

## Editorial

# Evolución histórica de las vacunas contra el Virus Papiloma Humano

---

Esta larga y exitosa historia cada día avanza un poco más. En más de 20 años, ella incluye una serie de eventos que comienzan con el establecimiento de una relación de gran fuerza entre una infección viral (la infección persistente del tracto genital inferior por el Virus Papiloma Humano o VPH) y una serie de patologías de alto impacto social y con gran repercusión en morbilidad y mortalidad, en particular para la mujer.

En el año 2003 durante el Congreso Mundial FIGO realizado en Chile, el Dr. Xavier Bosch presentó una conferencia llamada "*Cáncer cervicouterino: de una enfermedad oncológica a una enfermedad infecciosa*". Muchos de los allí presentes observamos con incredulidad la evidencia presentada, reinó en muchos el escepticismo pese a la fuerza de los datos epidemiológicos. La historia continuó y dio paso a la necesidad de estudiar y aprender más sobre la asociación epidemiológica más potente hasta entonces conocida, entre un agente causal (VPH) y un evento final devastador (cáncer de cuello uterino). Así del escepticismo se pasó al reconocimiento, hecho que queda reflejado en el otorgamiento del premio Nobel de Medicina en 2008 al Profesor Dr. Harald Zur Hausen, médico y científico alemán, quien condujera los estudios que llevaron a descubrir y demostrar esta asociación. Hoy tenemos un conocimiento más acabado de la historia natural del cáncer de cuello, incluyendo un entendimiento mayor de los mecanismos que controlan la infección del epitelio cervical por VPH y los eventos moleculares que promueven la carcinogénesis. Ello ha permitido el desarrollo de nuevas técnicas moleculares de tamizaje, probablemente más sensibles y complementarias a la citología cervical, que sin lugar a dudas permitirán mejorar las estrategias de prevención secundaria del cáncer de cuello uterino. Así también, el desarrollo y validación de vacunas efectivas en su prevención primaria.

Hoy sabemos con certeza que la infección por el VPH constituye la infección de transmisión sexual más frecuente, tanto en mujeres como en

hombres, y que son fuente de variada patología tanto benigna como maligna para ambos sexos. Si bien la mayoría de las infecciones son asintomáticas y se resuelven espontáneamente, es la infección persistente por los genotipos oncogénicos (especialmente los 16 y 18) la que puede evolucionar a enfermedad preinvasora la cual, si no es diagnosticada y tratada adecuadamente, determina la aparición de cáncer.

Dentro de las enfermedades asociadas a la infección por VPH se incluyen las siguientes: verrugas genitales, lesiones pre-malignas de vulva, vagina, cuello del útero y ano, cáncer de vulva, vagina y cuello del útero, cáncer de ano, cáncer de pene, cáncer de boca y faringe, papilomatosis laríngea, y papilomatosis recurrente de las vías respiratorias (laríngea, tráquea y bronquios).

Desde la perspectiva ginecológica, la infección por VPH es una condición de alta prevalencia, afectando aproximadamente entre 1 a 2 de cada 10 mujeres en nuestro país. Ello determina un número importante de casos anuales de condilomatosis vulvar y perianal (aproximadamente el 2% de la población sexualmente activa), los cuales afectan más comúnmente a mujeres jóvenes. Junto a ello, y pese a la implementación del programa de tamizaje con papanicolau, alrededor de 1200 mujeres son diagnosticadas con un cáncer de cuello uterino y poco menos de 600 de ellas mueren por esta causa, determinando una mortalidad de 6,7 por 100.000 mujeres (Registro Nacional de Cáncer, 2012). A nivel mundial, los números resultan aún más dramáticos en términos de cáncer. Anualmente se diagnostican 500.000 casos nuevos de cáncer de cuello uterino y 270.000 mujeres fallecen por esta causa, el 85% de ellas en los países más pobres.

