornos médicos durante la gestación, y considerado como el factor de riesgo más importante para adolescentes (49%) y adultas (48%), seguido por la enfermedad del neonato (24,5% y 30,6% respectivamente); no hubo diferencias estadísticamente significativa entre los grupos ($p>0,05$) para ninguno de estos factores de riesgo. Cabe mencionar, que solo las dificultades con la lactancia materna fue el factor de riesgo biológico para la DPP que evidenció diferencia significativa ($p<0,05$) entre los grupos (25,5% vs. 3,1%; adolescentes y adultas, respectivamente).

Tabla V
DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN POSTPARTO SEGÚN ESCALA DE EDIMBURGO Y DSM IV EN PUÉRPERAS ADOLESCENTES Y ADULTAS

Prueba	Escala de Edimburgo				DSM IV			
	+		-		+		-	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Adolescentes	2	4	48	96	1	2	49	98
Adultas	36	72	14	28	19	38	31	62

Tabla VI
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA Y ESTIMACIÓN DE FACTORES DE RIESGOS PARA DEPRESIÓN POSTPARTO EN ADOLESCENTES Y ADULTAS

Factor de riesgo	Adolescentes		Adultas		Valor p
	Fr	%	Fr	%	
<i>Factores biológicos</i>					
Trastornos médicos en la gestación	48	49,0	47	48	0,080
Enfermedad del neonato	24	24,5	30	30,6	0,320
Operación cesárea	12	12,2	15	15,3	0,580
Complicaciones del parto	13	13,3	12	12,2	0,700
Dificultades con la lactancia materna	25	25,5	3	3,1	0,000*
<i>Factores psicológicos</i>					
Trastornos afectivos en el embarazo	40	40,8	17	17,3	0,000*
Redes sociales limitadas	27	27,6	36	36,7	0,100
Estrés	38	39,2	36	37,1	0,510
<i>Factores sociales</i>					
Procedencia rural	16	16,4	9	9,2	0,080
Vivienda precaria	10	10,2	14	14,3	0,410
Bajo nivel Educativo	42	42,9	31	31,6	0,004*
Bajo Ingreso familiar	20	42,9	31	31,6	0,816

* Prueba de Chi cuadrado, valor significativo.

En este contexto, de acuerdo a los resultados obtenidos, el principal factor de riesgo psicológico para DPP de acuerdo a las puérperas adolescentes fueron los trastornos afectivos durante el embarazo (40,8%) seguido por el estrés (39,2%), mientras que para las adultas el principal factor psicológico fue el estrés (37,1%) seguido por las redes sociales limitadas (36,7%). De los factores de riesgo psicológico para DPP estudiados, el único que mostró diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los grupos fueron los trastornos afectivos durante el embarazo, resultando que 40,8% de las adolescente frente a 17,3% de las adultas manifestaron la presencia de depresión o melancolía durante el transcurso de su gestación.

A lo anteriormente expuesto, el principal factor de riesgo social para DPP considerado para el grupo de adolescentes fue el bajo nivel educativo con 42,9%, mientras que en adultas fue de 31,6%, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Las puérperas adultas además consideran el bajo ingreso familiar (31,6%) como uno de los factores de riesgo social para DPP, sin embargo no mostró diferencia significativa ($p > 0,05$) entre los grupos.

DISCUSIÓN

Los desórdenes afectivos ocurren frecuentemente durante el periodo posparto, la DPP puede ocurrir después de algún tiempo, pero más frecuentemente se presenta de la segunda a la tercera semana después del parto y puede durar hasta un año (26). Si bien el cuadro clínico es similar al de los episodios depresivos observados en otras etapas de la vida posee características peculiares que justifican su consideración como entidad específica (9,13). Aunque se conoce que durante el puerperio tanto los cambios bioquímicos existentes así como el estrés pueden desencadenar estos trastornos (27), no hay evidencia de que un desbalance hormonal o de neurotransmisores sea la causa de la DPP, sin embargo, las teorías más acertadas hasta el momento son las relacionadas con los cambios hormonales y las susceptibilidades específicas de estas pacientes durante este periodo (23).

En cuanto a la edad como factor de riesgo existen discrepancias, algunos autores han señalado que las mujeres adolescentes presentaban más depresión que las mujeres mayores (6), representando el hecho de ser adolescente un factor de riesgo independiente para DPP (28). Al respecto una revisión de 40 artículos publicados entre 1990 y 2013 sugiere que las adolescentes embarazadas tenían un mayor riesgo de experimentar síntomas

depresivos que las mujeres adultas embarazadas y puérperas (29).

Esta mayor prevalencia de DPP entre las madres adolescentes ha sido atribuida tanto a ciertos factores desmoralizadores en el entorno social como a experiencias pasadas, que tornan al adolescente más vulnerable a hechos vitales como el embarazo (5), como al antecedente de abuso físico y/o sexual en la infancia, lo cual se ha relacionado significativamente con la aparición de DPP entre las madres adolescentes (30), o al hecho de tener emociones negativas hacia el cuidado del bebé durante el embarazo (31). No obstante, el reporte de DPP en adolescentes muestra importantes fluctuaciones, con valores que oscilan entre 20 y 57% (2,30,32-34).

Contrariamente, los resultados obtenidos en esta serie demostraron una mayor frecuencia de esta complicación en las puérperas en edad adulta; hallazgo similar a los encontrados por otros autores (9,13,14,20), quienes han expresado que la edad no representa un factor de riesgo estadísticamente significativo para el hallazgo de test positivo para DPP, encontrándose que las madres adolescentes no presentan un riesgo mayor que el de otras mujeres para el desarrollo de esta entidad. Esta mayor frecuencia encontrada en las puérperas adultas podría explicarse por el hecho de que la prevalencia de depresión mayor aumenta con la edad, por lo que en las puérperas adultas pudiese ser mayor la frecuencia de esta patología, debido a que pudiese tratarse de recaídas de una depresión de base, desencadenada por los cambios hormonales productos del parto y los factores socio-culturales relacionados con la llegada de un nuevo hijo (20).

Asimismo, se ha sugerido que el número de partos es un factor asociado a la DPP, diversas investigaciones han concluido que el nacimiento del primer hijo representa un estrés único y se correlaciona con la depresión de manera más fuerte, que en el caso del segundo o el tercer parto (35). Sin embargo, al igual que los resultados obtenidos por otros autores (9,10,20), en este estudio las adolescentes estudiadas eran mayormente primigestas, por lo que la primiparidad no mostró ser un factor determinante para la presencia de DPP. Este hallazgo, es indicativo de que un instrumento de rastreo como el EDPS debería ser aplicado a todas las puérperas de forma universal y no restringirlo a poblaciones de supuesto mayor riesgo.

Los resultados presentados denotan que en las puérperas adultas prevaleció de forma significativa el sentimiento de culpa y la ansiedad al compararse con las adolescentes, en quienes predominó la

ansiedad y la disforia como principales síntomas depresivos. Se debe tener en cuenta que los síntomas anímicos muchas veces se confunden con las características de este período adaptativo (36). En el caso de las jóvenes, los síntomas depresivos suelen acompañarse tanto de tristeza como de irritabilidad (37).

En cuanto a los factores de riesgo presente para el desarrollo de DPP predominaron de forma significativa entre las puérperas adultas el bajo nivel educativo, las dificultades con la lactancia o la presencia de trastornos afectivos desde el embarazo. Resultados que coinciden con los publicados en otro estudio (12) realizado en puérperas de la región donde se reportó que la presencia de trastornos médicos durante el embarazo, la enfermedad del neonato, no contar con el apoyo de su pareja, presentar antecedentes de depresión o melancolía, o tener un nivel educativo primario o inferior, mostraban una asociación significativa con el desarrollo de esta patología.

En cuanto a las dificultades en la lactancia, es conocido que los niveles de prolactina forman una curva inversa a la de los estrógenos y progesterona durante el periodo posparto, por lo que razonablemente se ha asumido que las madres que no amamantan a sus bebés y producen un rápido declive en su prolactina, podrían tener una mayor incidencia de DPP (35). Asimismo, otros autores (38-40) han señalado que tanto los problemas propios del posparto, como las dificultades en la lactancia o dar a luz un recién nacido de muy poco peso, como los antecedentes de depresiones previas, tendrían particular importancia en el desarrollo de esta entidad. De igual manera, Urdaneta y cols (12), encontraron que las mujeres con educación universitaria presenta significativamente un menor riesgo para el desarrollo de DPP; al igual que otras investigaciones que han reportado una asociación entre los niveles educativos más bajos con una mayor gravedad de la sintomatología depresiva (15,18,38).

La Escala de Edimburgo ha resultado ser un buen método de pesquisa precoz de DPP, demostrando una alta precisión diagnóstica para el tamizaje de esta entidad en madres adolescentes (41). Los resultados de esta investigación demuestran un riesgo elevado de depresión, con pruebas de tamizaje positivo en 72% de las pacientes adultas y sólo 4% entre las adolescentes; que al confirmarse con los resultados de la Encuesta Diagnóstica para Depresión según DSM-IV se obtuvo igualmente una mayor prevalencia en las puérperas adultas (38%; n=19) que en las adolescentes (2%; n=1), con una prevalencia global para toda la muestra

estudiada del 20% (n=20); cifra similar a las encontradas por otros autores tanto en la literatura internacional como en la nacional (9,10,13,42), lo cual hace patente el grave problema de subdiagnóstico observado en instituciones de asistencia materno-infantil, principalmente en aquellas como la estudiada donde no se aplica ningún test de rastreo durante el período puerperal.

Tanto la presencia de la DPP en estas pacientes, como la influencia de los factores de riesgo biológicos, psicológicos y sociales, demuestra que la población estudiada presentaba una considerable prevalencia de esta entidad desde el punto de vista porcentual en función del valor total de la muestra, de allí la importancia de tenerla presente durante la evaluación prenatal, por el riesgo de que se presenten síntomas depresivos persistentes después de seis meses de posparto (23). No debe olvidarse que la salud mental materna durante los primeros meses de vida de su hijo es un componente primordial para el logro de un buen vínculo madre-hijo, donde se asentarán las bases de esta relación y la primera aproximación del niño a la vida (43), teniendo la DPP consecuencias negativas tanto a nivel del vínculo madre-hijo como en el desarrollo infantil, bien sea en términos emocionales, conductuales o cognitivos (44).

Es por ello, que los síntomas de malestar referidos por las mujeres embarazadas no deben ser subvalorados ni considerados como un componente normal de la experiencia del embarazo, puesto que el diagnóstico precoz y el tratamiento de la depresión durante la propia gestación revisten de una importancia significativa para evitarle a la mujer con depresión no tratada la aparición de la DPP. Prestar mayor atención a los síntomas de la depresión, puede mejorar la identificación de mujeres que sufren de depresión tanto en el embarazo como en el puerperio (45,46). En este sentido, el uso de la EDPS permitió no sólo detectar un gran número de casos que suelen pasar desapercibidos, sino también identificar indirectamente otros factores estresantes para la madre, que se manifiesten en un mayor puntaje, y sobre los cuales es posible intervenir o brindar apoyo, como son la presencia de conflictos maritales, riesgo de violencia intrafamiliar o maltrato infantil (8,25,47).

Una fortaleza de este estudio es que fue desarrollado en un centro de salud público, sistema que atiende a una considerable parte de la población, lo que permitió efectuar un seguimiento posparto mediante una consulta posnatal en una institución donde no se ha establecido un programa de salud para atender a la mujer posterior al parto, permitiéndole

a las pacientes que fueron incluidas en la investigación, disfrutar de una continuidad de la atención hospitalaria y el acceso a especialistas, los cuales a su vez pudieron conocer y familiarizarse con el instrumento de pesquisa utilizado y participar en el diagnóstico y tratamiento de la DPP. Dentro de las limitaciones del estudio es que se incluyó un tamaño de muestreo relativamente pequeño, no obstante a pesar de no contar la institución en el ámbito de la investigación con una consulta postparto, se logró obtener una muestra, que si bien fue intencionada y no probabilística, estuvo representada por mujeres con características demográficas diferentes que permitió evaluar los diferentes factores de riesgo estudiado para la estimación de padecer DPP.

CONCLUSIÓN

Al comparar las puntuaciones totales en la EDPS las madres adolescentes mostraron un puntaje promedio menor que las adultas ($p < 0,001$), indicativo de un menor riesgo de presentar DPP, realizándose el diagnóstico presuntivo de esta entidad de 4% en puérperas adolescentes y 72% de las adultas, que al confirmarse mediante la entrevista del DSM IV determinó una prevalencia de 2% y 38%, respectivamente. En términos generales, se encontró una prevalencia de puérperas deprimidas del 20%, cifra sorprendentemente alta para un país como Venezuela donde existe un subregistro de esta patología, puesto que no se pesquisa de forma sistemática. Por tanto, se recomienda incluir dentro de la evaluación posnatal la aplicación de la Escala de Edimburgo, con la finalidad de detectar oportunamente síntomas depresivos y diagnosticar oportunamente esta patología, para evitar sus consecuencias en la madre como y los recién nacidos.

REFERENCIAS

- Fétis G, Bustos L, Lanas F, Baeza B, Contreras J, Hebel E, Marucich C. Factores asociados al uso de anticonceptivos en estudiantes de enseñanza media de la comuna de Temuco. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73(6):362-9.
- Wolff C, Valenzuela P, Esteffan K, Zapata D. Depresión posparto en el embarazo adolescente: análisis del problema y sus consecuencias. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74(3):151-8
- Gallo NE. Línea de base del proyecto de salud sexual y reproductiva para adolescentes en Medellín: componente cualitativo. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2009;27 (3):282-90.
- Organización Mundial de la Salud. Análisis preliminar de la situación de salud de Venezuela. Gobierno y Población: El desafío para la salud y el desarrollo. [Documento en línea] Disponible en: <http://www.OMS-OPS.com>. Fecha de recuperación: 15 de Diciembre de 2011.
- Bulnes MS, Ponce CR, Huerta RE, Elizalde R, Santiváñez WR, Aliaga JR; Álvarez L, Calmet R. Ajuste psicosocial y estado depresivo en adolescentes de centros escolares de Lima Metropolitana. *Rev Invest Psicol* 2005;8(2):23-39.
- Kabir K, Sheeder J, Stevens C. Depression, weight gain, and low birth weight adolescent delivery: do somatic symptoms strengthen or weaken the relationship? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:335-42.
- Rojas G, Fritsch R, Guajardo V, Rojas F, Barroilhet S, Jadresic E. Caracterización de madres deprimidas en el posparto. *Rev Med Chile* 2010;138(5):536-42.
- Escobar J, Pacora P, Custodio N, Villar W. Depresión posparto: ¿se encuentra asociada a la violencia basada en género? *An Fac Med* 2009;70(2):115-8.
- Moreno A, Domínguez L, França PS. Depresión posparto: prevalencia de test de rastreo positivo en puérperas del Hospital Universitario de Brasilia, Brasil. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69(3):209-13.
- Urdaneta JR, Rivera AT, García J, Guerra M, Baabel NS, Contreras AJ. Prevalencia de depresión posparto en primigestas y multiparas valoradas por la Escala de Edimburgo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75(5):312-20.
- Bowen A, Muhajarine N. Prevalence of antenatal depression in women enrolled in an outreach program in Canada. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2006;35(4):49-8.
- Urdaneta JR, Rivera AT, García J, Guerra M, Baabel NS, Contreras AJ. Factores de riesgo de depresión posparto en puérperas venezolanas valoradas por medio de la escala de Edimburgo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2011;76(2):102-12.
- Pérez R, Saez K, Alarcon L, Aviles V, Braganza I, Coleman J. Variables posiblemente asociadas a depresión posparto, según escala Edimburgo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2007;67(3):187-91.
- Evans G, Vicuña M, Marín R. Depresión posparto realidad en el sistema público de atención de salud. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(6):491-4.
- Alvarado R, Rojas M, Monardes J, Perucca E, Neves E, Olea E, Vera A. Cuadros depresivos en el posparto en una cohorte de embarazadas: construcción de un modelo causal. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2000;38(2):84-93.
- Póo AM, Espejo C, Godoy C, Gualda M, Hernández T, Pérez C. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la depresión posparto en puérperas de un Centro de Atención Primaria en el Sur de Chile. *Rev Méd Chile* 2008;136(1):44-52.
- Bonilla OA. Depresión y factores asociados en mujeres adolescentes embarazadas y no embarazadas en Medellín (Colombia) 2009. Estudio de corte transversal. *Rev Col Obstet Ginecol* 2010;61(3):207-13.
- Alvarado C, Cifuentes A, Estrada S, Salas C, Hernández AB, Ortiz SG, García CR, Torres A, Sandoval F. Prevalencia de depresión posnatal en mujeres atendidas en hospitales públicos de Durango, México. *Gac Méd Méx* 2010;146(1):1-9.

19. Aramburú P, Arellano R, Jáuregui S, Pari L, Salazar P, Sierra O. Prevalencia y factores asociados a depresión posparto en mujeres atendidas en establecimientos de salud del primer nivel de atención en Lima Metropolitana, junio 2004. *Rev Peru Epidemiol* 2008;12 (3):1-5.
20. Latorre JF, Contreras LM, García S, Medina JA. La Depresión postparto en madres adolescentes de Bucaramanga, Colombia. *Rev Col Obstet Ginecol* 2006;57(3):156-162.
21. Marchesi C, Bertoni S, Maggini C. Major and minor depression in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:1292-8.
22. Campo A, Ayola C, Peinado HM, Amor M, Cogollo Z. Escala de Edinburg para depresión postparto: consistencia interna y estructura factorial en mujeres embarazadas de Cartagena, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007;58(4):277-83.
23. Orejarena SJ. Trastornos afectivos posparto. *MedUNAB* 2004;7(20):134-9.
24. Oquendo M, Lartigue T, González I, Méndez S. Validez y seguridad de la Escala de Depresión Perinatal de Edinburg como prueba de tamizaje para detectar depresión perinatal. *Perinatol Reprod Hum* 2008;22(3):195-202.
25. Castañón C, Pinto J. Mejorando la pesquisa de depresión posparto a través de un instrumento de tamizaje, la escala de depresión posparto de Edimburgo. *Rev Méd Chile* 2008;136(7):851-8.
26. Morris JK, Comerford M, Bernstein PS. Screening for postpartum depression in an inner-city population. *Am J Obstet Gynecol*;2003(188):1217-9.
27. Alonso SJ, Damas C, Navarro E. Behavioral despair in mice after prenatal stress. *J Physiol Biochem* 2000;56(2): 77-82.
28. Figueiredo B, Pacheco A, Costa R. Depression during pregnancy and the postpartum period in adolescent and adult Portuguese mothers. *Arch Womens Ment Health* 2007;10(3):103-9.
29. Siegel RS, Brandon AR. Adolescents, Pregnancy, and Mental Health. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27(3):138-50.
30. Lesser J, Koniak-Griffin D. The impact of physical abuse on chronic depression in adolescent mothers. *J Pediatr Nurs* 2000;15(6):378-87.
31. Secco M, Profit S, Kennedy E, Walsh A, Letorneau N, Steward M. Factors affecting postpartum depressive symptoms of adolescent mothers. *JOGNN* 2007;36(1):47-54
32. Logsdon M, Hertweck P, Ziegler C, Pinto-Foltz. Testing a bioecological model to examine social support in postpartum adolescents. *J Nurs Scholarsh* 2008;40(2):116-23.
33. Cox J, Buman M, Valenzuela J, Pierre JN, Mitchell A, Woods E. Depression, parenting attribute, and social support among adolescent mothers attending a teen tot program. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21(5):275-81.
34. Schmidt R, Wiemann C, Rickert V, Smith E. Moderate to severe depressive symptoms among adolescent mothers followed four years postpartum. *J Adolesc Health* 2006;38(6):712-8.
35. Vargas JE, García M. Depresión post-parto: presencia y manejo psicológico. *Centro Regional de Investigación en Psicología* 2009;3(1):11-18.
36. Dois A, Uribe C, Villarroel L, Contreras A. Factores de riesgo asociados a síntomas depresivos post parto en mujeres de bajo riesgo obstétrico atendidas en el sistema público. *Rev Med Chile* 2012;140(6):719-25.
37. Shanok A, Miller L. Depression and treatment with inner city pregnant and parenting teens. *Arch Womens Ment Health* 2007;10 (5):199-210.
38. Rojas G, Fritsch R, Solís J, González M, Guajardo V, Araya R. Calidad de vida de mujeres deprimidas en el posparto. *Rev Méd Chile* 2006;134(6):713-20.
39. Sierra JM, Carro T, Ladrón E. Variables asociadas al riesgo de depresión posparto. *Edinburgh Postnatal Depression Scale. Aten Primaria* 2002;30(2):103-11.
40. Steiner M. Perinatal mood disorders: position paper. *Psychopharmacol Bull* 2008;34:301-6.
41. Venkatesh KK, Zlotnick C, Triche EW, Ware C, Phipps MG. Accuracy of brief screening tools for identifying postpartum depression among adolescent mothers. *Pediatrics* 2014;133(1):e45-53.
42. Gjerdingen D, Crow S, McGovern P, Miner M, Center B. Postpartum depression screening at well-child visits: validity of a 2-questions screen and the PHQ-9. *Ann Fam Med* 2009;7(1):63-70.
43. Sheeder J, Kabir K, Stafford B. Screening for postpartum depression at well-child visits: is once enough during the first 6 months of life? *Pediatrics* 2009;123(6):e982-e988.
44. Jadresic E. Depresión en el embarazo y el puerperio. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2010;48(4):269-78
45. Nardi B, Bellantuono C, Molledo A. Eficacia de la terapia cognitivo conductual en la prevención de la depresión posparto. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77(6):434-43
46. Dennis CL, Ross LE. The clinical utility of maternal self-reported personal and familial psychiatric history in identifying women at risk for postpartum depression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1179-85.
47. Canaval GE, González MC, Martínez L, Tovar MC, Valencia C. Depresión posparto, apoyo social y calidad de vida en mujeres de Cali, Colombia. *Colombia Méd* 2000;31(1):4-10.

Casos Clínicos

Pólipo endometrial, una causa infrecuente de sangrado genital anormal en la adolescencia

Constanza Ralph T.¹, Claudia Zajner A.¹, Valentina De Petris V.^a, Roger Gejman E.², Mauricio Cuello F.¹

¹División de Obstetricia y Ginecología, ²Departamento de Anatomía Patológica. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^a Alumna. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: El sangrado genital anormal es una causa frecuente de consulta en la adolescencia. En este período, la principal causa de sangrado es la metrorragia asociada a ciclos anovulatorios producto de la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Dentro de las causas infrecuentes de sangrado genital anormal en ese período está el pólipo endometrial. *Caso clínico:* Presentamos el caso de una niña de 13 años cuya causa de sangrado correspondió a un pólipo endometrial, sospechado por ultrasonografía, resecado mediante histeroscopia y confirmado mediante estudio histológico. *Discusión:* Pese a su baja incidencia, los pólipos endometriales deben ser considerados como parte del diagnóstico diferencial en adolescentes que consultan por trastorno menstrual, particularmente en aquellos casos sin respuesta a la terapia hormonal y donde la ultrasonografía muestra engrosamiento endometrial.