La asociación entre VPH y cáncer de cuello uterino llevó a diversos investigadores a avanzar en el diseño y el desarrollo de vacunas destinadas a evitar el contagio por el virus y así evitar la infección persistente del epitelio cervical, evento crucial de la carcinogénesis cervical. Dos investigadores,

lan Frazer y Jian Zhou, lograron ensamblar partículas proteicas similares al virus (Viral Like Particles o VLP) con capacidad antigénica, a partir de la cubierta o envoltura que protege la doble hebra de ADN, permitiendo el desarrollo de las vacunas que actualmente conocemos. A partir del año 2006 y luego de diferentes estudios clínicos que validaron su eficacia en la prevención en el desarrollo de lesiones premalignas y de condilomas, 2 vacunas contra el VPH están disponibles para su aplicación.

Las vacunas actualmente disponibles son dos, la bivalente que protege contra los genotipos oncogénicos 16 y 18 (Cervarix®) y la tetravalente que adicionalmente a los genotipos 16 y 18 inmuniza contra los genotipos 6 y 11, responsables del 90% de la verrugas genitales (Gardasil®). Ambas vacunas son profilácticas y generan una respuesta inmune potente, muy superior a la que se obtendría con la infección natural. Se estima que los niveles de anticuerpos alcanzados son 10 veces mayores a los inducidos por dicha infección. Todas las adolescentes y mujeres jóvenes que nunca han estado expuestas al virus previamente, desarrollan una respuesta de anticuerpos al cabo de tres dosis y además inducen una respuesta de memoria inmunológica mediada por células B. Dicha respuesta inmunológica es mayor a menor edad. Ello explica que la vacuna se coloque en niñas o adolescentes más que en mujeres adultas.

Desde su autorización por la Food and Drug Administration (FDA) y otros organismos sanitarios internacionales, diversos grupos de la comunidad han mostrado oposición a su implementación. Dentro de los argumentos que se esgrimen están el alto costo que implica su incorporación a los programas de vacunación, que lo haría una medida no costo efectiva, los riesgos potenciales de mortalidad vinculada a su administración y la falta de evidencia concreta que demuestre su impacto real, a largo plazo, en reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.

Sin embargo, para cada uno de estos argumentos la evidencia ha ido demostrando paulatinamente que se trata de temores infundados. De hecho los estudios de costo efectividad ya la avalan como medida sanitaria en países con diferentes ingresos per cápita, con o sin programas de tamizaje efectivos y con distinta prevalencia de cáncer de cuello uterino. Respecto de su seguridad, tanto las VLP como los inductores de inmunogenicidad que le acompañan, han mostrado un adecuado perfil de bioseguridad. Es así que tanto la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) como la Organización Mundial de la Salud (OMS) han dado fe de ello, tal como se comprueba en la publicación de marzo de este año del Comité Asesor Global de Seguridad de Vacunas de OMS donde se señala que *"ambas vacunas contra el VPH continúan teniendo un excelente perfil de seguridad"*.

Por último, el seguimiento disponible a la fecha, en particular lo reportado por los grupos australianos, donde se registran las primeras cohortes de mujeres vacunadas, hace ya 8 años, parecieran comenzar a confirmar la eficacia de las vacunas. Es aceptable y entendible que exista escepticismo sobre su real efectividad mientras no se demuestre la reducción de cáncer de cuello uterino en la cohorte vacunada. Demostrar dicho efecto en incidencia y mortalidad demorara varias décadas, pero se puede establecer una línea de tiempo con beneficios a corto plazo (reducción de verrugas y disminución de la tasas de infección por el virus) y de mediano plazo como la reducción de lesiones cervicales, de citologías positivas y de procedimientos relacionados.

En este sentido la experiencia australiana con vacunación de niñas y mujeres jóvenes entre los años 2007 y 2009 ha demostrado la casi desaparición de verrugas genitales a los 4 años de seguimiento en mujeres menores de 21 años, así como también en varones heterosexuales menores de 21 (efecto rebaño) y a la vez una tasa estable entre hombres que tienen sexo con hombres (todos los cuales hasta entonces no habían sido vacunados). En relación a lesiones pre invasoras de cuello, ambas vacunas han demostrado eficacias cercanas a 100% en la disminución de NIE II, NIE III y adenocarcinoma in situ (AIS) asociadas a los genotipos vacunales, eficacia que se mantiene en el largo plazo como lo muestra el estudio de los países nórdicos donde se obtiene 100% de protección contra NIE III y AIS dentro de la población con apego al protocolo.