PALABRAS CLAVES: *Pólipo endometrial, adolescencia, metrorragia*

SUMMARY

Background: Abnormal genital bleeding is a common cause of medical consultation in patients during adolescence. In this period, the main cause of genital bleeding is metrorrhagia in relation to anovulatory cycles due to immaturity of hypothalamus- pituitary-gonadal axis. Among the uncommon causes of bleeding at this age is the endometrial polyp. *Case report:* We report a 13 year old girl with abnormal uterine bleeding due to endometrial polyp, suspected during a pelvic ultrasound, removed by hysteroscopy, and confirmed by histological analysis. *Discussion:* Despite its low incidence, endometrial polyps should be included in the differential diagnosis of adolescents presenting menstrual disorders, particularly in those with no response to hormonal therapy and endometrial thickness in ultrasound.

KEY WORDS: *Endometrial polyp, adolescence, metrorrhagia*

INTRODUCCIÓN

El sangrado genital anormal, debido a trastornos del ritmo menstrual, representa el 50% de las consultas ginecológicas durante la adolescencia (1,2,3). La mayoría de los casos son atribuibles a metrorragia originada en ciclos menstruales anovulatorios producto de la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal. Otras causas comunes de sangrado son el trauma genital, la presencia de un cuerpo extraño en la vagina, las infecciones genitales y las malformaciones uterinas.

Los pólipos endometriales son poco frecuentes en mujeres menores de 20 años (4), y una causa inhabitual de sangrado genital anormal durante la adolescencia. Como entidad, los pólipos endometriales corresponden a una proliferación circunscrita del endometrio, con un eje conjuntivo vascularizado, los cuales pueden presentarse en forma aislada o en forma múltiple al interior de la cavidad uterina. Su incidencia aumenta progresivamente con la edad, alcanzando su máxima incidencia en la quinta década de la vida, para posteriormente disminuir gradualmente en la menopausia.

Entre las mujeres sometidas a biopsia endometrial o histerectomía, la prevalencia de pólipos endometriales oscila entre 10% y 24% (5). La mayoría de ellos son benignos, pudiendo ser asintomáticos y por ende no infrecuentemente un hallazgo de la ultrasonografía pélvica o del estudio histológico en piezas quirúrgicas de cirugías indicadas por otra causa.

Al igual que el resto del endometrio, los pólipos poseen receptores de estrógenos y progesterona (6), y su génesis se ha asociado a una mayor exposición estrogénica. Por esto, condiciones donde exista un exceso de estímulo estrogénico se consideran factores de riesgo para su desarrollo. Dentro de ellas, el uso prolongado de tamoxifeno (por su efecto agonista del receptor de estrógenos en el endometrio) (7,8), la obesidad (9,10), la resistencia a la insulina (11) y la terapia de reemplazo hormonal con dosis altas de estrógenos o en asociación a progestinas con bajo efecto anti-androgénico (12,13). Pese a todo, para estos factores avalados por la teoría, la evidencia disponible aún es insuficiente como para confirmar su rol en la génesis de los pólipos endometriales.

En nuestro centro, Merino y cols (4), demostraron en un estudio de incidencia de patología benigna, que la incidencia de pólipo endometrial no es baja en pacientes sometidas a histerectomía. En 5.683 histerectomías analizadas para el período 1991-2005, la incidencia de pólipo endometrial

alcanzó el 7,4% y sólo en el 2,4% de ellos se demostró la presencia de cáncer. Esta serie confirmó que el pólipo endometrial es frecuente en mujeres que requieren tratamiento de histerectomía por patología ginecológica y que la mayoría de las veces corresponde a una entidad benigna. En un análisis ulterior, de la casuística de nuestro centro para dicho período, se revisaron los casos de las 409 pacientes sometidas a cirugía por sospecha de pólipo endometrial. Ninguno de los casos correspondió a pacientes adolescentes, todas ellas eran mujeres mayores de 30 años (rango: 32-84 años).

El objetivo de esta comunicación es presentar el primer caso registrado en nuestro centro de sangrado menstrual anormal en una adolescente debido a pólipo endometrial.

Caso clínico

Adolescente de 13 años, eutrófica (IMC: 19,9 kg/m²), con antecedente de resistencia a la insulina en tratamiento con dieta, que consulta por sangrado genital anormal. Menarquia 10 meses previo a la consulta de características normales. Refiere menstruaciones regulares hasta los últimos 2 meses, cuando inicia episodios de metrorragia. Evaluada en otro centro se inicia manejo con dosis elevadas de anticonceptivos orales. Durante esa consulta se toma biopsia del material encontrado en la vagina que revela "endometrio menstrual". Pese a lograrse una reducción en el volumen de sangrado, la paciente persiste con metrorragia y ciclos irregulares, objetivándose un descenso del hematocrito hasta 34,5%.

Al ingreso a nuestra unidad, la adolescente se encontraba en buenas condiciones generales, sin signos clínicos de anemia, ni de endocrinopatía. Las pruebas de coagulación: tiempo de protrombina, TTPK, tiempo de sangría, estudio de agregación plaquetaria, recuento de plaquetas y estudio de enfermedad de Von Willebrand, eran todas en rangos normales. Frente a ello se indicó progesterona para control de sus ciclos, atribuyendo los episodios de sangrado a la inmadurez fisiológica del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal.

Se mantiene estable por 6 meses, y vuelve a consultar por nuevo episodio de metrorragia. En esta ocasión, la ultrasonografía pelviana demostró un engrosamiento del endometrio de 32 mm. Hemoglobina de 10 mg/dL. Nuevamente se manejó con altas dosis de anticonceptivos orales para controlar el sangrado y hierro oral para tratamiento de la anemia. Pese a ese manejo médico, la paciente persistió con goteo y el control con ultrasonografía pelviana vía

abdominal demostró la persistencia de un endometrio engrosado e irregular. En opinión del clínico que evaluó las imágenes, dicho engrosamiento impresionaba causado por la presencia de una lesión focal, probablemente un pólipo (Figura 1).

Frente a esa hipótesis, se indicó estudio con histeroscopia, previo consentimiento informado de los padres. Previa preparación la noche anterior del cuello uterino con 200 ug de misoprostol administrados por vía oral, se procedió a la dilatación del cuello uterino con bujías de Hegar y posteriormente a la realización de una histeroscopia sin incidentes. El hallazgo fue la presencia de dos pólipos endometriales, los cuales fueron resecados vía histeroscópica, completándose el procedimiento con un legrado. El estudio anatómopatológico confirmó el diagnóstico de pólipos endometriales y un endometrio bajo el efecto de progestágenos (Figuras 2, 3 y 4). La ultrasonografía pelviana de control mostró un endometrio normal. Desde entonces, la paciente ha evolucionado favorablemente, reanudando un ritmo menstrual cíclico, con flujo normal en cantidad

y duración y con resolución de la anemia.

DISCUSIÓN

Uno de los motivos de consulta más frecuentes en pacientes adolescentes es el sangrado genital anormal debido a trastornos menstruales. De hecho no es raro, que las adolescentes, en sus primeros años posmenarquia, presenten ciclos irregulares, asociados a sangrado abundante, los cuales motiven una consulta y que incluso determinen la aparición de anemia secundaria (14).

En este escenario, la primera causa a considerar es la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. El origen de este trastorno no es aún del todo claro. Sin embargo, sí es importante reconocerla como la causa más frecuente de sangrado asociado a trastornos menstruales en la adolescencia y que su diagnóstico debe ser de descartar, particularmente si la magnitud del sangrado es importante (14).



Figura 1. Imágenes de ultrasonografía pelviana transabdominal. Se muestra los cortes transversal y longitudinal del cuerpo uterino donde se evidencia un endometrio engrosado.

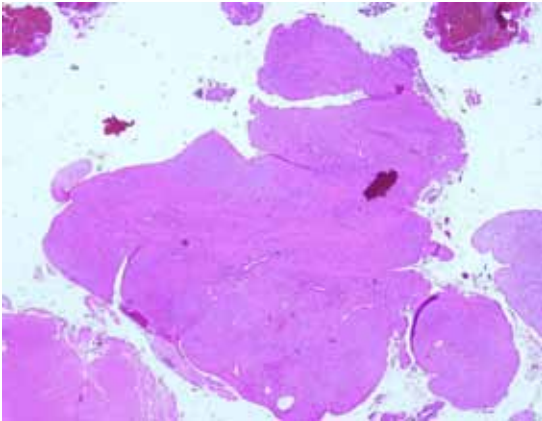


Figura 2. Microfotografía mostrando pólipo endometrial (H-E, 20X). Se aprecia una formación polipoídea con componente glandular marcadamente atrófico, asociado a estroma exuberante, marcadamente deciduado. La disociación entre el estroma y el endometrio ("endometrio disociado") es característica del efecto inducido por progestágenos.

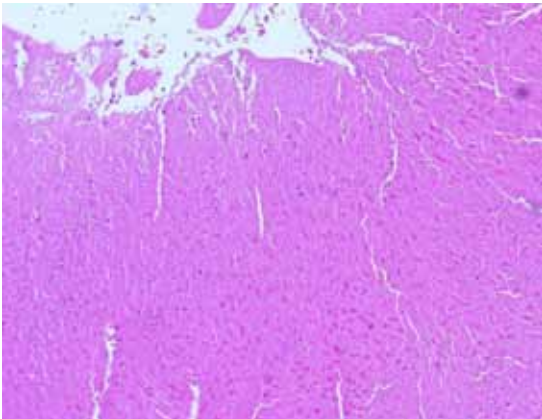


Figura 3. Microfotografía con magnificación de un área del pólipo endometrial (H-E, 100X). En ella se aprecia el endometrio bajo efecto de progestágenos. El estroma del pólipo muestra marcada deciduación y signos de involución.

Las causas de sangrado anormal en mujeres adolescentes son varias. Frente a la presencia de una paciente que consulta por este motivo es importante considerar siempre la historia clínica, el registro de sus ciclos menstruales previos, el momento de la menarquía, el examen físico, los exámenes

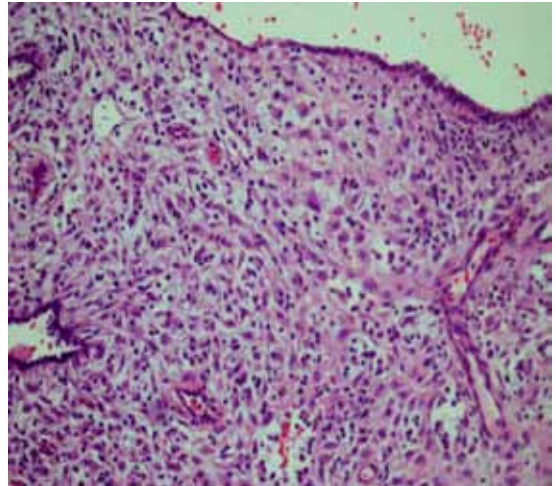


Figura 4. Microfotografía donde se muestra el endometrio bajo el efecto de progestágenos y la marcada deciduación y signos de involución en el estroma del pólipo (H-E, 200X).

de laboratorio y finalmente el estudio de imágenes para completar el estudio.

En pacientes con historia de ciclos menstruales regulares y de cuantía normal, las cuales de un momento a otro presentan un sangrado anormal, es importante tener en consideración causas menos comunes que pudiesen explicar dicho trastorno. En este contexto debemos descartar siempre la posibilidad de un embarazo, la manifestación de trastornos de la coagulación y por último alteraciones anatómicas uterinas que pudiesen explicar un cambio en el patrón normal del ciclo menstrual.

En el caso de las alteraciones anatómicas uterinas, siempre se debiera sospechar la presencia de miomas o de un pólipo endometrial, como es el caso de nuestra paciente. Debe recordarse que pese a su baja incidencia, al igual que en las mujeres adultas, ambas patologías también se puede presentar en la adolescencia.

A la fecha existen pocos casos reportados de pólipo endometrial en adolescentes. Como lo mencionamos en la introducción, corresponde a una patología cuya prevalencia aumenta cercano a la perimenopausia y que infrecuentemente se presenta en la adolescencia. Es por ello que muchas veces los clínicos no consideran en el diagnóstico diferencial a esta condición.

En adolescentes con trastorno menstrual, el estudio debiese incluir una ultrasonografía pélvica ya sea abdominal o transvaginal, a fin de evaluar

la normalidad anatómica del útero y los anexos, así como también las características del endometrio, en particular su grosor. La elección de una vía u otra dependerá si la paciente ha iniciado o no actividad sexual. Lo habitual a esta edad es encontrar un útero de dimensiones normales para la edad, con ovarios funcionales, no infrecuentemente conteniendo múltiples folículos pequeños, y un endometrio de dimensiones y características similares al observado en pacientes adultas dependiendo de la etapa del ciclo, pero donde muchas veces predomina el aspecto proliferativo, propio del estímulo estrógeno de ciclos anovulatorios. En este contexto, la gran mayoría de las adolescentes no presentará anormalidad, razón por la cual aún no existe consenso si la ultrasonografía es costo efectiva y si debe ser incluida en el estudio inicial (15,16). Sin embargo, frente a la falta de respuesta al tratamiento médico se debe sospechar la presencia de una lesión focal. Es ahí donde el estudio ultrasonográfico constituye la mejor herramienta alternativa de evaluación (14,17).

Frente a la sospecha de una lesión focal (pólipo o mioma submucoso) como causa del sangrado anormal, la confirmación diagnóstica se debe realizar por medio de la histeroscopia. En pacientes menores de edad, es importante recordar que además de obtener la aceptación del examen y procedimiento por parte de la paciente, se debe obtener el consentimiento informado de los padres. En aquellas adolescentes que no han iniciado actividad sexual, tanto el examen genital como la histeroscopia debe realizarse bajo anestesia.

Por consenso, todos los pólipos sintomáticos deben ser resecados, independiente de la edad que tenga la paciente (13). El ideal es realizar la resección por vía histeroscópica del pólipo y enviar el material obtenido a estudio histológico. En adolescentes debiese evitarse el legrado vigoroso del endometrio circundante a la lesión a fin de evitar cicatrices que puedan comprometer la fertilidad futura.

El estudio histológico no solo se justifica con el fin de confirmar el pólipo endometrial sino además la posibilidad de malignidad. En mujeres adultas, la mayor incidencia de malignidad se ha asociado al uso prolongado de tamoxifeno y a pólipos de gran tamaño (en general mayor a 15 mm de diámetro) (18,19,20). La ocurrencia de cáncer asociado a pólipo en la adolescencia pareciera ser excepcional considerando la baja frecuencia de ambas entidades en este grupo etario. De hecho, hasta la fecha sólo existe un caso reportado de cáncer endometrial asociado a pólipo endometrial hiperplástico en una mujer con síndrome de Turner, con menarquia

espontánea y reglas irregulares por 9 años, a quien se le diagnosticó el pólipo asociado a cáncer a los 21 años (21).

Pese a su baja incidencia en la adolescencia, los pólipos endometriales debiesen ser considerados en el diagnóstico diferencial en adolescentes que consultan por trastornos menstruales, particularmente si la anormalidad persiste posterior al tratamiento hormonal. En dicho escenario, el uso del ultrasonido pélvico debiese ser de gran utilidad en la búsqueda de una lesión focal como causa del problema.

Según las cifras de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) del año 2011, el 27,1% de las niñas entre 5 y 17 años presentan sobrepeso y obesidad en Chile, alcanzando una cifra global de 21,4% para los países pertenecientes a dicha organización (22). Refrendando esta estadística, el registro de la prueba SIMCE de educación física mostró que el 40% de los adolescentes de 8° básico está excedido de peso. Considerando que la obesidad aumenta el riesgo de anovulación y la exposición a exceso de estrógenos, y que ambas condiciones aumentarían el riesgo de desarrollar pólipos endometriales, es esperable que esta condición aumente su incidencia en población adolescente. Particularmente en esta paciente, si bien tenía IMC normal al momento del diagnóstico, ella presentaba una alteración metabólica que forma parte de la fisiopatología de la obesidad, esto es resistencia a la insulina, alteración que también se ha relacionado con la génesis de pólipos endometriales. Considerando el cambio del perfil epidemiológico de la población chilena, la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas que podrían condicionar una mayor incidencia de pólipos, creemos importante el tener presente al pólipo endometrial como causa, aunque infrecuente, de trastornos menstruales en adolescentes.

REFERENCIAS

1. Appelbaum H, Acharya SS. Heavy menstrual bleeding in adolescents. *Minerva Gynecologic* 2001;63:547-61.
2. Chung PW, Chan SS, Yiu KW, Lao TT, Chung TK. Menstrual disorders in a paediatric and adolescent gynaecology clinic: patient presentations and longitudinal outcomes. *Hong Kong Med J* 2011;17:391-7.
3. Bevan JA, Maloney KW, Hillery CA, Gill JC, Montgomery RR, Scott JP. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatrics* 2001;138:856-61.
4. Merino P, Doren A, Saez N, Valenzuela P, Etchegaray A, Gejman R, Cuello M. Distribución de la patología quirúrgica de cuerpo uterino en mujeres chilenas sometidas a histerectomía en un hospital clínico universitario. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74:15-29.

5. Catalán A, Corvalán J, Pantoja V, García K, Godoy M. Pólipos endometriales: manejo con histeroscopia quirúrgica y correlación histológica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72:116-9.
 6. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:479-83.
 7. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94:256-66.
 8. 8-Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Ford LG, Vogel VG, Wolmark N. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:535.e1-5
 9. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, *et als*. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas* 2005;50:231-6.
 10. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, *et als*. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2009;91:1056-60.
 11. Kacalska-Janssen O, Rajtar-Ciosek A, Zmaczyński A, Wyroba J, Milewicz T, Krzyczkowska-Sendrakowska M, Krzysiek J. Markers of insulin resistance in perimenopausal women with endometrial pathology. *Ginekol Pol* 2013;84:922-9.
 12. Maia H Jr, Maltez A, Studard E, Athayde C, Couthino EM. Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:299-304.
 13. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Soucy R, *et als*. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:990-9.
 14. Hayden Gray S, Emans J. Chapter 10: Abnormal vaginal bleeding in the adolescent. Emans & Laufer, Goldstein's Pediatric and Adolescent Gynecology, 6th edition. Emans J, Laufer M, Eds. Lippincott Williams & Wilkins, 2012; pp159-167.
 15. Boswell HB. The adolescent with menorrhagia: why, who and how to evaluate for a bleeding disorder. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:228-30.
 16. Davis VJ, Dizon CD, Minuk CF. Rare cause of vaginal bleeding in early puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18:113-5.
 17. Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *Radiographics* 2001;21:1393-1407.
 18. Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, *et al*. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:462.e1.
 19. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, *et als*. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:235.e1-6
 20. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, *et als*. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:206-210.
 21. Kocova M, Basheska N, Papazovska A, Jankova R, Toncheva D, Popovska S. Girls with Turner's syndrome with spontaneous menarche have an increased risk of endometrial carcinoma: a case report and review from the literature. *Gynecol Oncol* 2005;96:840-5.
 22. Sassi F, Devaux M. Obesity Update 2012. OECD Health Division. Disponible en: <http://www.oecd.org/health/49716427.pdf>. Acceso: 10 de mayo 2014
-

Casos Clínicos

Displasia mesenquimal placentaria: caso clínico

Miguel Cerón T.¹, Vania Van der Linde G.¹

¹Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Regional de Antofagasta, Chile.

RESUMEN

La displasia mesenquimal placentaria es una entidad poco conocida, de etiología incierta y subdiagnosticada. Frecuentemente, es confundida con enfermedad trofoblástica gestacional debido a que se presenta con hallazgos ultrasonográficos caracterizados por una placenta engrosada, con quistes e imágenes hipocogénicas y niveles de gonadotrofina coriónica humana normales o levemente aumentados. El feto es frecuentemente viable y puede manifestar retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad o asociarse al síndrome de Beckwith-Wiedemann. Se presenta el caso de una mujer joven con un parto pretérmino con placentomegalia, sospecha de mola hidatidiforme parcial y un recién nacido pequeño para la edad gestacional.

PALABRAS CLAVE: *Displasia mesenquimal placentaria, placentomegalia, mola hidatidiforme*

SUMMARY

The placental mesenchymal dysplasia is a not well known entity, with an uncertain etiology and under diagnosed. It is frequently confused with gestational trophoblastic disease because of its ultrasonographic features of a thick placenta, cysts and hypoechogenic images, with normal or slightly increased levels of human chorionic gonadotrophic hormone. The fetus is often viable and can manifest intrauterine growth restriction, prematurity or be associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. We present a case report of a young woman with a preterm delivery, placentomegaly, suspicious of a partial hydatidiform mole and a low growth newborn.

KEY WORDS: *Placental mesenchymal dysplasia, placentomegaly, hydatidiform mole*

INTRODUCCIÓN

La displasia mesenquimal placentaria (DMP) es una entidad rara, caracterizada por placentomegalia en más del 90% de los casos, dilatación y tortuosidad de los vasos troncales y, vellosidades coriales quísticas sin hiperplasia ni inclusiones estromales de trofoblasto (1). Su etiología es des-

conocida pero se han descrito asociaciones con el síndrome de Beckwith-Wiedemann (20-23%), retardo del crecimiento intrauterino, preeclampsia y eclampsia, entre otros (1-5). Su incidencia es baja y probablemente subdiagnosticada. No es infrecuente que se confunda con enfermedad trofoblástica gestacional en las evaluaciones ultrasonográficas prenatales debido a que las imágenes son muy

similares: quistes con imágenes hipoecogénicas, engrosamiento y dilatación de vasos de la placa coriónica (3,4,5). Se presenta un caso de DMP registrado en el Hospital Regional de Antofagasta y una breve revisión bibliográfica del tema.

Caso clínico

Mujer de 31 años, embarazo de 35 semanas de gestación, nulípara, con antecedentes de dos abortos espontáneos, sin historia de tabaquismo, alcohol ni drogas. Con controles prenatales aparentemente adecuados, ingresó por contracciones uterinas prematuras a la unidad de urgencia. Se solicitaron exámenes de laboratorio encontrándose un hematocrito 30,9%, hemoglobina 11,2 g/dL, plaquetas de 202.000/uL, VIH negativo, VDRL no reactivo y grupo sanguíneo III-B Rh positivo. Índice de masa corporal de 25,9 kg/m². La ecografía obstétrica al ingreso, mostró hallazgos sugerentes de mola hidatidiforme parcial.

Parto vaginal espontáneo. Recién nacido de sexo masculino, pequeño para la edad gestacional, peso 2.230 gramos, Apgar 9/9, examen físico normal, con un hematocrito 35,7%, glicemia de 77 mg/dL y calcemia de 90 mEq/L. Fue dado de alta al tercer día de vida en buenas condiciones generales.

La placenta presentaba numerosas estructuras quísticas por lo que se decidió enviarla a estudio histopatológico. Se recibió una placenta muy friable de 24 x 18,5 x 5,5 cm y 1.760 g. La cara fetal presentaba numerosos vasos troncales prominentes y tortuosos, con material gelatinoso alrededor de ellos (Figura 1). Al corte, se identificaron numero-



Figura 1. Segmento de placenta que muestra tortuosidad y material gelatinoso alrededor de vasos troncales.

sas estructuras quísticas de 0,8 a 4,5 cm de ejes mayores que se alternaban con áreas de tejido placentario macroscópicamente preservado (Figura 2). El cordón umbilical presentaba inserción excéntrica con tres vasos sanguíneos. Microscópicamente, se observó dilatación de vasos sanguíneos de la placa coriónica, de paredes gruesas con hiperplasia fibromuscular. Las vellosidades troncales mostraban degeneración hidrópica con cisternas o estructuras quísticas revestidas por epitelio plano simple. Otras presentaban un estroma mixoide o fibroso. Existían vellosidades terminales con un aumento en el número de vasos capilares e hiperemia. No se encontró hiperplasia del trofoblasto ni inclusiones estromales. Se efectúa el diagnóstico de displasia mesenquimal placentaria (Figuras 3, 4 y 5).



Figura 2. Segmento de placenta con vesícula y vasos troncales prominentes.

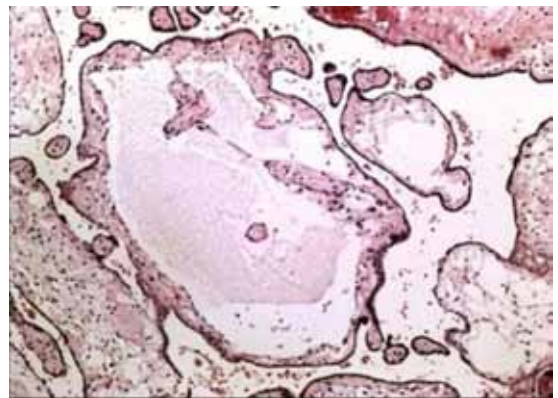


Figura 3. Degeneración hidrópica de vellosidades coriales con cisternas. No se observa hiperplasia ni inclusiones estromales del trofoblasto (Tinción H&E, x 40).

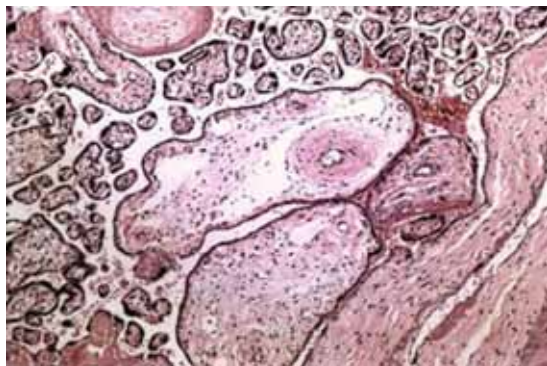


Figura 4. Se observan algunas cisternas en las vellosidades coriales con vasos sanguíneos prominentes e hiperplasia fibromuscular (Tinción H&E, x 10).

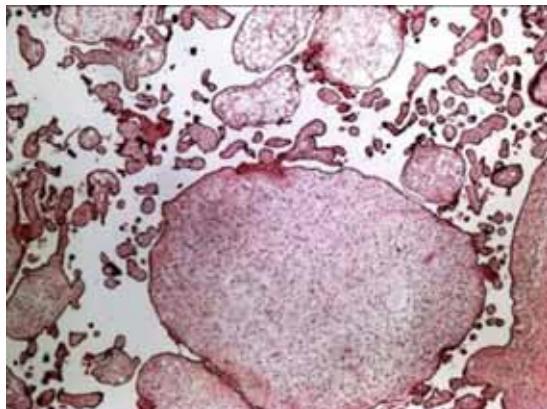


Figura 5. Degeneración hidrópica de vellosidades. Una de ellas muestra un estroma fibroso. No se observa hiperplasia ni inclusiones estromales del trofoblasto (Tinción H&E, x 10).

DISCUSIÓN

La incidencia de DMP es baja (0,02%), lo que le hace ser una entidad poco conocida por especialistas y, probablemente, subdiagnosticada (2,3,5). Algunos estudios muestran que es más frecuente en mujeres que bordean los 30 años de edad y con partos que generalmente son prematuros (más del 50% de los casos antes de las 37 semanas) (3,6). Sólo en el 29% de las mujeres son nulíparas (3).

La etiología y mecanismos patogénicos aún son desconocidos. Algunos trabajos han mostrado

la asociación de la DMP y la presencia de tumores hepáticos mesenquimales fetales planteando un origen patogénico común en el mesodermo. Otros trabajos postulan que la hipoxia estimularía la producción de fibras del tejido conectivo y la liberación de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) por los macrófagos de las vellosidades induciendo la angiogénesis. Habitualmente, las placentas son diploides pero se han visto casos de aneuploidias y mosaicismos. La alta asociación con el síndrome de Beckwith-Wiedemann y la predominancia en fetos femeninos (relación hombre:mujer de 1:3,6 a 1:8) ha llevado a plantear un posible origen en uno o más genes del cromosoma 15 y el cromosoma X (1,2,7).

No es infrecuente que se confunda con enfermedad trofoblástica gestacional en las evaluaciones prenatales debido a que las imágenes de ultrasonido son muy similares. La placenta se describe como quística con imágenes hipocogénicas (80%), engrosamiento y/o placentomegalia (50%) y dilatación de vasos de la placa coriónica (16%) (3-6,8). Los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana pueden ser normales o estar levemente aumentados, la alfa fetoproteína generalmente está elevada y en ambos casos los valores se normalizan posparto (9).

Macroscópicamente, la placenta presenta parámetros biométricos mayores para la edad gestacional (placentomegalia), en más del 90% de los casos sobre el percentil 90, con dilatación y tortuosidad de los vasos troncales, algunas vellosidades quísticas y material gelatinoso que puede rodearlas. Vasos sanguíneos dilatados hasta 2,5 cm de diámetro, pueden presentar trombos lumbinales o romperse y provocar hemorragias subamnióticas; las estructuras quísticas habitualmente miden entre 0,3 y 2,5 cm (1,2).

Microscópicamente, las vellosidades presentan un estroma laxo, bien vascularizado, con formación de cisternas, sin hiperplasia ni inclusiones estromales del trofoblasto. Algunas vellosidades podrían ser fibrosas con un centro mixoide. Es frecuente encontrar hiperplasia fibromuscular de los vasos sanguíneos. El patrón de vascularización de las vellosidades hidrópicas podría generar corangiomas, describiéndose casos de coexistencia de este cuadro y displasia mesenquimal placentaria (10).

Las complicaciones registradas en fetos fenotípicamente normales son prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal intrauterina (2,3). Las secuelas a largo plazo en niños que tuvieron una displasia mesenquimal placentaria son desconocidas (6).

CONCLUSIÓN

La displasia mesenquimal placentaria es una entidad poco frecuente, de etiología aparentemente multifactorial, cuya sospecha clínica se plantea frente hallazgos ultrasonográficos sugerentes de mola hidatidiforme con un feto viable y niveles normales o levemente aumentados de gonadotropina coriónica humana y/o alfa-fetoproteína y cuya complicación más frecuente es la prematuridad.

REFERENCIAS

1. Baergen R. Miscellaneous placental lesions. En: Baergen R (eds). *Manual of Benirschke and Kaufmann's. Pathology of the Human Placenta*. 1ª edición. New York: Springer, 2005;351-70.
2. Parveen Z, Tongson-Ignacio J, Fraser C, Killeen J, Thompson K. Placental Mesenchymal Dysplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:131-7.
3. Nayeri U, West A, Grossetta H, Copel J, Sfakianaki A. Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:366-74.
4. Rencoret G, Sáez J, Figueroa J, Kakarieka E, Del Río M, Salinas A. Displasia mesenquimatosas de la placenta: caso clínico. *Rev Chil Ultrasonog* 2009;12:51-3.
5. Campos C, Caballero A, Mucientes F, Heredia F, Klaffen R. Displasia mesenquimática placentaria. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70:253-6.
6. Pham T, Steele J, Stayboldt C, Chan L, Benirschke K. Placental Mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise, a report of 11 new cases and a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2006;126:67-78.
7. Cohen MC, Roper EC, Sebire NJ, Stanek J, Anumba DOC. Placental mesenchymal dysplasia associated with fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2005;25:187-92.
8. Ribot L, García E, Costa J, Serra L, Bella M, Canet Y. Displasia mesenquimal placentaria. *Prog Obstet Ginecol* 2009;52:341-6.
9. Taga S, Haraga J, Sawada M, Nagai A, Yamamoto D, Hayase R. A case of placental mesenchymal dysplasia. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013; 2013:265159. doi: 10.1155/2013/265159. Epub 2013 Nov 20.
10. Qichang W, Wenbo W, Liangkai Z. Pregnancy with concomitant chorioangioma and placental mesenchymal dysplasia: a rare placental abnormality. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013; 2013:591956. doi: 10.1155/2013/591956. Epub 2013 Jun 10.

Artículo de Revisión

Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares

Javiera Fuenzalida C.¹, Jorge A. Carvajal C.^{1,2}

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

RESUMEN

La isoimmunización eritrocitaria feto-materna se define como la presencia de anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos presentes en los glóbulos rojos fetales. Los anticuerpos maternos pueden atravesar la barrera placentaria y provocar hemólisis de los glóbulos rojos fetales produciendo anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia, características de la enfermedad hemolítica perinatal (EHP). La principal causa de EHP es la incompatibilidad ABO, seguida de la isoimmunización por RhD; esta última ha disminuido su incidencia dado el amplio uso de inmunoglobulina anti D. Sin embargo, el glóbulo rojo tiene más de 400 antígenos, muchos de ellos (>50) capaces de producir isoimmunización y EHP. En este artículo, revisamos la evidencia y proponemos un algoritmo de manejo y seguimiento de las embarazadas con isoimmunización por anticuerpos irregulares. En la isoimmunización por anticuerpos irregulares, los títulos de anticuerpos maternos no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. La anemia en la EHP por anticuerpos anti-Kell es secundaria a una supresión de la eritroblastosis fetal a diferencia del resto de los sistemas que producen anemia hemolítica. Recomendamos efectuar tamizaje de todas las pacientes en el control prenatal, solicitando grupo sanguíneo, Rh y test de Coombs indirecto. En las pacientes Rh (+) con test de Coombs indirecto positivo es necesario identificar los anticuerpos irregulares. En caso de tener isoimmunización por anticuerpos irregulares con riesgo de EHP, derivar a una unidad de alto riesgo obstétrico para realizar seguimiento de la aparición de anemia fetal midiendo de modo seriado el peak sistólico de la arteria cerebral media. Si se detecta anemia fetal, debemos planificar una cordocentesis para confirmar el diagnóstico y tratar la anemia.

PALABRAS CLAVE: *Isoimmunización, anticuerpos irregulares, enfermedad hemolítica perinatal*

SUMMARY

The fetomaternal erythrocyte isoimmunization is defined as the presence of maternal antibodies directed against antigens present in fetal red blood cells. Maternal antibodies can cross the placenta and cause hemolysis of fetal red blood cells causing hyperbilirubinemia and hemolytic anemia, known as perinatal hemolytic disease (PHD). The main cause of PHD is ABO incompatibility, followed by RhD isoimmunization. The latter has decreased its incidence since the widespread use of anti-D immunoglobulin. However, the red cell has more than 400 antigens; many of them (>50) can lead to isoimmunization and PHD. In this article, we review the evidence and propose an algorithm for the management and monitoring of pregnant women with irregular antibodies isoimmunization. In the isoimmunization by irregular antibodies, maternal antibody titers do not correlate with the severity of the disease. Anemia in PHD by anti-Kell is secondary to suppression of fetal erythroblastosis unlike other systems that produce hemolytic anemia. We suggest the screening of all patients in the prenatal control with blood group, Rh and indirect Coombs test. In the Rh (+) patients with

positive indirect Coombs test, irregular antibodies should be identified. In case of immunization by irregular antibodies in risk of PHD, the women should be referred to a high-risk obstetrics where the appearance of fetal anemia should be seek by measuring systolic peak of middle cerebral artery. If anemia is detected full confirmation of diagnosis and treatment should be effected by cordocentesis.

KEY WORDS: *Isoimmunization, irregular antibodies, perinatal hemolytic disease*

INTRODUCCIÓN

La incompatibilidad eritrocitaria se define como la presencia de uno o más antígenos en el glóbulo rojo fetal que no están presentes en el glóbulo rojo materno. Esta incompatibilidad eritrocitaria feto-materna puede generar una respuesta inmune materna mediada por inmunoglobulinas, desencadenando lo que se denomina isoimmunización eritrocitaria feto materna. La isoimmunización eritrocitaria feto materna, también llamada aloimmunización, se define como la presencia de anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos presentes en los glóbulos rojos fetales (1).

Los anticuerpos maternos resultan de la respuesta inmune a un contacto anterior con los antígenos durante una transfusión sanguínea, un embarazo previo, el mismo embarazo o un trasplante. Los anticuerpos maternos pueden atravesar la barrera placentaria y provocar hemólisis de los glóbulos rojos fetales portadores del antígeno. La hemólisis de los glóbulos rojos fetales provoca anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia características de la enfermedad hemolítica perinatal (EHP) o eritroblastosis fetal (1,2).

La EHP tiene un amplio espectro de presentación desde un cuadro subclínico hasta hidrops fetal y muerte intrauterina. Se clasifica de leve a severa según el grado de anemia y niveles de bilirrubina. La EHP leve es aquella con valores de hemoglobina mayores a 12 g/dl, con bilirrubina que no excede 16-20 g/dl y que en general no requiere tratamiento postnatal o solo fototerapia. La EHP moderada se presenta con valores de hemoglobina generalmente mayores a 9 g/dl, con anemia moderada e ictericia que puede requerir transfusión o exanguíneo-transfusión. Finalmente, la EHP severa es aquella que se presenta con anemia severa, con hematocrito menor a 15% e hidrops fetal que requiere transfusión intrauterina o interrupción del embarazo dependiendo de la edad gestacional (3).

La principal causa de EHP es la incompatibilidad ABO, seguida de la isoimmunización por RhD. El amplio uso de inmunoglobulina anti D para la

prevención de la isoimmunización por RhD en mujeres RhD (-) no sensibilizadas ha disminuido la incidencia de EHP secundaria a isoimmunización por RhD. Sin embargo, el glóbulo rojo tiene más de 400 antígenos, de los cuales se han descrito más de 50 relacionados con el desarrollo de EHP en todo su espectro (Tabla I) (4,5).

Los antígenos de los glóbulos rojos son parte de glicoproteínas expuestas en la superficie extracelular de la membrana del eritrocito. En la nomenclatura de los grupos sanguíneos, los antígenos codificados por el mismo gen o grupo de genes se asignan al mismo sistema, de esta forma, cada sistema consiste en uno o más antígenos. Los más comúnmente reconocidos son los del grupo ABO y los del sistema Rhesus (D,d,E,e,C,c). Además, existe un grupo de otras glicoproteínas menos frecuentes, que también pueden estar presentes en la membrana de los eritrocitos como el sistema Kell, Duffy, MNSS, Lewis y Kidd, todos capaces de generar una respuesta inmune. En general, los anticuerpos anti glóbulos rojos distintos al RhD, son llamados anticuerpos irregulares o anticuerpos no clásicos y pueden ser detectados en la sangre materna mediante el test de Coombs indirecto (6).

La prevalencia de anticuerpos maternos contra antígenos fetales varía en las distintas poblaciones. Los estudios muestran un 1,2% de mujeres embarazadas aloimmunizadas, un tercio de los casos corresponde a anticuerpos contra antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica perinatal, principalmente RhD, Kell, RhE y Rhc (7,8).

Los factores de riesgo más importantes para presentar isoimmunización eritrocitaria son la multiparidad o la exposición a transfusiones sanguíneas. Existe un estudio retrospectivo que analiza los antecedentes de las mujeres embarazadas con diagnóstico de isoimmunización eritrocitaria no RhD. Sus autores concluyen que el factor de riesgo más importante es el antecedente de transfusión sanguínea, principalmente para las pacientes con anticuerpos anti-Kell, de las cuales un 83% había recibido una transfusión, seguido de la paridad, antecedente de cirugía mayor o enfermedad hematológica (9).

Tabla I
ANTÍGENOS DEL GLÓBULO ROJO FETAL
CAPACES DE PRODUCIR ISOINMUNIZACIÓN
FETO MATERNA

Sistema	Antígenos	EHP
<i>Más comunes</i>		
Lewis		No (IgM)
I		No (IgM)
Kell	Kell	Leve a severa
	Cellano	Leve
	Ko	Leve
	Kp ^a	Leve
	Kp ^b	Leve
	Js ^a	Leve
	Js ^b	Leve
Rh	E	Leve a severa
	e	Leve a severa
	C	Leve a severa
	c	Leve a severa
Duffy	Fy ^a	Leve a severa
	Fy ^b	No
	By ³	Leve
Kidd	Jk ^a	Leve a severa
	Jk ^b	Leve
	Jk ³	Leve
MNSs	M	Leve a severa
	N	Leve
	S	Leve a severa
	s	Leve a severa
	U	Leve a severa
<i>Otros grupos</i>		
MSSs	Mta	Moderado
	Vw	Leve
	Mur	Leve
	Hil	Leve
	Hut	Leve
Lutheran	Lua	Leve
	Lub	Leve
Diego	Dla	Leve a severa
	Dib	Leve a severa

Adaptado de ACOG Practice Bulletin (5). Se excluye de esta tabla a los dos principales causantes de la enfermedad hemolítica perinatal (EHP): ABO y RhD.

De esto se desprende la importancia de las transfusiones con pruebas cruzadas adecuadas que incluyan todos los anticuerpos eritrocitarios capaces de provocar enfermedad hemolítica, principalmente en mujeres en edad fértil.

En relación al manejo de la aloinmunización por anticuerpos irregulares en la embarazada, la evidencia disponible consiste en series de casos y experiencias de distintos centros que, en general, utilizan un manejo similar al de la isoimmunización por anticuerpos anti-D. Aquí revisamos las publicaciones acerca del manejo de las pacientes isoimmunizadas por grupos no RhD y proponemos un esquema de manejo basado en la evidencia disponible.

ISOINMUNIZACIÓN POR ANTICUERPOS IRREGULARES

I. Sistema Rhesus (no RhD)

El sistema Rhesus está compuesto por tres pares de antígenos: Cc, Dd y Ee según la nomenclatura de Fisher y Race. La presencia del antígeno D determina el grupo "RhD positivo" y la ausencia del antígeno D determina el grupo "RhD negativo" (10). A continuación nos referiremos a los antígenos de este grupo, excluyendo el D.

Rhc: Es un antígeno de la familia Rhesus asociado a enfermedad hemolítica perinatal severa, el efecto hemolítico es similar al del RhD (6). Como antecedente importante destaca la presencia de transfusiones previas en un 30 a 50% de las pacientes aloinmunizadas (11). Existen diversas series de casos clínicos publicados en que se reporta enfermedad leve a severa (12-15). La serie más reciente reportó un 26% de enfermedad hemolítica perinatal severa con un 67% de transfusiones neonatales en madres isoimmunizadas (15). En cuanto a los títulos de anticuerpos relacionados con la presencia de enfermedad hemolítica, la mayoría de los casos más severos ocurrieron con títulos mayores o iguales a 1:16, sin embargo existieron casos con títulos menores (12-15).

RhC, RhE y Rhe. Existe poca información publicada acerca de la isoimmunización por estos antígenos. Generalmente, están presentes en títulos bajos en conjunto con anticuerpos anti-RhD y aparentemente, su presencia puede ser aditiva al efecto de este anticuerpo. Las transfusiones intrauterinas son infrecuentes en enfermedad hemolítica perinatal por estos anticuerpos (4). En las series de casos publicados por isoimmunización por RhC, la mayoría de los recién nacidos no fueron afectados por enfermedad hemolítica perinatal; sin embargo, un grupo de ellos requirió tratamiento posparto por enfermedad moderada a severa (16,17). En relación a la isoimmunización por RhE,

la mayoría de los recién nacidos afectados por enfermedad hemolítica perinatal tuvieron un cuadro leve, sin embargo un pequeño grupo requirió tratamiento post parto con fototerapia y exanguineo transfusión. Los títulos de anticuerpos no se correlacionaron con la magnitud de la eritoblastosis fetal (18).

II. Sistema Kell

El sistema Kell está compuesto por 24 antígenos que se designan por nombre propio, letra abreviada o número. Al menos 8 de estos antígenos se han relacionado con enfermedad hemolítica perinatal; los más comunes son Kell (abreviado como K o K1) y Cellano (abreviado como k o K2) (4).

Kell (K; K1). El mecanismo de producción de anemia fetal en estos anticuerpos difiere del descrito para el resto de los grupos con riesgo de enfermedad hemolítica perinatal. El sistema Kell produce anemia por dos mecanismos: hemólisis de los glóbulos rojos y predominantemente por una inhibición de los precursores eritropoyéticos a nivel de la médula ósea fetal. Los estudios tanto in vivo como in vitro demuestran reticulocitosis y eritoblastosis disminuidas y niveles de bilirrubina que no se correlacionaban con el grado de anemia fetal (19-21). Existen diversas series de casos de pacientes con isoimmunización anti-kell que muestran resultados con enfermedad de leve a muy severa, incluyendo óbito fetal y muerte perinatal (22-27). En relación a los títulos de anticuerpos, debemos destacar que la presencia de EHP no se relaciona con los títulos de anticuerpos (24-27).

Cellano (k; K2). Existen pocos casos reportados en la literatura de enfermedad hemolítica perinatal secundaria a la presencia de este antígeno, con cuadros de leves a severos que requirieron exanguineo transfusión (28-30). Los títulos de anticuerpos no se relacionan con la gravedad de la enfermedad. Los distintos autores sugieren que este antígeno se comportaría en forma similar a Kell produciendo supresión a nivel de la médula eritropoyética (4).

III. Sistema MNS

El sistema MNS está compuesto por 40 antígenos, entre ellos solamente M, N, S, s y U se han asociado a enfermedad hemolítica perinatal (4).

M. El anticuerpos anti M es de tipo IgM. Se presenta como una aglutinina en frío. La conversión a IgG ocurre en raras ocasiones y se ha asociado a enfermedad hemolítica perinatal (4). Los anticuerpos anti-M están presentes en un 10% de los embarazos con tamizaje positivo, sin embargo rara vez se asocia con enfermedad hemolítica perinatal (31). Se han reportado pocos casos de enfermedad hemolítica perinatal secundaria a anticuerpos anti-M,

la mayoría de los casos son leves requiriendo solo fototerapia, sin embargo hay casos reportados de enfermedad severa. Ninguna de las publicaciones relaciona los títulos de anticuerpos con la gravedad de la enfermedad (32,33). Cabe destacar la importancia de solicitar la diferenciación del anticuerpo en IgM o IgG, dado que solo IgG puede atravesar la barrera placentaria y causar enfermedad fetal (4).

S: Las pacientes con anticuerpos anti-S tienen el antecedente de transfusiones sanguíneas en más de la mitad de los casos. En general produce enfermedad leve, sin embargo puede generar enfermedad severa (4,34,35).