Una vez confirmada la eficacia de dichas vacunas, su seguridad y muy baja incidencia de efectos adversos graves, diversos países han comenzado a implementar programas de vacunación. Desde la primera cohorte de mujeres vacunadas en Australia, la implementación de dichos programas de vacunación se ha ido incrementado paulatinamente con el paso de los años y ya son 67 países los que la incluyen en su calendario de vacunación gubernamental, ya sea como programas organizados o como vacunación oportunista. En la actualidad se estima que se vacunan anualmente cerca de 115 millones de mujeres. Sin embargo, sólo el 15% de ellas corresponden a los países con más bajos recursos y con mayor mortalidad por este cáncer..... no deja de ser una gran incongruencia y una grave señal de inequidad a nivel mundial.

Sin embargo, no todo el conocimiento está completamente definido respecto a las vacunas. Aún existen controversias no esclarecidas totalmente. Por ejemplo, en lo relativo a protección cruzada, vale decir la protección inmunogénica contra genotipos diferentes a los que la vacuna posee; si bien ambas vacunas parecen diferir en este aspecto, siendo más amplia y de mayor magnitud para

la vacuna bivalente, la significancia clínica y duración de esta respuesta no es clara. Así mismo el concepto de vacunación universal (tanto a varones como mujeres) parece no tener relevancia en lo concerniente a una mayor protección a la mujer y solo se indica como un propósito directo relacionada a disminuir la carga de enfermedad que afecta directamente a ellos. Así también parece ser más relevante donde existe alta movilidad o migración entre países de la población masculina.

Un aspecto relevante al momento de introducir la vacuna en los calendarios de vacunación y que se ha observado ampliamente en los diferentes países donde se ha intentado implementar el programa, es la dificultad de completar un esquema de tres dosis, lo que ha generado una necesidad de contar con esquemas más fáciles de aplicar y que generen mayor adhesividad en la población a vacunar. Coincidiendo con la observación de una respuesta inmunológica mas robusta en menores de 14 años, se ha generado un esquema de dos dosis basado en el principio de la equivalencia inmune, que implica que si la respuesta inmune en la población de 9 a 14 años con dos dosis no es inferior a la de la población de 15 a 25 años con tres dosis, la eficacia de un esquema puede ser atribuido al otro. En este aspecto la certeza solo consta en lo referente a una respuesta de inmunogenicidad en mujeres de 9 a 14 años inmunocompetentes y no tiene estudios de eficacia que la avalen, es por ello que en dicha población es imprescindible mantener la vigilancia epidemiológica a fin de evaluar la necesidad futura de una tercera dosis por ejemplo a los 5 años (esquemas extendidos).

La OMS ha entregado sus recomendaciones en relación a la vacuna VPH estableciendo la importancia de generar programas organizados de vacunas, idealmente en los colegios, acompañado de estrategias de educación a nivel de los medios de comunicación, esquemas con 2 dosis a 0 y 6 meses ó 0 y 12 meses a mujeres entre 9 y 13 años y que no se descuiden los programas actuales de tamizaje y de tratamiento de lesiones pre invasoras e invasoras. La vacuna a elegir debe depender de las realidades locales de cada país.

¿Cuál es la situación en nuestro país? Al respecto debemos señalar que ambas vacunas están licenciadas en Chile hace ya cerca de 7 años y su distribución había sido en forma oportunista y fundamentalmente limitada por el precio de ellas. Existiendo estudios de costo efectividad que demostraban que aun precio adecuado (US \$18 por dosis) su inserción dentro del programa nacional resultaría muy beneficiosa. El año 2012 el Comité Asesor de Vacunas e Inmunización (CAVEI) formuló la recomendación de: vacunar sólo a las niñas, en los colegios (para maximizar la cobertura), evaluar la factibilidad de vacunar mas de una cohorte de niñas entre 9 y 13 años y el

aplicar 2 dosis de vacunas con esquema de 0 y 12 meses manteniendo una vigilancia epidemiológica a fin de decidir la necesidad futura de una tercera dosis a los 60 meses.