U: Es un antígeno poco común, presente principalmente en individuos de raza negra, pero es una causa reconocida de EHP de leve a severa (4,36).

IV. Sistema Duffy

El sistema Duffy está compuesto de dos antígenos, Fya y Fyb, solo el primero de los cuales se ha relacionado con enfermedad hemolítica perinatal (4). Duffy es un anticuerpo que puede ser responsable de accidentes hemolíticos, algunas veces letales, durante las transfusiones sanguíneas y es una causa ocasional de EHP (37). En una serie descrita, la EHP ocurrió en un 11% de los recién nacidos de madres con anti-Fya y fue de leve a moderada. No se reportó hidrops fetal o muerte atribuida a este cuadro (38).

V. Sistema Kidd

El sistema Kidd está compuesto por dos antígenos, el Jka y Jkb. En este grupo, se han descrito tanto reacciones transfusionales agudas y crónicas, como enfermedad hemolítica perinatal. En general, la enfermedad hemolítica perinatal es poco frecuente, leve y de buen pronóstico, sin embargo se han reportado casos severos incluso con resultado de pérdida fetal (39).

ISOINMUNIZACIÓN POR MÚLTIPLES ANTICUERPOS

Existe la inmunización materna por múltiples anticuerpos. En una serie de 24 embarazos con isoimmunización por múltiples anticuerpos, se identificaron 17 que tenían dos anticuerpos y 7 más de dos anticuerpos. Once pacientes (46%) requirieron al menos una transfusión intrauterina. Los cuadros de enfermedad hemolítica perinatal más graves ocurrieron en las pacientes con anti-D y anti-C con o sin anti-E. La ausencia de anticuerpos anti-D se asoció con la menor necesidad de transfusiones intrauterinas. El total de transfusiones fue significativamente mayor comparado con un

grupo de pacientes con solo anticuerpos anti-D. La presencia de anticuerpos anti-D, parece ser el factor más importante en el curso de una isoinmunización por múltiples anticuerpos, asimismo la presencia de otro anticuerpo, además del anti-D, aumentaría el riesgo de transfusión intrauterina (40).

MANEJO

El manejo de las pacientes con isoinmunización por grupos no Rh-D, se ha realizado clásicamente siguiendo las pautas utilizadas en el grupo RhD, sin embargo existen ciertas diferencias entre el comportamiento de los distintos sistemas que hacen importante un manejo diferencial.

Estado antigénico fetal. En las pacientes con aloinmunización eritrocitaria sería importante el conocimiento de la presencia o no de estos antígenos en el feto para el manejo del embarazo, pues si el feto es negativo para el antígeno no hay riesgo perinatal.

En general, los antígenos del glóbulo rojo son sistemas bi-alélicos codominantes y si el padre es heterocigoto para cierto antígeno, el feto tiene un 50% de probabilidades de ser portador. Si el feto heredó el antígeno paterno y por lo tanto es portador, se debe realizar un seguimiento en unidades de alto riesgo obstétrico por el riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica perinatal. Tradicionalmente, el estudio antigénico fetal se ha realizado mediante amniocentesis, un procedimiento invasivo no exento de riesgos que además podría provocar la sensibilización materna (41).

El análisis del ADN fetal libre en sangre materna, es un método no invasivo y por lo tanto más seguro para determinar el genotipo sanguíneo fetal. En nuestro país, aún no está ampliamente disponible, sin embargo, es un avance necesario para optimizar el diagnóstico y manejo de estos embarazos. El ADN fetal libre ha sido utilizado para determinar el estado RhD fetal en madres RhD negativas con una precisión cercana al 100% (40). En cuanto al resto de los antígenos, algunos estudios han reportado genotipificación fetal de c, E y Kell. Existe un estudio de 7 años en Holanda donde se realizó diagnóstico mediante ADN fetal libre para Sistema Rhesus D, c, E o Kell, el que se comparó con la amniocentesis o la serología neonatal. Se realizaron 362 test y se obtuvo resultados en un 97% de los casos sin ningún falso positivo o falso negativo (42).

Títulos de anticuerpos. En general, los títulos de anticuerpos no se correlacionan con la gravedad de la EHP por anticuerpos irregulares, por lo tanto, no deberían ser utilizados como base para el manejo de esta patología. Existe un estudio publicado cuyo objetivo era determinar el valor predictivo de

utilizar un título crítico para asignar el riesgo de enfermedad hemolítica perinatal por los distintos anticuerpos eritrocitarios. Se estudiaron 418 casos de embarazos con anticuerpos anti eritrocitarios. Los anticuerpos presentes fueron anti-D (n=359), anti-c (n=34), anti-E (n=19) y anti-K (n=6). Dependiendo si los valores de los títulos eran mayores o iguales a 1:16, se establecía la severidad de la enfermedad. Los anticuerpos anti-D con un título \geq 1:16 estaban presentes en el 20% de todos los casos de necesidad de transfusión. En relación a anti-c, anti-E y anti-K, solo un 4% de los casos de transfusiones tenían títulos sobre este rango. Por otro lado, los títulos \geq 1:16 resultaron en ambos grupos en un 50% de los casos de fototerapia o ninguna terapia. Este trabajo permite concluir, al igual a lo observado en las distintas series de casos, que los títulos de anticuerpo no son indicadores adecuados para predecir la severidad de la enfermedad hemolítica perinatal (43,44).

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FETAL

La espectrofotometría del líquido amniótico obtenido por amniocentesis, midiendo la diferencia en la absorción a 450 nM (Δ DO) ha sido la forma clásica de evaluar la anemia fetal en las embarazadas Rh (-) sensibilizadas. Sin embargo, este método no puede diagnosticar la anemia de causa no hemolítica, como ocurre en la supresión eritropoyética en la isoinmunización por Kell, y es un procedimiento invasivo que no está exento de riesgo, incluso muerte fetal que alcanza el 1% (45).

En el contexto de la anemia fetal (como ocurre en la EHP), se produce un aumento de la velocidad de la circulación sanguínea. Este aumento de la velocidad sanguínea se debe a la disminución de la viscosidad sanguínea y aumento del gasto cardíaco fetal secundario a la anemia. Es posible así diagnosticar la anemia fetal midiendo la velocidad del flujo sanguíneo fetal. Luego de haber evaluado distintos sitios de medida de la velocidad flujo arterial mediante Doppler, Mari y su grupo reportaron que el peak de velocidad sistólica de la arteria cerebral media (ACM) es el mejor parámetro ultrasonográfico para el diagnóstico no invasivo de anemia fetal de diferentes causas (46). Los valores del peak de la velocidad sistólica de la ACM se correlacionan muy bien con la concentración de hemoglobina fetal (45,46).

Esto fue confirmado el año 2000 en un gran estudio multicéntrico que reportó una sensibilidad de 100% para la detección de anemia moderada a severa mediante la medición del peak de la velocidad sistólica de la ACM mediante Doppler (47). En relación a la anemia secundaria a isoinmunización por

Kell, los valores de peak sistólico de ACM muestran una correlación adecuada con los valores de hemoglobina fetal, siendo por lo tanto la herramienta de elección para la evaluación de este grupo de pacientes (48,49).

Las mediciones del peak sistólico de la ACM pueden iniciarse tan pronto como a las 16-18 semanas de embarazo y deben repetirse cada 1 a 2 semanas. Dado que valores del peak sistólico de la ACM aumentan con la edad gestacional, deben utilizarse tablas ajustadas, definiendo anemia como un peak sistólico mayor a 1,5 MoM (50).

CONCLUSIÓN

La isoimmunización feto-materna puede provocar enfermedad EHP. La principal causa sigue siendo la incompatibilidad ABO, seguida de la isoimmunización por RhD. Sin embargo, existen múltiples antígenos del glóbulo rojo fetal que son capaces de producir EHP en todo su espectro, siendo severa especialmente en los grupos Kell y Rhc. Existe un comportamiento diferente de la EHP

en el grupo de pacientes con isoimmunización por grupos no clásicos, respecto de RhD, destacando la poca correlación entre los títulos de anticuerpo y la magnitud de la enfermedad. Además, la anemia secundaria a la isoimmunización por Kell se produce por supresión de la eritroblastosis fetal y no por hemólisis, de modo que la anemia no es diagnóstica con espectrofotometría de líquido amniótico, sino que mediante velocimetría Doppler de la ACM. Sugerimos un algoritmo de manejo basado en el screening de todas las pacientes en el control prenatal, solicitando grupo sanguíneo, Rh y test de Coombs indirecto. Si el test de coombs indirecto resulta positivo en una paciente RhD (+), se realiza identificación y titulación de anticuerpos irregulares y se deriva a la unidad de alto riesgo obstétrico si el anticuerpo es capaz de producir EHP. En estos casos, recomendamos el seguimiento de las pacientes sin títulos de anticuerpos, solo con control del peak de velocidad sistólica de ACM cada 2 semanas a partir de las 16 a 18 semanas y manejo según la presencia de anemia fetal (Figura 1).

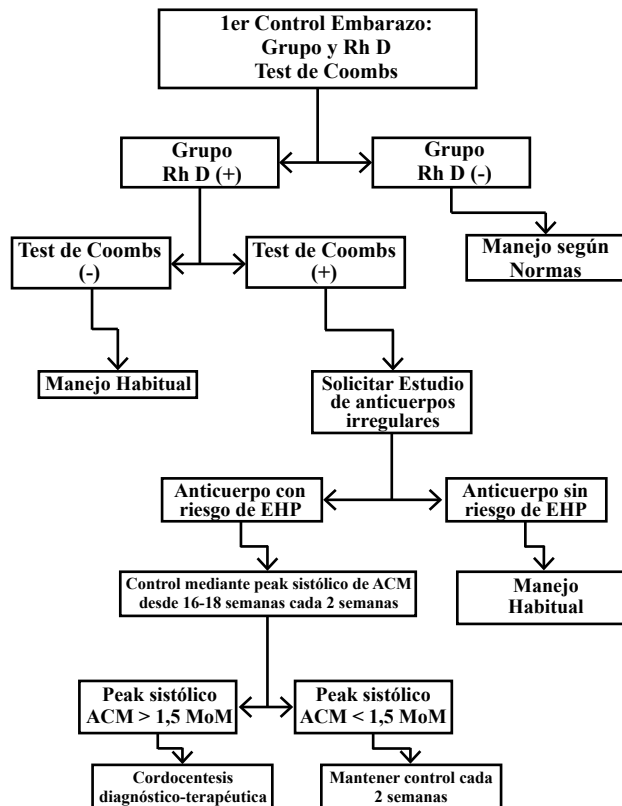


Figura 1. Esquema de manejo sugerido para detectar y tratar la isoimmunización feto-materna por anticuerpos irregulares.

REFERENCIAS

1. Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, *et al.* Follow-up of pregnancies with red-cell allo-immunisation: State-of-the art. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38(3):205-13.
2. Bricca P, Guinchard E, Guitton Bliem C. Management of feto-maternal red cell allo-immunizations. *Transfus Clin Biol* 2011;18(2):269-76.
3. Insunza A, Behnke E, Carrillo J. Enfermedad hemolítica perinatal: Manejo de la embarazada rhd negativo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2011;76(3):188-206.
4. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112(1):164-76.
5. ACOG Practice Bulletin No. 75: Management of alloimmunization during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108(2):457-64.
6. Storry JR, Olsson ML. Genetic basis of blood group diversity. *Br J Haematol* 2004;126(6):759-71
7. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997;89(2):272-5.
8. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, Van der Schoot CE, Bonsel GJ, De Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-d, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: A population study in the Netherlands. *Transfusio* 2008;48(5):941-52.
9. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, de Haas M, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2009;116(5):655-64.
10. Race RR. The RhD genotype and Fisher's theory. *Blood* 1948;3:27-42.
11. Kozlowski CL, Lee D, Shwe KH, Love EM. Quantification of anti-c in haemolytic disease of the newborn. *Transfus Med* 1995;5(1):37-42.
12. Bowell PJ, Brown SE, Dike AE, Inskip MJ. The significance of anti-c alloimmunization in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1044-8.
13. Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Alloimmunization by hr'(c), hemolytic disease of newborns, and perinatal management. *Obstet Gynecol* 1986;67:623-6.
14. Astrup J, Kornstad L. Presence of anti-c in the serum of 42 women giving birth to c positive babies: Serological and clinical findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56(3):185-8.
15. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2004;103(1):24-30.
16. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR. Severe anti-C hemolytic disease of the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(4):1239-43.
17. Bowell PJ, Inskip MJ, Jones MN. The significance of anti-C sensitization in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 1998;10(3):251-5.
18. Moran P, Robson SC, Reid MM. Anti-E in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107(11):1436-8.
19. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1):247-52.
20. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(2):547-51.
21. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;338(12):798-803.
22. Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(1):85-90.
23. Mayne KM, Bowell PJ, Pratt GA. The significance of anti-kell sensitization in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 1990;12(4):379-85.
24. Leggat HM, Gibson JM, Barron SL, Reid MM. Anti-Kell in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(2):162-5.
25. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR, Menticoglou S. Maternal kell blood group alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1992;79(2):239-44.
26. McKenna DS, Nagaraja HN, O'Shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-kell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 1):667-73.
27. Grant SR, Kilby MD, Meer L, Weaver JB, Gabra GS, Whittle MJ. The outcome of pregnancy in Kell alloimmunization. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107(4):481-5
28. Moncharmont P, Juron-Dupraz F, Doillon M, Vignal M, Debeaux P. A case of hemolytic disease of the newborn infant due to anti-K (Cellano). *Acta Haematol* 1991;85(1):45-6.
29. Bowman JM, Harman FA, Manning CR, Pollock JM. Erythroblastosis fetalis produced by anti-k. *Vox Sang* 1989;56(3):187-9.
30. Rigal D, Juron-Dupraz F, Biggio B, Jouvenceaux A. Fetal death and benign hemolytic disease of the newborn from anti-cellano alloimmunization: 2 new case reports. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1982;25(1):101-4.
31. Wikman A, Edner A, Gryfelt G, Jonsson B, Henter JI. Fetal hemolytic anemia and intrauterine death caused by anti-m immunization. *Transfusion* 2007;47(5):911-7.
32. De Young-Owens A, Kennedy M, Rose RL, Boyle J, O'Shaughnessy R. Anti-M isoimmunization: Management and outcome at the Ohio State University from 1969 to 1995. *Obstet Gynecol* 1997;90(6):962-6.
33. Kanra T, Yüce K, Ozcebe IU. Hydrops fetalis and intrauterine deaths due to anti-m. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75(4):415-7.
34. Davie MJ, Smith DS, White UM, Dyball D. An example of anti-s causing mild haemolytic disease of the newborn. *J Clin Pathol* 1972;25(9):772-3.
35. Levine P, Ferraro LR, Koch E. Hemolytic disease of the newborn due to anti-s; a case report with a review of 12 anti-s sera cited in the literature. *Blood* 1952;7(10):1030-7.
36. Smith G, Knott P, Rissik J, de la Fuente J, Win N. Anti-U and haemolytic disease of the fetus and newborn. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(12):1318-21.
37. Dufour P, Vinatier D, Bernardi C, Ezzedine M, Fonteyne G, Monnier JC, Mannessier L. Severe fetomaternal

- anti-duffy allo-immunization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991;20(6):809-14.
38. Hughes L, Rossi K, Krugh D, O'Shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Fy(a) alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(6):S164.
 39. Kim WD, Lee YH. A fatal case of severe hemolytic disease of newborn associated with anti-Jk(b). *J Korean Med Sci* 2006;21(1):151-4.
 40. Spong CY, Porter AE, Queenan JT. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):481-4
 41. Finning K, Martin P, Summers J, Daniels G. Fetal genotyping for the K (Kell) and rh C, c, and E blood groups on cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Transfusion* 2007;47(11):2126-33.
 42. Scheffer PG, Van Der Schoot CE, Page-Christiaens G, de Haas M. Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunized pregnant women: Evaluation of a 7-year clinical experience. *Br J Obstet Gynaecol* 2011;118(11):1340-8.
 43. van Dijk BA, Dooren MC, Overbeeke MA. Red cell antibodies in pregnancy: There is no 'critical titre'. *Transfus Med* 1995;5(3):199-202.
 44. van Wamelen DJ, Klumper FJ, de Haas M, Meerman RH, van Kamp IL, Oepkes D. Obstetric history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109(5):1093-8.
 45. Vargas D, Carvajal J. El Doppler de la arteria cerebral media reemplaza a la espectrofotometría del líquido amniótico como el estándar en el manejo de la isoimmunización fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(4):229-35.
 46. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, Copel JA. Diagnosis of fetal anemia with doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5(6):400-5.
 47. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise Jr KJ. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342(1):9-14.
 48. Rimon E, Peltz R, Gamzu R, Yagel S, Feldman B, Chayen B. Management of Kell isoimmunization--evaluation of a doppler-guided approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28(6):814-20.
 49. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkel E, Vandenbussche FP, Oepkes D. Non-invasive tests to predict fetal anemia in kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(4):341-5.
 50. Moise KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1132-9.
-

Artículo de Revisión

Relación entre la actividad física, el sedentarismo y la calidad seminal

Paula Cristina Lalinde Acevedo¹, José Manuel Mayorga Torres¹, Walter D. Cardona Maya.¹

¹Grupo Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

RESUMEN

La preocupación por el declive de los parámetros seminales humanos se ha incrementado en los últimos años, en especial por el aumento en las consultas por infertilidad. La calidad seminal puede verse influenciada por factores ambientales o propios del estilo de vida y dentro de los últimos se encuentra la práctica de actividad física. Los resultados de los estudios que han evaluado los efectos del estilo de vida físicamente activo sobre la calidad seminal han sido contradictorios, por lo que la relación entre ambos no está claramente establecida; no obstante, se ha propuesto que la práctica de actividad física podría tener efectos positivos sobre la calidad seminal, así como tiene diferentes beneficios para la salud. La posibilidad de incluir la mejoría en la calidad seminal dentro de las razones para incentivar el estilo de vida físicamente activo en las personas, necesita del aumento en el conocimiento acerca de la influencia que tienen diversos aspectos involucrados en la práctica de actividad física, sobre los parámetros espermáticos. El objetivo de esta revisión de la literatura es recopilar los principales aspectos relacionados con el efecto del estilo de vida, en especial de la actividad física y el sedentarismo, sobre la calidad seminal.

PALABRAS CLAVE: *Calidad seminal, estilo de vida, actividad física, sedentarismo*

SUMMARY

Concern about the decline in human semen parameters has grown in recent years, due in part to the increase in infertility consultations. Semen quality may be influenced by environmental or lifestyle factors such as the practice of physical activity but the relation between semen quality and physically active lifestyle is not clearly established. Nevertheless, it has been proposed that physical activity might have positive effects on semen quality as well as it has various health benefits. To possibly include the improvement of semen quality on the reasons to stimulate the physically active lifestyle in people, it's necessary to increase the knowledge about the influence of diverse aspects involved on the practice of physical activity on the sperm parameters. The purpose of this literature review is to compile the main aspects related to the effect of lifestyle, particularly physical activity and sedentarism on semen quality.

KEY WORDS: *Semen quality, lifestyle, physical activity, sedentarism*

INTRODUCCIÓN

En los últimos 25 años se ha incrementado la preocupación por la calidad seminal humana debido a la evidencia que demuestra el declive de los parámetros seminales convencionales en los últimos 60 años (1,2), lo que a su vez se ha relacionado con los problemas de fertilidad que atraviesan alrededor del 15% de las parejas en edad reproductiva en el mundo (3-5), en los cuales, el factor masculino está involucrado como la causa principal o en combinación con una alteración femenina en al menos el 50% de los casos (6).

Carlsen y cols en 1992, evidenciaron por primera vez la reducción progresiva y significativa de la concentración espermática y el volumen seminal, mediante la recopilación de información desde 1935 hasta 1991, en un estudio retrospectivo de 61 trabajos científicos (2). Estos resultados fueron apoyados posteriormente por otros investigadores (7,8), sin embargo, ha sido un trabajo ampliamente criticado debido a que no tiene en cuenta la heterogeneidad entre los estudios analizados en cuanto a las variaciones en la calidad seminal por regiones geográficas, por individuo y por eyaculado, así como en la metodología empleada para analizar la información (1,9).

La calidad espermática puede verse influenciada por factores de tipo ambiental o propios del estilo de vida de la persona, los cuales se han considerado como los causantes de algunas alteraciones testiculares y problemas reproductivos (10,11), afectando el potencial fértil del hombre y desencadenando efectos nocivos tanto en el adulto, como en el feto en formación (12,13).

Entre los factores ambientales se han incluido la exposición prolongada y continua: i) al calor y al aumento de la temperatura del escroto (9,14); ii) a contaminantes ambientales con potencial efecto disruptor del sistema endocrino (9,15) y iii) a radiaciones electromagnéticas (11). Entre los factores relacionados con el estilo de vida se encuentran, el fumar, el uso recreativo de drogas, la ingesta de alcohol, la dieta, la obesidad y el sedentarismo (9,16,17).

No se puede desconocer que en los últimos 50 años se han generado cambios importantes en muchos aspectos que involucran el estilo de vida de la población humana, en especial en lo que se refiere a la actividad física (16). El desarrollo acelerado de diferentes tecnologías que facilitan las actividades cotidianas o que son diseñadas para el esparcimiento, la diferencia entre los empleos y los pasatiempos antiguos respecto a los actuales que involucran la prevalencia de posiciones sedentarias

(18,19), así como los avances en los sistemas de transporte y la conectividad dentro y entre las ciudades (15,20), son aspectos que pueden repercutir en la promoción y consecuente incremento de conductas sedentarias.

Dentro de los beneficios de la actividad física sobre la salud humana están, la reducción del riesgo de padecer cardiopatías coronarias, accidentes cerebrovasculares, diabetes tipo II, obesidad, depresión, cáncer de colon y de mama, además de prevenir la pérdida de masa muscular y de densidad ósea (21,22). Adicionalmente, la actividad física puede tener efectos positivos sobre la calidad espermática. Varios autores han evaluado la relación entre la calidad seminal y la práctica de actividad física (22-29) con resultados contradictorios, lo que contribuye a que aún no esté bien establecida la relación entre ambas (9,18,22).

El objetivo de esta revisión de la literatura es recopilar los principales aspectos relacionados con el efecto del estilo de vida, en especial de la actividad física y el sedentarismo, sobre la calidad seminal.

La calidad seminal

La calidad seminal se ha evaluado tradicionalmente mediante el análisis seminal o espermograma, en el cual se determinan un conjunto de parámetros como el volumen del eyaculado, la movilidad, la concentración, la morfología y la viabilidad espermática siguiendo los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud en el manual de laboratorio para el examen y procesamiento de semen humano (30). No obstante, este análisis convencional continúa siendo subjetivo y no permite evaluar diferentes propiedades funcionales de los espermatozoides (31,32), ni detectar anomalías fisiológicas en las células espermáticas que pueden contribuir al incremento de las estadísticas de infertilidad (5).

En el caso particular del daño al ADN espermático, éste puede ser causado por diferentes mecanismos, entre ellos se incluyen factores intrínsecos tales como anomalías en la espermatogénesis de origen genético o que ocurren durante el desarrollo gamético y un remodelamiento insuficiente de la cromatina (33), también por estresores endógenos y exógenos (33,34) como las especies reactivas del oxígeno (ERO), las cuales podrían estar presentes en el ambiente testicular (33).

Aunque una generación limitada de ERO es crítica para desencadenar las señales celulares que faciliten los procesos de hiperactivación, capacitación, reacción acrosomal y unión del espermatozoide a la zona pelúcida del oocito (5,35), un exceso

de éstas puede impactar negativamente la calidad espermática, al interferir con la fluidez de la membrana celular, provocando fallos en la capacidad de interacción entre el espermatozoide y el oocito (5), además de afectar componentes estructurales del axonema, repercutiendo en la movilidad de los espermatozoides (36).

Adicionalmente, la producción de excesivas cantidades de ERO en eventos de estrés oxidativo, puede causar fragmentación en las cadenas de ADN (37,38), afectar el proceso de condensación de la cromatina (5,35,38) y ser un factor limitante para la reproducción, debido a que se ha observado que afecta el desarrollo temprano del embrión (39) y se ha relacionado con la pérdida recurrente del embarazo temprano (13,37,40) y con la reducción del potencial fértil masculino (4,32,33).

Por mucho tiempo la concentración y la movilidad espermática fueron considerados los principales indicadores del potencial fértil del hombre (1), sin embargo, otras características espermáticas como la morfología, toman relevancia al tener en cuenta que los espermatozoides anormales exhiben un exceso de citoplasma como resultado de un proceso espermatogénico alterado (35) y producen una mayor cantidad de ERO (27,32,36,37).

A raíz de todo lo anterior, técnicas adicionales al análisis seminal convencional, las cuales permiten la determinación de la cantidad de ERO producidas por los espermatozoides (5,35), evaluar el potencial de membrana mitocondrial (32), el índice de fragmentación de la cromatina espermática (32,37,41) y la lipoperoxidación de la membrana espermática (32,42), se han desarrollado en las últimas décadas como complemento a la determinación de la calidad seminal (43).

Relación entre la actividad física y la calidad seminal

La actividad física es definida como cualquier movimiento corporal voluntario, repetitivo, que involucre los grandes grupos musculares (21) y aumente sustancialmente el gasto energético por encima del estado de reposo (20,44). Puede comprender las actividades cotidianas o adoptar diversas formas tales como aeróbica, de fortalecimiento, de flexibilidad o de equilibrio, por lo que engloba al ejercicio y el deporte (21,45).

Se cataloga de acuerdo a la intensidad con la que sea practicada, como actividad física moderada, que acelera de forma perceptible el ritmo cardíaco e incluye caminar, hacer yoga, estiramiento, bajar escaleras, hacer trabajos de jardinería leves,

ejecutar las actividades domésticas, pasear en bicicleta, nadar recreativamente, entre otras (21,46), o como actividad física vigorosa la cual requiere un esfuerzo físico mayor, provoca una respiración rápida y un aumento sustancial en la frecuencia cardíaca; incluye correr, caminar a paso rápido o en ascenso, escalar, bailar a un ritmo intenso, desplazamientos rápidos en bicicleta, saltar la cuerda, practicar aeróbicos, deportes y juegos competitivos, el entrenamiento con rutina de ejercicios en el gimnasio, el trabajo cardiovascular, entre otros (21,46).

En los estudios realizados en atletas de triatlón (26) y en ciclistas profesionales (25), así como en corredores con entrenamiento moderado (54-72 Km/semana) (23), no se observaron alteraciones en la calidad seminal al compararlos con hombres sedentarios, a excepción de la reducción en la movilidad espermática manifestada en el grupo de ciclistas, únicamente en el periodo de competencia (25). Esto contrasta con lo observado en deportistas de alto rendimiento, tales como corredores de maratón con un entrenamiento exigente de aproximadamente 100 Km/semana, en los que la movilidad espermática estaba reducida (24) y el número de células inmaduras en el eyaculado estaba aumentado (26).

Al evaluar los parámetros seminales convencionales de jugadores de polo acuático y atletas de triatlón, Vaamonde y cols en 2009, obtuvieron resultados similares en los cuales se manifiestan valores reducidos de los parámetros espermáticos, inversamente proporcionales al volumen e intensidad de la actividad física practicada, además, observaron una marcada alteración en la morfología espermática respecto a los valores encontrados en hombres que practican actividad física pero no de alto rendimiento (27).

Por otro lado, Wise y cols en 2011, no observaron asociación entre la actividad física regular, tanto moderada como vigorosa y los parámetros seminales, a excepción del subgrupo de individuos que montaban bicicleta regularmente, en los que la concentración espermática disminuyó (29). Por el contrario, Campos y cols (2011) observaron valores significativamente aumentados para el volumen del eyaculado, la concentración, la movilidad espermática y el porcentaje de normozoospermia en hombres clasificados como físicamente activos habitualmente respecto a los físicamente activos ocasionales y los sedentarios que acudieron a un centro de fertilidad. Además al agruparlos de acuerdo al índice de masa corporal (IMC), el recuento de espermatozoides móviles y de normozoospermia

tuvo un descenso significativo en los hombres con IMC mayor de 25 Kg/m², quienes en su mayoría estaban en el grupo de hombres sedentarios (28).

De igual modo, Vaamonde y cols en 2012, observaron valores significativamente más altos para la movilidad progresiva total y la morfología espermática de hombres que practicaron por más de un año continuamente algún tipo de actividad física vigorosa, excepto montar en bicicleta, frente a hombres sedentarios (22). Resultados similares fueron encontrados por Jurewicz y cols en 2014, quienes al evaluar diferentes componentes del estilo de vida y su efecto en la calidad seminal, observaron que la práctica recreativa constante de actividad física tanto moderada como vigorosa estaba relacionada positivamente con la concentración espermática (17).

Relación entre el sedentarismo y la calidad seminal

El sedentarismo es una conducta caracterizada por el gasto de menos del 10% de la energía diaria en realizar actividades de moderada o alta intensidad (47). Se asocia a un conjunto de actividades pasivas practicadas por la persona continuamente o durante la mayor parte del día como: el permanecer recostado, ver televisión, dormir, el uso del computador y la alta propensión a estar sentado por un tiempo prolongado (48). No hacer ejercicio o no practicar algún deporte regularmente son actitudes que se incluyen dentro de lo que define a una persona sedentaria (48,49).

El estudio del sedentarismo y su relación con la calidad espermática se ha asociado con la relación entre la fertilidad masculina y la obesidad, debido a que ésta es una de las enfermedades con más impacto en la población humana por todos los problemas secundarios de salud que acarrea (50,51) y el incremento acelerado del número de casos en el mundo (52,53); además, es un importante factor del estilo de vida que puede afectar adversamente la espermatogénesis (28).

Chavarro y cols en 2010, no encontraron diferencias en la concentración, la movilidad y la morfología espermática en relación al incremento en el IMC, sin embargo, observaron que el número total de espermatozoides por eyaculado fue menor en los hombres con IMC ≥ 35 Kg/m², los cuales a su vez, tenían mayor cantidad de espermatozoides con daño en el ADN frente a los hombres con IMC normal, además el volumen del eyaculado fue menor a medida que aumentaba el IMC (51). Esto concuerda con lo observado por otros autores (17,50),

pero difiere de los resultados del estudio de Kort y cols en 2006, en que el IMC estuvo inversamente relacionado con la cantidad de espermatozoides normales y móviles (54). Eisenberg y cols en 2013, observaron además, que el número total de espermatozoides por eyaculado tuvo una asociación negativa con la circunferencia de la cintura pero no hubo diferencias significativas en los niveles de fragmentación de la cromatina (50).

Se considera que los individuos obesos tienden a tener un estilo de vida más sedentario y el IMC elevado repercute en un aumento en la deposición de grasa en las caras internas de los muslos y la región suprapúbica, lo que puede influenciar el intercambio normal de calor en los testículos (52,54). La temperatura es un aspecto fundamental en el desarrollo de los gametos masculinos de los mamíferos y la exposición testicular a una mayor temperatura directamente y por un tiempo prolongado puede afectar la espermatogénesis (9,55,56), debido a la mayor sensibilidad de las membranas mitocondriales de las células germinales al estrés por calor (56), y resultar en elevados niveles de apoptosis, autofagia, necrosis y detención del ciclo celular (57). El calor está relacionado con el desarrollo y fisiopatología de algunos desordenes reproductivos como varicocele (58), además, puede inducir en los testículos estrés oxidativo producido por las ERO (38) y desencadenar apoptosis espermática (56,57,59).

Se asume generalmente que la temperatura testicular un poco más baja que la abdominal, aproximadamente 34°C, reduce las tasas de daño oxidativo en el ADN espermático (14,57) y de ahí la explicación a la hipótesis evolutiva de la exteriorización de los testículos en el escroto, característica única de los mamíferos, cuyo argumento es que permite proveer el ambiente local más adecuado para la producción, maduración y almacenamiento de las células espermáticas (14,60).

El sedentarismo en el lugar de trabajo

El comportamiento sedentario se ha asociado con el incremento en la temperatura testicular al mantener ciertas posturas corporales durante un tiempo prolongado (12,55,60). Hjollund y cols en 2000, evidenciaron una mayor prevalencia de baja concentración espermática en hombres con posturas ocupacionales sedentarias en comparación con hombres que están la mayor parte de la jornada laboral con posturas no sedentarias y tienen un trabajo activo (55). Conclusiones similares fueron obtenidas por Magnusdottir y cols en 2005, al evaluar

individuos de profesiones como conducir un vehículo la mayor parte del día, la cual se ha relacionado con el incremento de la temperatura testicular, la manifestación de fertilidad reducida y más baja producción espermática (15), además, este tipo de empleos favorecen el aumento de la temperatura del escroto en 0,7°C (55). En contraste Stoy y cols en 2004, no encontraron diferencias significativas en la concentración espermática, en hombres con altas proporciones de trabajo sedentario, sentados la mayor parte de la jornada, en comparación con los que tienen bajas proporciones de éste (19).

DISCUSIÓN

La inactividad física es reconocida como el cuarto factor de riesgo de mortalidad en el mundo y se ha catalogado como uno de los principales problemas de salud pública del presente siglo (52,61), principalmente por su relación con las cardiopatías coronarias, los accidentes cerebrovasculares, el desarrollo de obesidad, la diabetes tipo II, la osteoporosis e incluso con la manifestación de algunos tipos de cáncer (21,44). A raíz de esto, la OMS ha planteado varias recomendaciones para que en los países se formulen políticas y estrategias que promuevan el incremento de la actividad física de sus habitantes, como la de incentivar a la población a realizar por lo menos 30 minutos de actividad física mínimo tres veces por semana de forma recreacional (21,45).

El sedentarismo y el aumento del tamaño corporal (IMC o la circunferencia de cintura) se han visto relacionados negativamente con los parámetros seminales, posiblemente por su relación con el incremento de temperatura en los testículos y el efecto del calor en las células espermatozógenas en desarrollo (17,28,50,51). Como la infertilidad afecta aproximadamente al 15% de las parejas en el mundo con impactos significativos en su calidad de vida, la identificación y modificación de ciertos factores de riesgo potenciales como la relación entre la actividad o inactividad física y la calidad seminal, puede permitir a algunos individuos alcanzar sus metas reproductivas (50). Esto no significa necesariamente que la práctica de actividad física vigorosa o un entrenamiento elevado son la única solución, debido a que aunque lo presentado en esta revisión incluye generalmente a deportistas, la actividad física moderada pero constante tiene buenas consecuencias para el perfil hormonal (62) y para el estado de ánimo y corporal en general (21), por lo que puede repercutir positivamente en el potencial fértil del hombre.

La alta variabilidad en los parámetros seminales le resta poder a los estudios de calidad seminal, además la forma de analizar los datos, el número de hombres examinados y la heterogeneidad en las muestras seminales de acuerdo a la población, hacen difícil la comparación entre estudios (17). Sin embargo, las diferentes pruebas funcionales toman importancia como una herramienta más objetiva de evaluación de la calidad seminal, cuando se tiene en cuenta que son muy útiles en el diagnóstico de casos de infertilidad idiopática (5,32) cuyas causas no son evidentes mediante el análisis seminal convencional (6,31), además podrían ser mejores predictores del potencial fértil de un individuo que los parámetros seminales convencionales como lo demuestra el uso de pruebas para detectar la integridad de la cromatina y del ADN espermático en centros de reproducción asistida (33,39). De igual modo, el implementar diferentes pruebas funcionales complementarias al análisis seminal convencional puede contribuir a un mejor diagnóstico de los problemas de fertilidad del hombre, para definir con mayor precisión un tratamiento y que en éste posiblemente se incluyan la mejoría de ciertos aspectos relacionados con el estilo de vida como lo es la práctica de actividad física.

CONCLUSIONES

Dentro de las políticas gubernamentales son necesarias diferentes formas de incentivar a las personas a practicar actividad física con regularidad, dada la evidencia de los diferentes beneficios para la salud corporal y mental que de su práctica se derivan y la reducción potencial de los costos que conllevan los tratamientos de enfermedades no transmisibles como la obesidad, para los sistemas de salud (21,44). Sería interesante considerar la posibilidad de incluir la mejoría en la calidad seminal dentro de estos propósitos, pero esto sólo puede ser posible si se incrementa el conocimiento que permita clarificar los diversos factores que intervienen en la relación del estilo de vida físicamente activo o el sedentario con la calidad espermática y aspectos como la frecuencia, intensidad y duración de la práctica de actividad física que pueden repercutir directamente sobre la calidad seminal o también a través de su efecto en la regulación hormonal de los procesos espermatozógenos.

AGRADECIMIENTOS: Al Centro de Investigaciones en Ciencias Exactas y Naturales CIEN, (Proyecto código TE20110) y a la Estrategia de Sostenibilidad 2013/2014 del Grupo Reproducción de la Universidad de Antioquia, por el apoyo económico.

REFERENCIAS

1. Merzenich H, Zeeb H, Blettner M. Decreasing sperm quality: a global problem? *BMC Public Health* 2010;10:24.
2. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305(6854):609-13.
3. Dohle GR, Colpi G, Hargreave T, Papp G, Jungwirth A, Weidner W. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2005;48(5):703-11.
4. Bungum M. Sperm DNA integrity assessment: a new tool in diagnosis and treatment of fertility. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:531042.
5. Henkel R. ROS and semen quality. En: Agarwal A, Aitken RJ, Alvarez JG. editores. *Studies on men's health and fertility. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice*. 1 ed. New York (U.S.A.): Humana Press, Springer; 2012. Pp. 301-23.
6. Meacham RB. Non Surgical Therapy. En: Niederberger C, editor. *An introduction to male reproductive medicine*. 1 ed. United States: Cambridge University Press; 2011. Pp. 77-84.
7. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Eng J Med* 1995;332(5):281-5.
8. Irvine DS. Declining sperm quality: a review of facts and hypotheses. *Baillieres's Clin Obstet Gynecol* 1997;11(4):655-71.
9. Sharpe RM. Environment, lifestyle and male infertility. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14(3):489-503.
10. Agarwal A, Desai NR, Ruffoli R, Carpi A. Lifestyle and testicular dysfunction: a brief update. *Biomed Pharmacother* 2008;62(8):550-3.
11. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Agarwal A. Lifestyle factors and male infertility: an evidence-based review. *Arch Med Sci* 2009;5(1A):S3-12.
12. Bonde JP, Storgaard L. How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. *Int J Androl* 2002;25(5):262-8.
13. Vasco GC, Gil Villa AM, Piedrahita Ochoa C, Cardona Maya W, Cadavid Jaramillo A. Influencia de la impronta genómica masculina en la reproducción. *Actas Urol Esp* 2008;32(10):1004-12.
14. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5:15.
15. Magnúsdóttir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdóttir S, Heimisdóttir M, Olafsdóttir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 2005;20(1):208-15.
16. Kumar S, Kumari A, Murarka S. Lifestyle factors in deteriorating male reproductive health. *Indian J Exp Biol* 2009;47(8):615-24.
17. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, et al. Lifestyle and semen quality: role of modifiable risk factors. *Syst Biol Reprod Med* 2014;60(1):43-51.
18. Sharpe RM. Lifestyle and environmental contribution to male infertility. *Br Med Bull* 2000;56(3):630-42.
19. Stoy J, Hjollund NH, Mortensen JT, Burr H, Bonde JP. Semen quality and sedentary work position. *Internat J Androl* 2004;27(1):5-11.
20. Brownson RC, Boehmer TK, Luke DA. Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors? *Annual Rev Public Health* 2005;26:421-43.
21. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra (Suiza): Ediciones de la OMS; 2010. Disponible en: www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/.
22. Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, Garcia-Manso JM, Barrera N, Vaamonde-Lemos R. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(9):3267-73.
23. Bagatell CJ, Bremner WJ. Sperm counts and reproductive hormones in male marathoners and lean controls. *Fertil Steril* 1990;53(4):688-92.
24. Arce JC, De Souza MJ, Pescatello LS, Luciano AA. Subclinical alterations in hormone and semen profile in athletes. *Fertil Steril* 1993;59(2):398-404.
25. Lucía A, Chicharro JL, Pérez M, Serratos L, Bandrés F, Legido JC. Reproductive function in male endurance athletes: sperm analysis and hormonal profile. *J Appl Physiol* 1996;81(6):2627-36.
26. De Souza M, Arce J, Pescatello L, Scherzer H, Luciano A. Gonadal hormones and semen quality in male runners. A volume threshold effect of endurance training. *Int J Sports Med* 1994;15(7):383-91.
27. Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, Garcia-Manso JM, Vaamonde-Lemos R, Swanson RJ, Oehninger SC. Response of semen parameters to three training modalities. *Fertil Steril* 2009;92(6):1941-6.
28. Campos M, Delgado E, Morgado S, Sanchez-Correa B, Gonzales MR, Gordillo J, et al. Influencia del ejercicio físico y el índice de masa corporal sobre la calidad espermática: análisis en pacientes de reproducción asistida. *Revista de Embriología Clínica y Biología de la Reproducción ASEBIR* 2011;16(1):25 - 32.
29. Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD, Ashby RK, Missmer SA. Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2011;95(3):1025-30.
30. World Health Organization. *Laboratory manual for the examination and processing of human semen* 2010. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>.
31. Bungum M, Bungum L, Giwercman A. Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. *Asian J Androl* 2011;13(1):69-75.
32. Mayorga-Torres BJ, Cardona-Maya W, Cadavid A, Camargo M. [Evaluation of sperm functional parameters in normozoospermic infertile individuals]. *Actas Urol Esp* 2013;37(4):221-7.
33. Zini A, Albert O, Robaire B. Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards. *Andrology* 2014;2(3):322-5.
34. Cordelli E, Eleuteri P, Leter G, Rescia M, Spano M. Flow cytometry applications in the evaluation of sperm

- quality: semen analysis, sperm function and DNA integrity. *Contraception* 2005;72(4):273-9.
35. Aitken RJ, Bennetts L. Reactive oxygen species: friend or foe. En: De Jonge JC, Barrat CLR, editores. *The sperm cell: Production, Maturation, Fertilization, Regeneration*. 1 ed. New York (U.S.A.): Cambridge University Press; 2006. pp. 170 - 93.
36. El-Taieb MA, Herwig R, Nada EA, Greilberger J, Marberger M. Oxidative stress and epididymal sperm transport, motility and morphological defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144 Suppl 1:S199-203.
37. Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, Sharma R, Cadavid A. Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect? *Fertil Steril* 2009;92(2):565-71.
38. Aitken RJ, Smith TB, Jobling MS, Baker MA, De Iulius GN. Oxidative stress and male reproductive health. *Asian J Androl* 2014;16(1):31-8.
39. Cohen-Bacrie P, Belloc S, Ménéz YJ, Clement P, Hamidi J, Benkhalifa M. Correlation between DNA damage and sperm parameters: a prospective study of 1,633 patients. *Fertil Steril* 2009;91(5):1801-5.
40. Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, Sharma R, Cadavid A. Assessment of sperm factors possibly involved in early recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2010;94(4):1465-72.
41. Evenson D, Jost L. Sperm chromatin structure assay is useful for fertility assessment. *Methods Cell Sci* 2000;22(2-3):169-89.
42. Aitken RJ, Wingate JK, De Iulius GN, McLaughlin EA. Analysis of lipid peroxidation in human spermatozoa using BODIPY C11. *Molec Hum Reprod* 2007;13(4):203-11.
43. Cardona Maya WD, Berdugo Gutierrez JA, de los Rios J, Cadavid Jaramillo AP. Functional evaluation of sperm in Colombian fertile men. *Arch Esp Urol* 2007;60(7):827-31.
44. Duperly JS, Parra OL, Angarita-Gómez D, Rivera CL, Granados D, Donado C. Documento técnico con los contenidos de direccionamiento pedagógico para la promoción de hábitos de vida saludable, con énfasis en alimentación saludable y el fomento de ambientes 100% libres de humo de cigarrillo a través de la práctica regular de la actividad física cotidiana, dirigidos a los referentes de las entidades territoriales. Bogotá, Colombia. 2011. pp. 138.
45. Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *American J Clin Nutr* 2004;79(5):913S-20S.
46. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, *et al*. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exer* 2000;32(9 Suppl):S498-504.
47. Bernstein MS, Morabia A, Sloutskis D. Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *American J Public Health* 1999;89(6):862-7.
48. Fox M. What is sedentarism. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(8):1125-8.
49. Bauman AE, Reis RS, Sallis JF, Wells JC, Loos RJ, Martin BW, *et al*. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not? *Lancet* 2012;380(9838):258-71.
50. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. *Hum Reprod* 2013;29(2):193-200.
51. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010;93(7):2222-31.
52. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia* 2010;43:121-8.
53. Organización Mundial de la Salud. Cifras y datos: 10 datos sobre la obesidad 2013. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>. Acceso en: Febrero 20 de 2014.
54. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, *et al*. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006;27(3):450-2.
55. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Olsen J. Diurnal scrotal skin temperature and semen quality. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Internat J Androl* 2000;23(5):309-18.
56. Shiraishi K. Heat and oxidative stress in germ line. En: Agarwal A, Aitken RJ, Alvarez JG, editores. *Studies on men's health and fertility. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice*. 1 ed. New York (U.S.A.). Humana Press, Springer; 2012. pp. 149-78.
57. Santiso R, Tamayo M, Gosalvez J, Johnston S, Marino A, Fernandez C, *et al*. DNA fragmentation dynamics allows the assessment of cryptic sperm damage in human: evaluation of exposure to ionizing radiation, hyperthermia, acidic pH and nitric oxide. *Mutat Res* 2012;734(1-2):41-9.
58. Zini A, Al-hathal N. Varicocele and oxidative stress. En: Agarwal A, Aitken RJ, Alvarez JG, editores. *Studies on men's health and fertility. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice*. 1 ed. New York (U.S.A.). Humana Press, Springer; 2012. pp. 149-78.
59. Aitken RJ, Roman SD. Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Oxid Med Cell Longev* 2008;1(1):15-24.
60. Koskelo R, Zaproudina N, Vuorikari K. High scrotal temperatures and chairs in the pathophysiology of poor semen quality. *Pathophysiol* 2005;11(4):221-4.
61. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med* 2009;43(1):1-2.
62. Lanfranco F, Minetto MA. The Male Reproductive System, Exercise, and Training: Endocrine Adaptations. *Endocrinology of Physical Activity and Sport*: Springer; 2013. pp. 121-32.