Desde Septiembre de este año el Ministerio de Salud de Chile, inició la vacunación de niñas de 4 básico (9 años) con un esquema de 0 y 12 meses con la vacuna cuadrivalente, estableciendo la necesidad de inmunizar no solo contra las patologías neoplásicas sino que también para cubrir la problemática de las verrugas genitales y alcanzado niveles de cobertura adecuados (sobre el 80%). Esta política se enmarca dentro del programa nacional de inmunización e incluye no desatender el tamizaje para los grupos no cubiertos tal como establece la guía clínica nacional de cáncer de cuello uterino.

Sin embargo, la historia no termina y continúa escribiéndose. El futuro con seguridad nos deparará muchas sorpresas con probables cambios en los métodos de tamizaje, basados en técnicas moleculares de detección viral, la aparición de nuevas y mejores vacunas y quizás con un aumento de la población a vacunar, ya sea extendiendo la cobertura a otras edades o extendiéndola al sexo masculino. Independiente de ello, lo más relevante es que ya hoy contamos con una nueva herramienta para combatir una enfermedad que mata 2 mujeres diariamente en nuestro país y una cada dos minutos en el mundo.

Dr. Omar Nazzal Nazal.  
Ginecólogo Oncólogo.  
Profesor Asociado.

Director de Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Campus Centro, Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile.

Dr. Mauricio Cuello Fredes.  
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad  
Católica de Chile.  
Ginecólogo Oncólogo.  
Profesor Asociado.  
Jefe de Programa de Especialización  
en Obstetricia y Ginecología

## REFERENCIAS

1. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;377(9783):2085-92.
2. Chow EP, Read TR, Wigan R, Donovan B, Chen MY, Bradshaw CS, Fairley CK. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2014. pii: sextrans-2014-051813. doi: 10.1136/sextrans-2014-051813.

3. Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, Edwards D, Munslow G, Soldan K, Beddows S. Neutralization of non-vaccine human papilloma virus pseudoviruses from the A7 and A9 species groups by bivalent HPV vaccine sera. *Vaccine* 2011;29(47):8585-90.
  4. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, Sauvageau C, Scheifele DW, Kollmann TR, Halperin SA, Langley JM, Bettinger JA, Singer J, Money D, Miller D, Naus M, Marra F, Young E. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(17):1793-802.
  5. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, De Carvalho NS, Garmar MJ, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):89-99.
  6. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia PJ, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Huh WK, Jorura EA, Kurman RJ, Majewski S, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan JT, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings HL, James MK, Hesley TM, Barr E, Haupt RM. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5):325-39.
  7. Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, Diep NT, Tsu V, LaMontagne DS. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *JAMA* 2011;305(14):1424-31.
  8. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsagué X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301-14.
  9. Stanley MA, Sudenga SL, Giuliano AR. Alternative dosage schedules with HPV virus-like particle vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2014;13(8):1027-38.
  10. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Weekly epidemiological record*. 24 October 2014, 89th year 2014; 89:465-92. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>.
  11. FIGO Statement on HPV Vaccination Safety, August 2nd, 2013. Disponible en: [http://www.figo.org/sites/default/files/uploads/project-publications/Statement%20on%20Safety%20of%20HPV%20vaccination%20-%20FINAL%20-%20AUGUST%202013\\_0.pdf](http://www.figo.org/sites/default/files/uploads/project-publications/Statement%20on%20Safety%20of%20HPV%20vaccination%20-%20FINAL%20-%20AUGUST%202013_0.pdf).
-

## Trabajos Originales

# Anticoncepción hormonal en mujeres jóvenes con enfermedades reumatológicas

Danisa Ivanovic-Zuvic S.<sup>a</sup>, Carolina Pastene S.<sup>1</sup>, Marcela Menéndez A.<sup>1</sup>, Claudia Zajner A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Ginecología Infanto Juvenil, División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>a</sup>Alumna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## RESUMEN