Artículo de Revisión

Abordaje integral del dolor pélvico crónico: revisión de la literatura

Juan Sebastian Fuentes Porras^{1a}, Janer Sepúlveda Agudelo¹.

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

^aPrograma de Residencia en Ginecología y Obstetricia.

RESUMEN

El dolor pélvico crónico es una manifestación de muchas enfermedades y un síntoma muy frecuente en la consulta de ginecología. Para entender más completamente su presentación clínica, se explican los mecanismos neuroanatómicos y neurofisiológicos implicados y las causas más comúnmente diagnosticadas. Se resalta la necesidad de un abordaje multidisciplinario, ya que a pesar de su alta prevalencia no existe una clara aproximación de su abordaje primario en forma integral. El objetivo de este estudio es realizar una revisión de la literatura que permita definir los puntos más relevantes para el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología. Se presentan los estudios disponibles y recomendados según la clínica de las pacientes, adicionalmente puntos clave y signos útiles para evaluar integralmente la consulta motivada por esta condición.

PALABRAS CLAVE: *Dolor pélvico crónico, laparoscopia, endometriosis, adherencias pélvicas*

SUMMARY

Chronic pelvic pain is a manifestation of many diseases and a frequent symptom in gynecology. To understand completely as the clinical presentation neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved and the most commonly diagnosed causes are explained. In addition, the need for a multidisciplinary approach is emphasized because, despite its high prevalence there is no clear approach to its primary approach comprehensively. The objective of this study is to review the literature to define the most relevant diagnostic and therapeutic approach to this condition. We propose available studies and good options according to clinic of the patients; additionally we comment key points and useful signs at the moment of an integral approach of this condition.

KEY WORDS: *Chronic pelvic pain, laparoscopy, endometriosis, pelvic adhesions*

INTRODUCCIÓN

El dolor es un síntoma complejo, que puede ser la principal y la más frecuente manifestación de muchas enfermedades, que genera en el paciente una experiencia sensorial y emocional desagradable. Puede

estar asociado con un daño tisular real o potencial, sin embargo, en el intervienen factores psicológicos que dependen de experiencias dolorosas previas y de factores ambientales que influyen sobre la percepción del dolor, siendo necesario documentar la causa para orientar un tratamiento médico adecuado.

El dolor pélvico crónico (DPC) es uno de los síndromes de dolor crónico, persiste durante seis meses o más, en el cual existe controversia en cuanto a su definición (1,2), etiología (2,3), causas ginecológicas (4-7) y no ginecológicas (8-10), factores psicosocioculturales (11), diagnóstico y abordaje terapéutico (4,11-15).

Actualmente se piensa que puede afectar a más del 15% de las mujeres, y que al menos una de cada tres experimentará este cuadro alguna vez en su vida (16). En países como Estados Unidos, aproximadamente el 10% de la población es remitida al ginecólogo por esta causa, siendo una indicación para realizar un procedimiento quirúrgico tanto diagnóstico como terapéutico (17) por lo tanto, el DPC es considerado como una de las principales indicaciones para realizar histerectomía de enfermedades benignas en aproximadamente el 20% de los casos, y al menos en el 40% para realizar laparoscopia (18,19).

Teniendo en cuenta los planteamientos anteriores, es claro que el DPC es un problema tanto por su frecuencia como por su morbilidad, ya que a pesar de su alta prevalencia (12-14,7%) no existe tampoco una clara aproximación de su abordaje primario en forma integral (1,2,13,14).

El objetivo de este estudio es realizar una revisión de la literatura que permita definir los puntos más relevantes para el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con las palabras clave: *chronic pelvic pain, laparoscopy, interstitial cystitis, adnexal mass, endometriosis, botulinum toxin, ovarian vein incompetence, noncyclic chronic pelvic pain*, en la base de datos Med line-PubMed, Scielo, Cochrane, Embase, Ovid-Hinari, Bireme y Lilacs, con los siguientes límites: clinical trial, review, meta-analysis, systematic reviews, humans, female, adult 19>years, con resultado de 84 artículos, se revisaron en total 60, incluyendo artículos con enfoque general sobre el diagnóstico, fisiopatología, epidemiología, tratamiento y cirugía, así como publicaciones realizadas en Latinoamérica, e información reportada a nivel de Colombia. Finalmente se presentan la información obtenida a través de esta revisión sistemática de la literatura.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS DEL DOLOR

Sobre la fisiopatología de esta entidad es

necesario mencionar los mecanismos de dolor que están involucrados: el dolor nociceptivo, su origen puede ser somático o visceral y el dolor no nociceptivo, su origen puede ser neuropático o psicógeno (20).

El dolor somático es referido como agudo o sordo y usualmente es discreto; a diferencia del dolor visceral que se transmite a través de las fibras simpáticas del sistema nervioso autónomo y se describe como mal localizado, y se relaciona con la presencia de fenómenos autonómicos como náuseas, vómitos, diaforesis y reacciones emocionales.

El dolor neuropático es resultado de un estímulo a los sistemas nervioso central o periférico y por lo general produce ardor, parestesias y dolor lancinante (20).

Por otro lado, cuando se produce una lesión tisular se desencadena la liberación de sustancias químicas, dando lugar a una reacción inflamatoria, que se traduce en señales de dolor; estas viajan desde la periferia hasta el asta dorsal de la médula espinal y luego hacia la corteza cerebral, a través de nervios no mielinizados (fibras C). Se ha encontrado que un grupo especial de fibras C aferentes llamadas "silentes", tienen el potencial de transmitir el dolor cuando son estimuladas por un insulto nocivo prolongado, aproximadamente del 30-80% de los nervios aferentes viajan desde las vísceras por este tipo fibras silentes (21,22). Cuando estas fibras aferentes son activadas, el asta dorsal es repetidamente bombardeada por estímulos nocivos que con el tiempo pueden resultar en una serie de cambios de neuroplasticidad, que conduce a que un episodio de dolor agudo se convierta en un síndrome de dolor crónico.

Por otro lado, se produce una pérdida de la inhibición de las neuronas del asta dorsal y una disminución en el umbral de estos nervios nociceptivos, por lo tanto, la cantidad de estímulos necesarios para ser percibidos como un estímulo doloroso se reduce, lo que se conoce como hiperalgnesia visceral (22,23).

Finalmente, debemos tener en cuenta para el entendimiento del dolor, una serie de conceptos básicos de neuroanatomía, que van desde el entremezclado de fibras aferentes, que explica como un estímulo nocivo de la pared anterior del recto puede irritar las fibras del nervio rectal medio a través del plexo hipogástrico inferior, o entremezclarse con fibras aferentes irritadas del nervio hipogástrico por el plexo hipogástrico superior. La intercomunicación entre los plexos nerviosos, la naturaleza verdadera de los dermatomas, cada uno de los cuales tiene contribuciones sensoriales de uno hasta cuatro nervios espinales; la comunicación o informa-

ción cruzada, y la convergencia viscerosomática, que explicaría como estímulos nocivos viscerales pueden estimular muchas fibras aferentes somáticas y posteriormente referidos a otros dermatomas. Similarmente estímulos somáticos nocivos pueden estimular e irritar fibras aferentes viscerales, conduciendo a una falsa percepción del dolor visceral, aparte de lo anterior, se debe tener en cuenta las variaciones individuales en su neuroanatomía y fisiología, los factores sociales, familiares e individuales que afectan la percepción del dolor (24,25).

Podemos concluir que todas las estructuras del abdomen y de la pelvis pueden tener un papel en la presentación del DPC. Se sabe que existen interacciones complejas entre los órganos reproductivos, el tracto urinario y el colon, por esta razón, se prefiere utilizar el término de hiperalgesia viscerovisceral. Se cree que el dolor se agudiza en muchos casos por eventos fisiológicos como la menstruación o la ovulación, ya que estas estructuras tienen segmentos nerviosos comunes a nivel de la médula espinal (26), por lo tanto, el dolor pélvico crónico es un resultado de una compleja y pobremente entendida interacciones fisiológicas anormales y estímulos nocivos tanto viscerales como somáticos (24).

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL DPC

La frecuencia con las que se presentan varias de las diferentes causas de DPC es significativamente influenciada por el grupo poblacional al que pertenece la paciente, antecedentes familiares y el enfoque que le da el médico tratante (27). Las causas de este síndrome podemos dividirla según su localización en ginecológica, mental, tracto urinario, tracto gastrointestinal, músculo esquelético, neurológicos (Tabla I) (28).

Historia clínica: Para realizar una correcta aproximación diagnóstica es necesario hacer una historia clínica dirigida a documentar muy bien las características del dolor, tiempo de evolución, localización, ciclicidad y asociación con dismenorrea, relación con el embarazo o posparto, relación con la menarquía, sensación de calor y parestesias, síntomas urinarios, cuadros infecciosos urinarios previos, tratamientos recibidos y la respuesta obtenida a los mismos (29).

Durante el interrogatorio debe aclararse el patrón menstrual, la presencia y características de la dismenorrea, la presencia de dispareunia, el patrón miccional y el hábito intestinal, ya que al momento de orientar el diagnóstico debe tenerse en cuenta que la dismenorrea intensa tiene una mayor relación con la presencia de endometriosis, comparado con otras entidades clínicas, y que la prevalencia del síndrome de intestino irritable en mujeres que padecen DPC

puede llegar a ser tan alta como de 65-79% (30).

Es de vital importancia los antecedentes con respecto a este punto, Latthe y cols realizaron una revisión sistemática, incluyeron 122 estudios, con 48 factores de riesgo, y concluyeron que 13 de ellos mostraron evidencia que tienen relación con dolor pélvico, los cuales se muestran en la Tabla II (31).

Durante el examen físico, se tiene la posibilidad de objetivar algún hallazgo como causa del dolor referido por la paciente. La meta del examen es identificar las áreas dolorosas y su relación con la presencia de masas, hernias, cicatrices y la movilidad de los órganos pélvicos a la palpación bimanual (32).

Examen pélvico: Se debe realizar en cuatro posiciones, de pie, para identificar espasmos musculares, postura inadecuada y hernias inguinales (33), sentada, en busca de fibromialgias, hernias discales puntos gatillo, decúbito supino, para inspección, auscultación, palpación y percusión (33). Por otro lado, la evaluación de la musculatura abdominal y pélvica, la búsqueda del signo de Carnett (elevar voluntariamente las piernas de la paciente y examinar el dolor dependiente de la pared abdominal) nos puede ayudar a identificar pacientes con problemas de estos músculos (32,34).

Finalmente, en posición de litotomía (33), el cual debe iniciar con la evaluación de los genitales externos, la vulva, el introito y la uretra, donde se pueden encontrar lesiones o puntos dolorosos. Se debe realizar el examen con pujo para identificar prolapso de los órganos pélvicos. El siguiente paso es realizar la especuloscopia la cual debe orientar sobre lesiones cervicales o de paredes vaginales. El examen debe continuar con la exploración digital en busca de espasmos en el piso pélvico, y evaluar la pared anterior de la vagina, ya que las pacientes que padecen cistitis intersticial o síndrome de vejiga dolorosa presentarán dolor al momento de examinar la base de la vejiga (34). Posteriormente, se procede a realizar la palpación bimanual, la cual permite identificar el útero y los anexos evaluando condiciones dolorosas; en pacientes con antecedente de histerectomía se debe examinar la cúpula vaginal y su relación con eventos dolorosos, para finalizar el examen físico, se debe realizar una aproximación del estado psicológico de la paciente (35).

Estudios diagnósticos: Los exámenes de laboratorio están indicados para descartar procesos inflamatorios crónicos y embarazo. Incluye, cuadro hemático, velocidad de sedimentación globular, uroanálisis, pruebas serológicas para Chlamydia y Neisseria, y prueba de embarazo; adicionalmente, si el examen físico lo amerita, se solicita Ca 125, que sería de utilidad (20,36).

Tabla I
CAUSAS DE DOLOR PÉLVICO CRÓNICO SEGÚN LOCALIZACIÓN (10,11)

Ginecológica	Condición patológica				Trastornos neurológicos
	Mental	Tracto urinario	Tracto gastrointestinal	Músculo esquelético	
Endometriosis	Somatización	Cistitis intersticial / síndrome de vejiga dolorosa	Síndrome de intestino irritable	Mialgia del piso pélvico	Neuralgia, especialmente nervios iliohipogástrico, ilioinguinal, genitofemoral o pudiendo
Enfermedad Pélvica Inflamatoria Crónica	Abuso de sustancias psicoactivas	Infección urinaria recurrente	Enfermedad inflamatoria intestinal y otras causas de colitis	Dolor miofascial (puntos dolorosos)	Hernias del núcleo pulposo
Adherencias pélvicas	Abuso físico y sexual	Divertículo uretral	Colitis diverticular	Coxigodinia	Neoplasia
Congestión Pélvica (varicosidades pélvicas)	Depresión	Síndrome uretral crónico	Obstrucción intestinal crónica intermitente	Síndrome Piriforme	Dolor neuropático
Adenomiosis	Trastornos del sueño	Neoplasia	Neoplasia	Hernia	Epilepsia
Síndrome ovario remanente		Cistitis post-radialización	Constipación	Posturas anormales	Migraña
Síndrome ovario residual			Enfermedad celiaca	Fibromialgia	
Leiomiomas				Síndrome de dolor pélvico peri-parto	
Endosalpingiosis					
Neoplasia					
Prolapso de trompas de Falopio (post-histerectomía)					
Salpingitis tuberculosa					
Mesotelioma quístico benigno					
Quistes peritoneales post-operators					

Tabla II
FACTORES DE RIESGO DEL DOLOR PÉLVICO CRÓNICO (31)

Factor		OR (IC 95%)
Problemas de salud mental	Historia de somatización	8,01 (5,16-12,44)
	Histeria	4,83 (2,50-9,33)
	Depresión	2,69 (1,86-3,88)
	Ansiedad	2,28 (1,14-3,70)
Violencia doméstica	Abuso sexual en la adultez	3,49 (2,52-4,83)
	Abuso físico en la infancia	2,18 (1,55-3,06)
	Abuso sexual en la infancia	3,13 (1,62-6,05)
De la historia ginecológica	Menstruaciones prolongadas	3,13 (1,62-6,05)
	Cesárea previa	3,18 (1,91-5,30)
	Enfermedad pélvica inflamatoria	6,35 (2,66-15,16)
	Abortos previos	3,00 (1,27-7,09)
	Adherencias pélvicas	2,45 (1,30-4,61)
	Endometriosis	1,93 (1,14-3,27)

Estudio de imágenes: La ecografía pélvica es altamente sensible para detectar masas o quistes, determinar el origen de éstas, sea a nivel del útero, ovarios o trompas de Falopio. Puede ser particularmente útil para detectar pequeñas masas pélvicas (menos de 4 cm de diámetro), y es muy útil para la detección de hidrosalpinx, que orienta hacia enfermedad pélvica inflamatoria, como causa de DPC, sin embargo, es relativamente menos fiable para diferenciar entre patología benigna o maligna, o la presencia de adenomiosis (20,36-37). Stones y cols, en una revisión sistemática publicada en Cochrane, evidenciaron que cuando el diagnóstico es apoyado en una ecografía se asoció con una reducción del dolor comparado cuando no se realiza (12). Otra ayuda diagnóstica puede ser la resonancia nuclear magnética, la cual estaría indicada en algunos casos, en los cuales la ecografía pélvica no logra diferenciar malformaciones o características propias de las masas, es de utilidad para el diagnóstico de adenomiosis (20, 28,29).

Herramientas quirúrgicas: En la actualidad existen múltiples patologías, de las cuales se hablará en detalle en la siguiente sección, que pueden ser identificadas como causa de DPC gracias a la introducción de la laparoscopia (38), sin embargo, debe tenerse en cuenta que no es parte de la primera línea del diagnóstico (28). Aproximadamente, un tercio de las pacientes con DPC es llevada a laparoscopia (32). En estudios realizados sobre series de casos, se concluye, que los hallazgos de la laparoscopia han sido sin patología visible en el

35% de los casos, endometriosis en el 33%, adherencias en el 24%, enfermedad pélvica inflamatoria crónica en el 5%, quistes ováricos en el 3% y otros hallazgos ocasionales en menor porcentaje (39), según lo anterior, el papel de la laparoscopia en la evaluación de las mujeres con DPC aún es incierta, sobre todo si se tiene en cuenta que la ausencia de patología visible no excluye una base física para el dolor del paciente (29,39); por lo tanto, el uso de la laparoscopia debe ser individualizado y dirigido según los hallazgos clínicos (39). Por otro lado, la cistoscopia debe considerarse ante la presencia de sintomatología urinaria, asociada a hallazgos al examen físico de cistitis intersticial (30).

ETIOLOGÍA DEL DPC

Endometriosis. Es una enfermedad progresiva que afecta del 5 al 10% de las mujeres; puede ser causa de DPC cíclico y no cíclico (dismenorrea y dispareunia profunda) (40), y de infertilidad (1,41-43). El diagnóstico definitivo se da por estudio histopatológico, con una adecuada correlación, por visualización directa, idealmente por laparoscopia. Alrededor del 24% de las mujeres que padecen de DPC tienen esta patología (43).

Adherencias. Constituyen uno de los hallazgos orgánicos más frecuentes, detectados en el momento en que se practica una laparoscopia diagnóstica para evaluar el DPC en aproximadamente un 89%. Tiene más prevalencia en mujeres con dolor crónico, aunque aparece con frecuencia ya veces

en gran medida sin DPC (1,44). Las adherencias suelen ser consecuencia de alguna intervención quirúrgica previa, pero también pueden aparecer después de procesos inflamatorios, como la enfermedad pélvica inflamatoria, quistes rotos e infección posparto (44).

Adenomiosis. Se sospecha por las características macroscópicas del útero a la laparoscopia, permitiendo hacer el diagnóstico presuntivo, ya que el definitivo se realiza por estudio histopatológico. Es una enfermedad cuyos síntomas incluyen hipermenorrea, dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico después de la menstruación y con el ejercicio vigoroso (45).

Síndrome de congestión pélvica. Se ha vinculado con várices y dolor pélvico en mujeres, sin identificar una causa anormal evidente de dolor. Por venografía pélvica se ha demostrado que más del 80% de las mujeres sin una causa manifiesta de dolor en la laparoscopia, tienen congestión venosa intensa en las principales venas gonadales, que a menudo muestran una dilatación tres veces mayor que su diámetro normal. El dolor se describe como una molestia sorda e intensa en la pelvis que empeora al caminar, con una posición de pie prolongada y poscoital, que mejora con el reposo y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (30,32,40,44,46).

Por otra parte, el aumento en la irrigación arterial por procesos inflamatorios crónicos, como en el caso de la enfermedad pélvica inflamatoria (47,48) puede generar un síndrome de congestión pélvica. De igual manera, los estados hiperestrogénicos, como el síndrome de ovario poliquístico, se asocia a una alteración del tono en la vasculatura venosa, favoreciendo la aparición de síntomas por congestión, por lo tanto, el empleo de medicamentos que producen estados hipostrogénicos como los análogos de GnRH, los progestágenos o antiestrógenos se asocian con disminución del calibre venoso y de los síntomas (49,50).

Cistitis intersticial. También denominada síndrome de vejiga dolorosa, es un síndrome clínico crónico,

que se caracteriza por incremento de la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia y / o dolor pélvico, en ausencia de cualquier otra patología identificable, infección del tracto urinario, carcinoma de vejiga, o cistitis inducida por radiación o medicación. Las pacientes pueden presentar una variedad de síntomas e incluso diversos grados de dolor (51), de estas pacientes con dolor, el 80,4%, 73,8%, 65,7%, y 51,5% reportó dolor en el abdomen inferior, uretra, espalda baja, y vaginal, respectivamente. Los síntomas con frecuencia se presentan como episódicos, por lo tanto, se diagnostica como infección del tracto urinario. Se ha demostrado que aproximadamente el 75% de las mujeres que visitan a un ginecólogo por presentar DPC, tienen síntomas de urgencia / frecuencia o síntomas miccionales irritativos (52), la prueba de oro en el diagnóstico, es la cistoscopia (53). Para su tratamiento fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el sulfóxido de dimetilo intravesical (54).

Síndrome de intestino irritable. Es un trastorno funcional del intestino sin etiología clara se caracteriza por periodos de dolor abdomino-pélvico asociado a disfunción intestinal con episodios de estreñimiento y dolor (55). Para su diagnóstico se utiliza en la actualidad los criterios de Roma III (56) (Tabla III).

Síndrome de ovario remanente. Se presenta posterior a una ooforectomía bilateral, en la cual hay tejido ovárico que no se identificó claramente y puede ser causa de DPC. Se comprobaría su presentación con niveles de hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol normales, asociados al antecedente de cirugías pélvicas previas (30).

Síndrome de ovario residual. Es la presencia de dolor pélvico en una paciente a la cual se deja uno o ambos ovarios después de una histerectomía (57).

ENFOQUE TERAPÉUTICO DEL DPC

La terapia de primera línea es el tratamiento médico con analgésicos tipo AINES y anticonceptivos orales combinados (estrógenos y progestágenos, cíclicos o continuos). Se recomienda dosis máximas de AINES por cuatro a seis semanas, antes de

Tabla III
CRITERIOS DE ROMA III

Dolor o molestia abdominal recurrente al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses asociado a dos o más de los siguientes síntomas:

1. Mejora con la defecación.
 2. Comienzo asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones.
 3. Comienzo asociado con un cambio en la consistencia de las deposiciones.
-

considerar fallida la terapia (28). Se ha reportado hasta el 50% de las pacientes que mejoran clínicamente después de este tratamiento (39,58). En el caso que esta combinación no sea eficaz, existe una terapia de segunda línea con progestágenos continuos; se recomienda el acetato de medroxi-progesterona en dosis de 10 miligramos diarios o acetato de medroxiprogesterona subcutáneo en dosis 104 miligramos cada tres meses.

El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, mostró eficacia similar al manejo con análogos de GnRH (59). El manejo con análogos de GnRH es considerado un test de supresión, indicado ante la sospecha clínica de endometriosis, se ha encontrado respuesta favorable hasta en 61% de las mujeres con esta patología (30). La terapia con Danazol, en dosis de 200 a 400 miligramos diarios, divididos en dos dosis, y llegar hasta 800 miligramos diarios, es posible para lograr rápidamente la amenorrea y respuesta al dolor. Este manejo debe ser continuo por dos meses y se puede mantener hasta nueve meses si existe una respuesta adecuada. Los efectos adversos son la principal desventaja de esta terapia (58). Así mismo se ha considerado el uso de terapia no invasiva como terapia física, nutrición, masajes, acupuntura y terapia cognitivo conductual.

Algunas de las pacientes con DPC prefieren que se les haga diagnóstico quirúrgico y no someterse a terapia empírica. Entre las consideraciones de la laparoscopia, se debe tener en cuenta el costo, las complicaciones y el subdiagnóstico (28,29,39); a pesar que no se ha demostrado que la laparoscopia mejore a largo plazo las pacientes con DPC, es considerada como la prueba de oro para el diagnóstico y manejo de esta condición clínica, sin

embargo, se debe tener en cuenta que hasta un 44% de las pacientes que han mejorado con esta intervención recaen en el año siguiente (28,31). Se han descrito procedimientos laparoscópicos como la ablación del nervio uterosacro y neurectomía presacra, sin evidencia suficiente de su utilidad (30). Es de utilidad para el manejo de endometriosis y síndrome adherencial, especialmente para el manejo de síndrome de ovario residual y remanente y pacientes con adherencias densas con compromiso intestinal o vascular (55,59).

El manejo de las pacientes con un examen físico normal y laparoscopia negativa es todo un reto. Una laparoscopia negativa hecha por un cirujano experto es fiable, pero no excluye los implantes endometriósicos que se encuentran subperitoneales y que no son fácilmente visualizables (28). A todas las pacientes a quienes no se encuentre hallazgos positivos a la laparoscopia, se les debe realizar una reevaluación cuidadosa y pensar en una causa no ginecológica (Tabla I) (20,29,39). Se debe tener especial cuidado al decidir la histerectomía como parte del manejo a estas pacientes, ya que al menos el 40% de las mujeres a quienes se les realizó este procedimiento no presentaron mejoría del DPC (30). El ACOG ha publicado recomendaciones de manejo basado en la evidencia, las que se presentan en las Tabla IV y V (55,60).

CONCLUSIÓN

El DPC es una condición clínica de gran importancia en la consulta ginecológica. Es de carácter multifactorial, por lo tanto requiere un abordaje integral y multidisciplinario. Se debe hacer una mejor

Tabla IV
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL DOLOR PÉLVICO CRÓNICO DEL ACOG
BASADOS EN LA EVIDENCIA. NIVEL DE EVIDENCIA A (22)

Nivel de evidencia A. Recomendaciones basadas en evidencia científica consistente

Intervención:	Indicación:
Anticonceptivos orales	Dismenorrea primaria
Agonistas GnRH	Endometriosis, síndrome de intestino irritable
AINES	Dismenorrea, dolor moderado
Progestágenos (diariamente a dosis altas)	Endometriosis, síndrome de congestión pélvica
Ablación/resección laparoscópica de endometriosis	Estadios I-III de endometriosis
Neurectomía presacra	Dismenorrea central
Ablación nervio uterino	No se indica
Psicoterapia adyuvante	DPC

DPC: dolor pélvico crónico

Tabla V
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL DOLOR PÉLVICO CRÓNICO DEL ACOG BASADOS EN LA EVIDENCIA. NIVEL DE EVIDENCIA B Y C (22)

Nivel de evidencia B. Recomendaciones basadas en evidencia científica consistente	
Intervención:	Indicación:
Agonistas GnRH	DPC diferente a endometriosis
Lisis de adherencias	DPC por adherencias intestinales
Histerectomía	Síntomas del tracto reproductivo
Estimulación del nervio sacro	DPC
Terapia física	DPC
Suplemento nutricional con vitamina B1 o magnesio	Dismenorrea
Infiltración y aplicación de magnetos en puntos gatillo	DPC
Nivel de evidencia C. Recomendaciones basadas en consenso y opinión de expertos	
Antidepresivos	DPC
Opioides	DPC

DPC: dolor pélvico crónico

aproximación diagnóstica, para utilizar de manera óptima los recursos disponibles, para asumir de la mejor manera el manejo y aportar en la mejora de la calidad de vida de quienes lo padecen. Debemos evitar intervenciones innecesarias, que puedan acarrear riesgos para las pacientes. Por último, se hace necesaria ampliar la búsqueda de información en países en vías de desarrollo, teniendo en cuenta que la mayor parte de la casuística con la que se cuenta actualmente proviene de países con alto flujo de recursos, en los cuales las características culturales y medioambientales de la población podrían ser diferentes.

REFERENCIAS

- Reitter R. Evidence-based management of chronic pelvic pain. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:422-35.
- Zondervan K, Yudkin PL, Vessey M, Dawes MG, Barlow DH, Kennedy SH. The prevalence of chronic pelvic pain in women in the United Kingdom: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:93-9.
- Shelkey J, Huang C, Karpa K, Singh H, Silvis M. Case report: pelvic congestion syndrome as an unusual etiology for chronic hip pain in 2 active, middle-age women. *Sports Health* 2014 Mar;6:145-8.
- Farquhar C. Extracts from the "clinical evidence". *Endometriosis*. *BMJ* 2000;320:1449-52.
- Ballweg M. Blaming the victim. The psychologizing of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:441-53.
- Miller D. Keep a low threshold in diagnosing PID. *Patient Care* 2000;75-90.
- Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician* 1999;60:1753-68.
- Valencia P. EPI y otras causas de dolor pélvico crónico. *Hosp Pract* 2000;4:63-6.
- Clemons JL, Arya LA, Myers DL. Diagnosing interstitial cystitis in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2002;100:337-41.
- Sullivan M. DSM-IV Pain disorder: a case against the diagnosis. *Int Rev Psychiatry* 2000;12:91-8.
- Savidge CJ, Slade P. Psychological aspects of chronic pelvic pain. *J Psychosom Res* 1997;42:433-4.
- Stones W, Cheong YC, Howard FM. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. *The Cochrane Library* 2007;1-37. Disponible en: <http://apps.who.int/rhl/reviews/CD000387.pdf>
- Doyle DF, Li TC, Richmond MN. The prevalence of continuing chronic pelvic pain following a negative laparoscopy. *J Obstet Gynaecol* 1998;18:252-5.
- Arguello RA. Dolor pélvico crónico indicador de laparoscopia. *Controversias en Ginecología y Obstetricia* 2000;6:17-25.
- Steege J, Metzger D, Levy B. Chronic pelvic pain: an

- integrated approach, 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
16. González PA, Ruiz JI, Cubillana PL, Iñiguez GD, Morcillo JC, Albacete MP. Alternativa terapéutica para el dolor pélvico crónico de origen vesical. *Actas Urol Esp* 2009;33(6):681-5.
 17. Reiter RC. A profile of women with chronic pelvic pain. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:130-6.
 18. Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002;99:229-34.
 19. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:357-87.
 20. Derasari MD. Taxonomy of pain syndromes: classification of chronic pain syndromes. In: Raj PP, Abrams BM, Benson HT, et al., eds. *Practical Management of Pain*. 3rd ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2000:10-16.
 21. Mayer EA. Clinical implications of visceral hyperalgesia. *Contemp Intern Med* 1994;46:42-54.
 22. Markenson JA. Mechanisms of chronic pain. *Am J Med* 1996;101(suppl 1A):6S-18S.
 23. Zondervan K, Barlow DH. Epidemiology of chronic pelvic pain. *Ballieres Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:403-14.
 24. Rogers RM. Intervenciones quirúrgicas de denervación pélvica: ¿qué nos enseñan las pruebas y la anatomía? En: Gabbe SG, Scott JR. Editors. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. México: Mc Grw Hill; 2003:729-34.
 25. Rogers RM, Jr. Basic Neuroanatomy for understanding pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:15-29.
 26. Gunter J. Chronic Pelvic Pain: An integrated approach to diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Survey* 2003;58:615-23.
 27. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, et al. Patterns of diagnosis and referral in women consulting for chronic pelvic pain in UK primary care. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1156-61.
 28. Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2003;101:594-611.
 29. Price J, Farmer G, Harris J, et al. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. *BJOG* 2006;113:446-52.
 30. Gunter J. Chronic pelvic pain: An integrated approach to diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Survey* 2003;58: 615-23.
 31. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 2006;332:749-55.
 32. Tu FF, Holt J, Gonzales J, Fitzgerald CM. Physical therapy evaluation of patients with chronic pelvic pain: a controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:272.e1-7.
 33. Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2003;101:594-611.
 34. Baker PK. Musculoskeletal origins of chronic pelvic pain. Diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20:719-42.
 35. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:439-45.
 36. Steege JF, Stout AL, Somkuti SG. Chronic Pelvic Pain in Women: Toward an integrative model. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:95-110.
 37. Gelbaya TA, El-Halwagy HE. Focus on primary care: chronic pelvic pain in women. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:757-64.
 38. Peveler R, Edwards J, Daddow J, Thomas E. Psychosocial factors and chronic pelvic pain: a comparison of women with endometriosis and with unexplained pain. *J Psychosom Res* 1996;40:305-15.
 39. Howard FM. The role of laparoscopy in the chronic pelvic pain patient. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46:749-66.
 40. Heim LT. Evaluation and differential diagnosis of dyspareunia. *Am Fam Physician* 2001;63:1535-43.
 41. Farquhar C. Extracts from the "clinical evidence". Endometriosis. *BMJ* 2000;320:1449-52.
 42. Ballweg M. Blaming the victim. The psychologizing of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:441-53.
 43. Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician* 1999; 60:1753-68.
 44. Steege JF. Dolor pélvico crónico. Primera Edición. México, DF: McGraw-Hill Companies; 2000.
 45. Criollo C, Romero N, Salazar O, Briceño F, Navarro H, Herrera J. Características ginecológicas y psicosociales del dolor pélvico crónico. *RevColomb Obstet Ginecol* 2004;55(2):129-35.
 46. Gómez G. Varicocelectomía por laparoscopia: descripción de una nueva técnica y su acción sobre el dolor pélvico crónico. *Med Reprod* 1998;1:14-7.
 47. Miller D. Keep a low threshold in diagnosing PID. *Patient Care* 2000;75-90.
 48. Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician* 1999;60:1753-62.
 49. Navarro H. Dolor pélvico crónico. En: Cifuentes R. (Ed). *Ginecología y Obstetricia basadas en las evidencias*. Bogotá: Editorial Distribuna; 2002:659-70.
 50. Soysal M. A randomized controlled trial of goserelin and medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic congestion. *Hum Reprod* 2001;16:931-9.
 51. Charles WB. Interstitial cystitis and chronic pelvic pain: new insights in neuropathology, diagnosis, and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46:811-23.
 52. Parson CL, Bullen M, Kahn BS, et al. Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity. *Obstet Gynecol* 2001;98:127-32.
 53. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, et al. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database Study. *Urol* 1999;161:553-7.
 54. Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical DIMETHYL Sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis – a practical approach. *Urology* 1997;49(Suppl 5A):105-7.
 55. ACOG Practice Bulletins. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Chronic Pelvic Pain. *Obstet Gynecol* 2004;103:589-605.
 56. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*

- 2006;130:1377-90
57. Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, Burgess S, Fortin C, Gerwin R, Lapensée L, Lea RH, Leyland NA, Martyn P, Shenassa H, Taenzer P, Abu-Rafea B; Chronic Pelvic Pain Working Group; SOGC. Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27:781-826.
 58. Howard FM. The role of laparoscopy in the evaluation of chronic pelvic pain: pitfalls with a negative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;4:85-94.
 59. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:149-58.
 60. Cody RF Jr, Ascher SM. Diagnostic value of radiological tests in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:433-66.
-

Artículo Especial

Registro chileno de técnicas de reproducción asistida, 2011

Juan E. Schwarze M.¹, Javier A. Crosby R.², David Vantman B.³, Patricio Masoli C.⁴, Italo Ciuffardi C.⁵, Pablo Céspedes P.⁶, Patricio González S.⁷, Gonzalo Duque A.⁸, Ricardo Pommer T.⁹

¹Presidente Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva. ²Secretario Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva. ³Centro de Estudios Reproductivos. ⁴Clínica de la Mujer y Medicina Reproductiva. ⁵Clínica Sanatorio Alemán. ⁶Instituto de Investigación Materno Infantil de la Universidad de Chile. ⁷Unidad de Medicina Reproductiva Clínica Alemana. ⁸Unidad de Medicina Reproductiva Clínica Las Condes. ⁹Unidad de Medicina Reproductiva Clínica Monteblanco. Chile.

RESUMEN

Presentamos el Registro Chileno de Técnicas de Reproducción Asistida realizadas en el año 2011. Siete centros reportaron un total de 1.918 ciclos de reproducción asistida: 161 ciclos de fecundación in vitro (FIV), 1.266 ciclos de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), 325 ciclos de transferencia de embriones criopreservados, y 166 ciclos de transferencia de embriones producto de ovodonación. La tasa de parto por aspiración en ciclos de FIV fue 18,6% y en ciclos de ICSI fue 22,0%. La tasa de parto por transferencia embrionaria en ciclos de transferencia de embriones criopreservados fue 21,5%; en ciclos de transferencia de embriones producto de ovodonación fue 41,9%. La edad promedio de las mujeres sometidas a ciclos de IVF/ICSI fue 35,7 años (rango: 22-48 años). El 38% de los ciclos iniciados fue en mujeres ≤ 34 años. A diferencia de años anteriores, la media de embriones transferidos no presentó una disminución, estabilizándose en 2,1. La frecuencia global de parto múltiple en IVF/ICSI fue 24%; 23% gemelar y 1% parto triple y mayor. Concluimos que la tasa de parto de los ciclos de IVF/ICSI se mantiene relativamente estable en relación a años anteriores. Gracias a la criopreservación y la transferencia secuencial de toda la cohorte de embriones producidos, la frecuencia de partos triple descendió considerablemente. Sin embargo, la alta frecuencia de parto doble no ha experimentado ninguna disminución y debe ser el próximo desafío.

PALABRAS CLAVES: *Chile, registro de reproducción asistida*

SUMMARY

We present the Chilean Registry of Assisted Reproductive Technologies performed in 2011. For the first time this registry is performed on a case-by-case basis. Seven centres reported 1,918 cycles: 161 in vitro fertilisation cases (IVF), 1,366 intracytoplasmatic sperm injection cases (ICSI), 325 cryopreserved embryo transfers, and 158 oocyte donation cycles. The delivery rate per oocyte pick up for IVF and ICSI cycles was 18.6% and 22.0%, respectively. The delivery rate per embryo transfers for cryopreserved embryo transfer and oocyte donation were 21.5% and 41.9%, respectively. The mean age of woman undergoing IVF/ICSI was 35.7 years (min 22 max 48 years); 38% of initiated cycles were performed in women aged ≤ 34 years. As in previous years, the mean number of embryos transferred declined slightly, reaching 2.1. The multiple delivery rate was 24%: 23% twin and 1% triplet and higher. In conclusion the delivery rate in IVF/ICSI

cycles remains stable. Thanks to cryopreservation and posterior embryo transfer, the rate of triplet-delivery continues to diminish. However, the rate of twin delivery has not diminished, and remains a challenge.

KEY WORDS: *Chile, IVF registry*

INTRODUCCIÓN

El presente reporte corresponde al Registro Chileno de Reproducción Asistida, con información referente a los ciclos de reproducción asistida comenzados entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre del 2011. Esta es la segunda vez que esta información es publicada en una revista científica para facilitar el acceso tanto a especialistas como a pacientes. El reporte anterior fue publicado en esta misma revista. Asimismo, en la página web de la Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva (www.socmer.cl) se puede encontrar los datos correspondientes a los años 1990-2009.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estos datos corresponden a la información entregada por los centros chilenos de medicina reproductiva al Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (REDLARA).

Recolección de datos. Los ciclos de reproducción asistida considerados incluyen ciclos de fecundación in vitro (FIV), inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), transferencia a la trompa de gametos y cigotos (GIFT/TOMI), transferencia de embriones producto de ovodonación (OD), transferencia de embriones congelados/descongelados (TEC), y ciclos con diagnóstico genético preimplantacional (PGD). Adicionalmente, se incluye ciclos de inseminación intrauterina utilizando semen del marido (IAM) o de donante (IAD).

Este reporte incluye datos de ciclos realizados entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre del 2011, y los niños nacidos de estos procedimientos. Los datos obtenidos son entregados en forma voluntaria por los centros chilenos miembros de la REDLARA. Cada centro miembro tiene una clave individual con la que puede acceder al programa en línea disponible a través del sitio web de REDLARA; esto le permite incluir la información en el registro, a medida que se desarrolla el caso. Una alternativa, si el centro así lo prefiere, puede completar planillas ad hoc, y subir la información al servidor del registro. La información proporcionada por los centros es periódicamente confirmada por el Comité de Acreditación de REDLARA.

La oficina central del Registro Latinoamericano tiene acceso inmediato a la información y puede verificar la consistencia en la información entregada. Así, en conjunto con el programa de acreditación de REDLARA, se puede certificar la veracidad y consistencia en los datos reportados por cada centro.

Validación de los datos. Los resultados de los tratamientos realizados son proporcionados por los centros y validados por un programa computacional. Si existe alguna inconsistencia entre diferentes partes de la información, ésta es reportada al centro y se inicia un proceso de interacción entre la oficina del registro y el centro hasta aclarar las inconsistencias.

Limitaciones de los datos. Cada caso representa un ciclo de tratamiento y no a una paciente. De este modo, es posible que una mujer pueda ser sometida a más de un tratamiento dentro de un año, y tener más de un embarazo. Estimamos que los datos faltantes no superan el 5% de la información. Esto es especialmente cierto en el caso de la información perinatal, ya que muchos centros miembros no están asociados a servicios de obstetricia lo que a veces dificulta tener la información acerca de los partos y neonatos generados por las técnicas de reproducción asistida. No todos los centros de medicina reproductiva de Chile están acreditados o asociados a REDLARA, de modo que este reporte no incluye todos los casos realizados en Chile. Sin embargo, estimamos que la mayoría de los procedimientos realizados en el país son reportados a través del RLA.

Análisis estadístico. En el caso de variables categóricas se comprobó independencia de variables mediante el test de Chi cuadrado. En el caso de análisis multivariado, se utilizó regresión logística y consideró que las variables se asociaban significativamente cuando el intervalo de confianza del OR no pasaba por uno. Se consideró un error alpha de 5% como el nivel de significancia estadística.

RESULTADOS

Participación: Siete centros registraron los ciclos de procedimientos de reproducción asistida realizados en el año 2011, los mismos centros que reportaron en el año 2010.

Método de reporte: El promedio de ciclos registrados anualmente por los centros, esto es la suma de los ciclos iniciados de FIV, ICSI y GIFT/TOMI, más TEC (propios y producto de OD), y la transferencia de embriones producto de OD, fue de 287 (236 en el 2010; rango: 95-533).

Número de ciclos por técnica y acceso: El número total de procedimientos de reproducción asistida registrados fue de 1.918 (Tabla I). Esto representa un aumento del 16% en relación al 2010, cuando se registraron 1.650 ciclos de técnicas de reproducción asistida. De los 1.427 ciclos autólogos iniciados, 161 (11%) correspondieron a ciclos iniciados de FIV y 1.266 (89%) a ciclos iniciados de ICSI. Esto no varió importantemente en relación al año 2010, cuando los ciclos de FIV y de ICSI representaban el 12% y el 88%, respectivamente. Seis clínicas reportaron en total 325 TEC (255 ciclos en el 2010); y cinco clínicas reportaron 166 (158 ciclos en el 2010) ciclos de transferencia de embriones producto de OD (129 frescos y 37 TEC). En el

72% de las transferencias de embriones frescos, el origen de los ovocitos fue de donantes que fueron sometidas a hiperestimulación ovárica controlada y culdocentesis, con el fin de donar la totalidad de los ovocitos recuperados (53% en el 2010). La Tabla I también muestra el acceso a técnicas de reproducción asistida, que llegó a 223 ciclos por millón de mujeres en edad fértil.

Embarazos y partos: La Tabla II muestra las tasas de embarazo y parto por aspiración folicular en ciclos de ICSI y FIV. En el caso de ICSI, la tasa de embarazo clínico por aspiración fue 32,5% (21,4% en el 2010), mientras que la tasa de parto por aspiración fue 22% (21,3% en el 2010). En el caso de ciclos de FIV, estos valores fueron inferiores: la tasa de embarazo clínico por aspiración fue 29,2% (27,1% en el 2010), y la tasa de parto por aspiración fue 18,6% (26,2% en el 2010). La Tabla III muestra las tasas de embarazo clínico y parto por transferencia embrionaria en ciclos de TEC, OD y OD(TEC).

Tabla I
CICLOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA REGISTRADOS POR CENTROS CHILENOS A LA REDLARA, 2011

Centros	Ciclos de reproducción asistida				Total	Acceso (1.000.000 mujeres 15-45 años)
	FIV	ICSI	TEC	OD *		
7	161	1.266	325	166	1.918	233,0

* Transferencias de embriones frescos y congelados

Tabla II
TASAS DE EMBARAZO Y PARTO POR ASPIRACIÓN, ICSI/FIV, CHILE 2011

Asp	ICSI		Asp	FIV	
	EC/asp	Parto/asp		EC/asp	Parto/asp
1.266	32,5%	21,5%	161	29,2%	18,6%

Asp: aspiraciones; EC/asp: tasa de embarazo clínico por aspiración (%); Parto/asp: tasa de parto por aspiraciones (%)

Tabla III
TASA DE EMBARAZO Y PARTO POR TRANSFERENCIA EMBRIONARIA EN CICLOS DE TEC Y OD, CHILE 2011

TE	TEC		TE	OD (fresco)		TE	OD (tec)	
	EC/TE	Parto/TE		EC/TE	Parto/TE		EC/TE	Parto/TE
325	34,5%	21,5%	129	56,6%	41,9%	37	21,6%	13,5%

TE: transferencias. EC/TE: tasa de embarazo clínico por transferencia embrionaria (%). Parto/TE: tasa de parto por transferencia embrionaria (%)

En el caso de ciclos de TEC, la tasa de embarazo clínico por transferencia embrionaria fue 34,5% (27,5% en el 2010), y de parto por transferencia embrionaria fue de 21,5% (19,2% en el 2010). En ciclos de OD, la tasa de embarazo por transferencia embrionaria fue 56,6% (41,2% en el 2010), y la tasa de parto por transferencia embrionaria fue 41,9% (35,3% en el 2010).

Distribución etaria: La edad promedio de las pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI fue de 35,7 años (35,5 años en el 2010) (rango: 22-48 años). El 38% de los ciclos iniciados fue en mujeres ≤ 34 años, el 41% en mujeres de 35 a 39 años, el 17% en mujeres de 40 a 42 años; y el 4% en mujeres ≥ 43 años (Figura 1). La edad promedio de las pacientes sometidas a ciclos de TEC fue de 35,3 años (rango: 22-49 años). En el caso de ciclos de OD, la edad promedio de las donantes fue de 28 años (rango: 19-38 años) y la de las receptoras fue de 41 años (rango: 29-52 años). En los ciclos de IVF/ICSI la tasa de parto por transferencia embrionaria varió sustancialmente con la edad de la mujer. Es así como al analizar la tasa de parto por transferencia embrionaria en las siguientes categorías etarias:

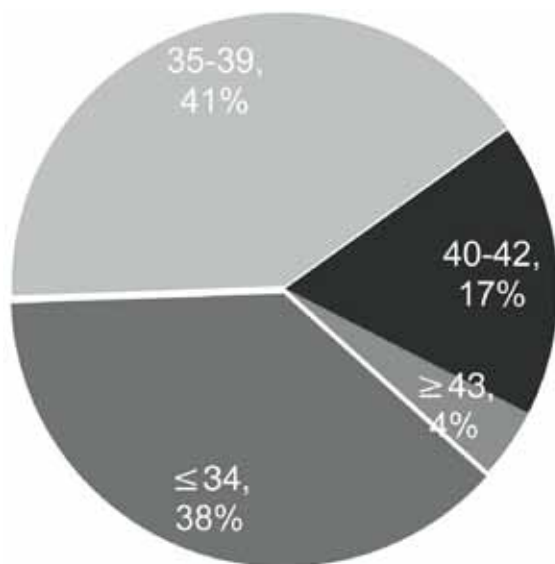


Figura 1. Distribución etaria de las mujeres sometidas a ciclos de IVF/ICSI. Chile 2011.

≤ 34 años, 35 a 39 años, 40 a 42 años y ≥ 43 años, la tasa de parto por ciclo iniciado disminuyó sostenidamente y ostensiblemente de 27% a 2% (Figura 2) ($p < 0,001$). La mayor edad en que se registró parto usando ovocitos propios fue 43 años, edad en la que se registró 1 caso. En los ciclos de OD, no se vio una clara relación entre la edad de la receptora y la tasa de parto. Es así como el grupo de receptoras de ≤ 34 años tuvo una tasa de parto por transferencia de 70,0%, el grupo de 35 a 39 años de 27,3%, el grupo de 40 a 42 años de 44,8%, y el grupo de ≥ 43 años de 28,6% ($p = 0,005$). No presentamos las tasas en caso de transferencia embrionaria de embriones descongelados de acuerdo a edad de la mujer, ya que se registra la edad de la mujer al momento de la transferencia embrionaria, no al momento de la criopreservación.

Número de embriones transferidos y parto múltiple: Como se muestra en la Tabla IV, se registraron en total 1.145 transferencias embrionarias en ciclos de IVF/ICSI. La media de embriones transferidos fue de 2,1; la misma que en el año 2010 (2,1). En la mayoría de las transferencias embrionarias se transfirieron 2 embriones (72%) (65% en el 2010), y la transferencia embrionaria de ≥ 4 embriones representó el 3% (2% en el 2010) de los casos. En la mayoría de los ciclos, la transferencia se realizó en estadio de embrión ($n = 1.028$). La frecuencia global de parto múltiple fue 24% (22,0% en el 2010), 23% gemelar (21% en el 2010), y 1% embarazo triple y mayor (0,4% en el 2009). Asimismo, se registraron 129 transferencias embrionarias de embriones producto de OD. La media de embriones transferidos fue de 2,1 (2,0 en el 2010). El 81% de las transferencias fue de 2 embriones, y en el 14% de los casos se transfirió 3 y ≥ 4 embriones. En la mayoría de los ciclos, la transferencia se realizó en estadio de embrión ($n = 124$). La frecuencia de parto múltiple llegó al 30%, con solamente partos gemelares, no se registró ningún parto triple o mayor. En el año 2010, la frecuencia de parto gemelar fue 28%, sin partos triples o mayores. Finalmente, se registraron 325 ciclos de TEC. La media de embriones transferidos fue 1,8 y en la mayoría de los casos se transfirieron dos embriones (70%). A diferencia de los casos anteriores, la mayoría de las transferencias se realizaron en estadio de blastocisto ($n = 202$). La frecuencia de parto múltiple fue del 23%, un 19% de parto doble y un 4% de parto triple.

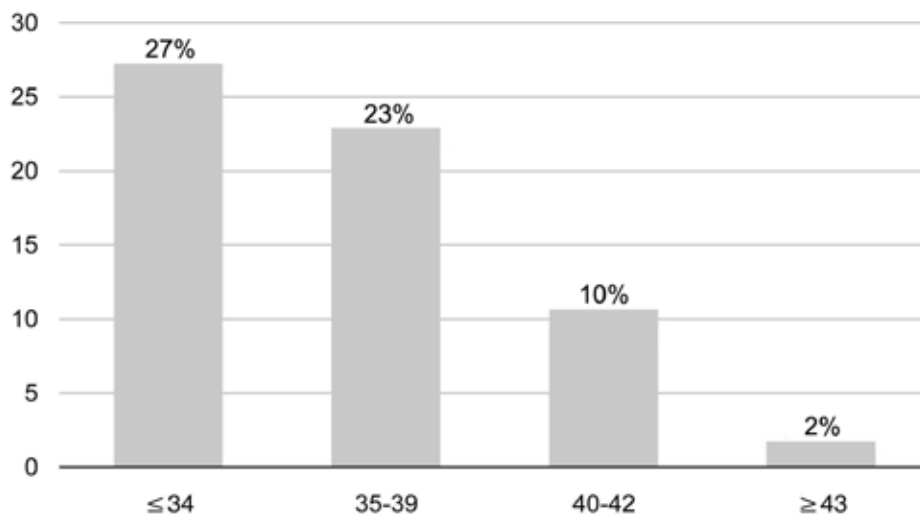


Figura 2. Tasa de parto por transferencia embrionaria en ciclos IVF/ICSI. Chile 2011.

Tabla IV
NÚMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS Y ORDEN GESTACIONAL, CHILE 2011

Técnica	TE	Número de embriones transferidos				Orden gestacional		
		1	2	3	≥4	Único	Doble	≥ Triple
IVF/ICSI	1.145	12%	72%	13%	3%	76%	23%	1%
OD	129	5%	81%	14%	0%	72%	28%	0%
TEC	325	23%	70%	7%	0%	77%	19%	4%

TE: transferencias embrionarias

Transferencia electiva de uno y dos embriones: La transferencia electiva de un embrión representó el 3% (n=34) del total de transferencias, mientras que la transferencia electiva de dos embriones representó al 29% de las transferencias embrionarias (n=330). Estos valores son similares a los del 2010, cuando la transferencia electiva de un embrión representó el 4% (n=36) de las transferencias, y la transferencia electiva de dos embriones representó el 33% (n=330) de las transferencias embrionarias. En el caso de eSET, la mayoría de las transferencias fue en estadio de embrión (n=26), al igual en el caso de eDET (n=338). La tasa de parto por transferencia embrionaria al transferir electivamente un embrión alcanzó al 8,8%, y al transferir electivamente dos embriones alcanzó al 35,1%. En el grupo de mujeres ≤34 años, la tasa de parto con

eSET fue mejor (27,3%), mientras que la tasa de parto con eDET no aumentó en forma significativa (37,6%).

Riesgos perinatales: Se registró las semanas de amenorrea al momento del parto en 436 casos. Al igual que en registros anteriores, la edad gestacional al momento del parto disminuyó con el orden gestacional. La edad gestacional al momento del parto de los partos únicos fue 37,7 semanas, de los partos dobles de 35,3 semanas y de los partos triples de 31,6 semanas. Asimismo, la frecuencia de parto pretérmino (<37 semanas) y parto pretérmino extremos (<32 semanas) fue en partos únicos 13% y 3% respectivamente, en partos dobles 69% y 10%, respectivamente, y en partos triples 100% y 71%, respectivamente. Se registraron cuatro casos de muerte perinatal, en embarazos únicos con prematuridad

extrema. Se reportaron cinco casos de síndrome de hiperestimulación ovárica y un caso de hemorragia, lo que corresponde a un riesgo de 0,5% de complicación mayor.

Diagnóstico genético preimplantacional (PGD/PGS): Un centro reportó 42 ciclos de transferencia de embriones sometidos a PGD/PGS, ocurriendo transferencia de al menos un embrión en 16 casos. En la mitad de los casos la transferencia se realizó en estadio de blastocisto, la otra mitad en estadio de embrión. La edad promedio de las mujeres con estudio genético preimplantacional fue 40 años (rango: 28-46 años). En promedio se realizó estudio genético en cinco embriones, dos de los que fue informados como normal. Se produjeron 5 embarazos, no hubo abortos, por lo que nacieron cinco bebés únicos.

Tasa de parto acumulada: En base a la información registrada se puede estimar la tasa acumulada de parto por ciclo iniciado de FIV/ICSI. Esto corresponde a la suma de los partos obtenidos tras la transferencia de embriones descongelados/congelados y de los partos obtenidos tras la transferencia de embriones frescos. Si bien esto no corresponde a una tasa acumulada real de la pareja, es un indicador que permite simular el efecto de la transferencia de una cohorte completa de embriones. La tasa de parto acumulado por aspiración llegó al 26,5% (25,4% en el 2010) (Tabla V).

DISCUSIÓN

Presentamos el segundo registro de técnicas de reproducción asistida reportados por los centros chilenos acreditados a REDLARA. Dos son las principales fortalezas de este registro. Primero, se trata de un registro que junta los datos en forma individual y como resumen de casos. Esto permite simplificar las bases de datos y otorgar información más precisa acerca de las características de los ciclos de reproducción asistida realizados en la región. La otra ventaja es la uniformidad de la terminología utilizada por los distintos centros miembros de la RED. En efecto, todos los centros

ocupan el glosario definido en el año 2006 por el Comité Internacional para Monitorizar Técnicas de Reproducción Asistida (ICMART, por sus siglas en inglés) (1).

En este año, los mismo siete centros que reportaron en el 2010, reportaron 1.918 ciclos de reproducción asistida realizados en 2011. Esto representa un aumento del 16% en relación al registro del 2010. A pesar de esto, el acceso a las técnicas de reproducción asistida en Chile es menor que otros países latinoamericanos. Por ejemplo, en Argentina el acceso fue de 465 ciclos por millón de mujeres en edad fértil, y mucho menor que en países europeos, donde el acceso a tratamientos de reproducción asistida varía entre valores sobre diez mil por millón de mujeres en edad fértil, a poco más de quinientos ciclos por millón de mujeres en edad fértil (2).

La proporción de ciclos de ICSI sobre FIV convencional se mantiene en 89%, lo mismo que en el 2010 (88%), al igual que en años anteriores: 2009 (89%) y 2008 (88%). Esto a pesar que la proporción de alteraciones severas del semen es mucho menor. Esta tendencia que también se ve en el resto de Latino América, refleja probablemente los deseos de asegurar la fecundación, frente al temor de una falla de fecundación por IVF no prevista.

La tasa de parto de IVF/ICSI por ciclo aspirado llegó a 22% (21,6% en el 2010), mientras que la tasa de parto acumulado llegó a 26,5% (25,4% en el 2010). Los valores registrados por centros chilenos, son superiores a lo publicado por países europeos, donde la tasa de parto por aspiración llega a 21% en ciclos de IVF, y a 20% en ciclos de ICSI. La tasa de parto acumulada llega a 22% (2).

La media de embriones transferidos en ciclos de IVF/ICSI se mantuvo similar al registro anterior (1,2). Además, se registró un importante aumento en la frecuencia de transferencias electivas de uno y dos embriones. Asociado a esto, hubo un importante aumento en la frecuencia de TEC. A pesar de estas noticias tan auspiciosas, no deja de preocupar que en el 13% de los casos se transfiera tres embriones, e incluso el 3% de las transferencias corresponde a

Tabla V
TASA DE PARTO ACUMULADA CICLOS IVF/ICSI, CHILE 2011

Total aspiraciones	Partos IVF/ICSI	Partos tras TEC	Tasa de parto acumulada
1.427	308	70	26,5%

Tabla VI
RESUMEN DE LA EXPERIENCIA, CHILE 2011

	IVF/ICSI	OD	TEC	OD/TEC	Total
Ciclos iniciados	1.427	145	350	40	1.962
Transferencias embrionarias	1.146	129	325	37	1.637
Embarazos clínicos	459	73	112	8	652
Partos	308	54	70	5	437
Recién nacidos	386	69	89	6	550

la transferencia de al menos cuatro embriones. O en ciclos de OD, cuando la calidad de los ovocitos es óptima, se transfiere tres embriones en el 14% de los casos. Esta política de transferencia de embriones se traduce, lamentablemente, en una estabilización en la frecuencia de partos múltiples en los ciclos de FIV/ICSI, es así que poco más de un quinto de los partos son múltiples. Aunque afortunadamente, los partos triples han desaparecido.

La frecuencia de complicaciones de los procedimientos de reproducción asistida es baja. De hecho sólo se registraron cinco casos de hiperestimulación ovárica y uno de hemorragia durante la culdocentesis, lo que corresponde a un riesgo de 0,5% de los ciclos iniciados. Esto puede corresponder a un subregistro, sin embargo es alentador tanto para los pacientes como para sus médicos tratantes.

CONCLUSIÓN

Esta versión del Registro Chileno de Reproducción Asistida muestra un aumento en el número de ciclos registrados, aunque el acceso en nuestro país está todavía muy lejos de los países desarrollados. Persiste la alta frecuencia de fecundación por ICSI, llegando a representar el 89% de los ciclos iniciados en el 2011. La tasa de parto de los ciclos de IVF/ICSI se mantiene relativamente estable en relación

a años anteriores. Gracias a la criopreservación y la transferencia secuencial de toda la cohorte de embriones producidos, la frecuencia de partos triple descendió considerablemente. Sin embargo, la alta frecuencia de parto doble no ha experimentado ninguna disminución y debe ser el próximo desafío. El resumen de la experiencia en 2011 se presenta en la Tabla VI.

Agradecimientos: El presente registro corresponde a la información otorgada voluntariamente por los siguientes centros de medicina reproductiva: Centro de Estudios Reproductivos, Clínica de la Mujer y Medicina Reproductiva, Clínica Sanatorio Alemán, Instituto de Investigación Materno Infantil, UMR Clínica Alemana, UMR Clínica Las Condes, UMR Clínica Monteblanco.

REFERENCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Mansour R, *et al.* The International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) glossary on ART terminology. *Fertil Steril* 2006;86(1):16-9.
2. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, *et al.* Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012;27(9):2571-84.

Revista de Revistas

Efecto de la intervención con metformina durante el embarazo en la diabetes mellitus gestacional en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: una revisión sistemática y metanálisis (1)

Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Res. 2014; 2014: 381231. Epub 2014 May 21.

Análisis Crítico: Sebastián Viguera Torrealba¹, Jorge A. Carvajal, PhD.¹

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

RESUMEN (1)

La metformina es un sensibilizador a insulina y es efectiva en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, no se ha evaluado las consecuencias funcionales de la administración de metformina durante el embarazo en la diabetes mellitus gestacional (DMG) en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Para eso efectuamos una revisión sistemática y un metanálisis para determinar el efecto de la metformina sobre la DMG en el SOP. El meta-análisis se realizó en los estudios publicados antes de diciembre de 2013. El meta-análisis examinó si la metformina puede reducir la ocurrencia de DMG en pacientes con SOP usando un modelo de efectos fijos. La razón de chances (Odds Ratio, OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) se calculó para estimar la fuerza de la asociación. Un total de 13 estudios que incluyeron 5 investigaciones clínicas aleatorizadas (ICA) y 8 no aleatorizados fueron analizados. En última instancia, el análisis de eficacia demostró ausencia de efecto significativo de la metformina, comparado con placebo, sobre la DMG en mujeres con SOP (OR=1,07; IC95%: 0,60 a 1,92) en las ICA y reducción significativa de la DMG en el grupo metformina en los estudios no aleatorizados (OR=0,19; IC95%: 0,13 a 0,27). En resumen, de acuerdo con los re-

sultados de nuestro metanálisis, estrictamente, la metformina no afectó significativamente la DMG en mujeres con SOP, aunque más ICA multicéntricas serían todavía necesarias.

A. Relevancia clínica de la investigación

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es uno de las patologías endocrinas más frecuentes en las mujeres en edad fértil. Este síndrome se caracteriza por oligomenorrea, hiperandrogenismo e imagen ecográfica clásica de múltiples quistes ováricos. A lo anterior se suma insulino-resistencia en aproximadamente dos tercios de las pacientes (2). Además, las pacientes con SOP tienen mayor incidencia de patología obstétrica, tales como aborto, parto prematuro, preeclampsia y diabetes gestacional. Un reciente metanálisis publicado el año 2013, concluyó que la incidencia de diabetes gestacional es significativamente mayor en pacientes con SOP (OR=3,43; IC95%: 2,49 a 4,74) (3).

La metformina, un insulino sensibilizador, ha sido ampliamente usado en el manejo de insulino-resistencia, diabetes mellitus tipo 2 y más recientemente en diabetes mellitus gestacional (DMG). Existe evidencia que el uso de metformina en pacientes embarazadas con DMG, tendría menos resultados obstétricos adversos, comparado con el

manejo insulínico en estas mismas pacientes (4). Por lo anterior, se ha postulado que por su posible asociación fisiológica, la metformina podría ser una adecuada línea de prevención y tratamiento de DMG en pacientes embarazadas con antecedente de SOP. Lo anterior es de gran relevancia considerando la gran cantidad de complicaciones obstetricas derivadas de la DMG. Los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado el beneficio de la metformina en reducir la incidencia de DMG en mujeres con SOP, sin embargo los estudios observacionales sugieren un posible efecto beneficioso de la metformina en este grupo de pacientes. El presente metanálisis, es la primera revisión sobre este tema que incluye ensayos clínicos aleatorizados (ICA) y estudios observacionales con un metanálisis independiente para cada uno.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

B. El estudio (1)

Diseño: Revisión sistemática y metanálisis de 13 trabajos publicados entre los años 2002 y 2012, incluyendo 5 ensayos clínicos aleatorizados. La revisión define en su introducción la pregunta a responder, la cual desglosaremos para su análisis. *Pacientes:* mujeres embarazadas con diagnóstico pregestacional de SOP. *Intervención:* tratamiento con metformina como insulino sensibilizador para el manejo de SOP. *Comparación:* mujeres embarazadas con diagnóstico pregestacional de SOP que no recibieron metformina o que hayan sido manejadas con placebo. *Resultado principal a estudiar:* ocurrencia de diabetes gestacional. *Resultado:* el metanálisis de los estudios aleatorizados (ICA) no encontró diferencia estadísticamente significativa para el resultado principal. El metanálisis de los trabajos observacionales demuestra una reducción, estadísticamente significativa, en la incidencia de DMG en mujeres con SOP que usaron metformina, comparado con placebo o no tratamiento (OR=0,19; IC95%: 0,13 a 0,27).

C. Análisis crítico

Validez interna: La búsqueda de información se realizó a partir de 3 fuentes de información diferentes MEDLINE, EMBASE y "Cochrane Central Register of Controlled Trials" La terminología de búsqueda fue adecuada: "pregnancy, pregnant complication, GDM, gestational diabetes mellitus, diabetes, metformin, biguanide, insulin-sensitizing drugs, insulin-sensitizers, polycystic ovary syndrome y PCOS". El rango de búsqueda fue amplio, entre 1966 y diciem-

bre 2013, sin restricciones de lenguaje. La búsqueda se amplió a partir de la lectura de las secciones de referencia de todos los estudios pertinentes en todos los idiomas, una búsqueda manual de las revistas clave y los resúmenes de las principales reuniones anuales en las áreas de endocrinología y ginecología y obstetricia. Los artículos fueron excluidos del análisis si no tenían: grupos de control adecuados pareados por enfermedad ("disease match control groups") o datos sobre los resultados del embarazo con respecto a diabetes gestacional y la exposición a metformina durante el embarazo o por lo menos en el primer trimestre. Los grupos de control consistieron en mujeres con SOP que no fueron tratados con metformina o placebo. Se realizó una adecuada búsqueda de la literatura disponible con el objetivo de responder la pregunta. Se describió claramente la metodología de búsqueda. Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios fueron claros y apropiados. Se explicitan de manera incompleta los sesgos por analizar en los estudios aleatorizados, aunque si se consideraron los puntos mas importante como la aleatorización, el ciego y el análisis por intención de tratar. Sin embargo, no se concluye la evaluación general de sesgo para cada ICA según las recomendaciones de las guías Cochrane.

En cuanto al cálculo de heterogeneidad para evaluar que tan agrupables son los estudios, los autores cometen un error en la interpretación de los resultados. Sabemos que el cálculo de heterogeneidad usando el "Q test - Revman" de Cochrane, concluye a modo general, que los estudios son heterogéneos si se obtiene un $p < 0,05$ o $0,1$ dependiendo del diseño. En este metanálisis todos los forest plot analizados informan $p > 0,05$, es decir que son homogéneos; sin embargo, los autores concluyen que los estudios son heterogéneos, un claro error de interpretación. Aún más, todos los índices de inconsistencia (I^2) son cercanos a cero, lo que nuevamente nos habla de altos niveles de homogeneidad. En cuanto a la obtención de resultados y su análisis, esta fue informada de forma clara y coherente con el diseño de la revisión y metanálisis. En cuanto a las ICA, en la metodología se explica que de los cinco elegidos, tres son un duplicado por lo que se elige solamente uno de ellos; de los dos que quedan uno es un epianálisis del otro por lo que también se elimina. Finalmente el análisis se realiza a partir de dos ICA. Esto sucedió ya que las cinco ICA son derivados del mismo grupo de investigación, por lo que muchos puntos eran compartidos, incluyendo diseño, pacientes y resultados. De las dos ICA finalmente analizados, el resultado informa que no hay diferencia estadísticamente sig-

nificativa del uso de metformina; más aún, el OR del metanálisis es prácticamente uno.

Por el contrario, considerando los ocho estudios observacionales, el resultado del metanálisis otorga una diferencia estadísticamente significativa a beneficio del uso de metformina (OR=0,19; IC95%: 0,13 a 0,27). Sabemos que los estudios observacionales aportan evidencia de menor calidad que los aleatorizados, sin embargo, las ICA incluidas en esta revisión son solo dos, y uno de ellos con bajo número de mujeres incluidas.

Validez externa: Los resultados si podrían ser extrapolables a nuestra población. A pesar que la población de los estudios analizados es nórdica -escandinava, diferente de nuestra población que se compone principalmente de un mestizaje español-indígena, las definiciones de SOP utilizadas son las estándar, lo que las hace poblaciones sean similares. En cuanto a la intervención, la metformina es un medicamento localmente utilizado, aceptado por Instituto de Salud Pública y ampliamente disponible. En el estudio no explicitan la definición de diabetes gestacional, pero no debería influir en la reproducibilidad local, ya que las definiciones de esta patología son similares a nivel internacional.

Conclusiones: Esta revisión y metanálisis, tiene una pregunta estructurada, claramente anunciada y completa. La búsqueda fue adecuada y la me-

todología correcta. Sin embargo se explicitan de manera incompleta los sesgos por analizar, especialmente en los randomizados. A pesar que la conclusión obtenida nos parece correcta, en la discusión se cometen errores de interpretación con respecto a algunos resultados. El presente trabajo no presenta evidencia suficiente para cambiar la práctica clínica, por ello, no recomendamos el uso sistemático de metformina en paciente embarazadas con antecedente de síndrome de ovario poliquístico.

REFERENCIAS

1. Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 381231.
2. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83(5):1454.
3. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:56.
4. Goh JE, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med.* 2011 Sep;28(9):1082-7.