*Antecedentes:* Las enfermedades reumatológicas (ER) se presentan con mayor frecuencia en mujeres en edad fértil. Es durante este período que muchas mujeres consultan por trastornos de los flujos rojos, dismenorrea y prevención del embarazo. *Objetivo:* Realizar una puesta al día del uso de anticoncepción hormonal (AH) en mujeres jóvenes con ER, especialmente en las portadoras de lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR). *Método:* Se revisó la literatura en Pubmed para los términos AH en ER, con especial énfasis en guías clínicas y ensayos clínicos aleatorizados. *Resultados:* El uso de AH en pacientes con LES inactivo o con actividad leve no ha mostrado un empeoramiento de la enfermedad. Tampoco existe evidencia categórica que demuestre un mayor riesgo trombótico en aquellas con anticuerpos antifosfolípidos negativos, para las cuales se recomienda el uso de cualquier tipo de AH. En pacientes con AR no se ha demostrado asociación del uso de AH y aumento de la actividad de la enfermedad. Además la interacción farmacológica entre AH y medicamentos reumatológicos es mínima. Existe escasa evidencia del uso de AH en mujeres menores de 18 años con ER. *Conclusión:* Basado en la evidencia disponible las pacientes con ER con anticuerpos antifosfolípidos negativos podrán utilizar AH según los criterios de la OMS, lo que abre las puertas a mayores alternativas terapéuticas y prevención de embarazo para estas adolescentes y mujeres jóvenes con ER.

**PALABRAS CLAVE:** *Anticoncepción, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedades reumatológicas, trombosis*

## SUMMARY

*Background:* Rheumatologic diseases (RD) are most common in women of childbearing age. It is during this period that many women consult for menstrual disorders, dysmenorrhea and pregnancy prevention. *Objective:* To update the use of hormonal contraception (HC) in young women with RD. *Method:* Literature was reviewed in PubMed for HC and RD terms, with special emphasis on clinical guidelines and randomized clinical trials. *Results:* The use of HC in patients with inactive or mild activity systemic lupus erythematosus has not shown a worsening of the disease. Also, there is no evidence demonstrating greater thrombotic risk in those with negative antiphospholipid antibodies, for which the use of any type of HC is recommended. In patients with rheumatoid arthritis an association between use of HC and increases disease activity has not been demonstrated. In addition, there is minimal drug interaction between HC and rheumatologic drugs. There is little evidence of the use of HC in women less than 18 years with RD. *Conclusion:* Based on the available evidence the patients with RD and negative antiphospholipid antibodies could use HC according

to WHO criteria, which leads to greater therapeutic alternatives and pregnancy prevention for these adolescents and young women with RD.

**KEY WORDS:** *Contraception, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, rheumatologic diseases, thrombosis*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes que comprometen las articulaciones y el tejido músculo-esquelético, tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple, la miositis y la dermatomiositis, afectan principalmente a la mujer en edad fértil. Debido a este patrón epidemiológico, se ha estudiado una posible asociación entre las enfermedades reumatológicas (ER) y las hormonas sexuales femeninas. En este contexto, se ha demostrado que los estrógenos pueden promover la maduración de los linfocitos T helper, potenciar la actividad fagocítica y de presentación de antígeno de los macrófagos, y activar a los linfocitos B (1), lo que favorecería un *flare up* de las enfermedades dependientes de la inmunidad celular. Por otro lado, los andrógenos han demostrado un rol protector (2,3,4).

Esta asociación entre las hormonas sexuales femeninas y las ER ha sustentado la precaución constante del uso de la anticoncepción hormonal (AH) en pacientes con ER, por el riesgo de activar o empeorar el curso de estas enfermedades. Además, en múltiples oportunidades se ha desincentivado el uso de AH por las dudas en torno a la seguridad de estos métodos, especialmente por los riesgos trombóticos reportados.

Esto ha hecho que mujeres con ER no utilicen métodos anticonceptivos, o solo utilicen métodos de barrera para la prevención del embarazo, lo que las expone a gestaciones no planificadas que pueden coincidir con el uso de medicamentos con efectos teratogénicos, tales como el metotrexate, ciclofosfamida o micofenolato, en cuyo caso la prevención del embarazo se hace imprescindible. A su vez, el uso de AH en adolescentes y jóvenes sin actividad sexual se hace necesario como herramienta terapéutica en el manejo de la metrorragia y la dismenorrea.

Es por estos motivos que el ginecólogo deberá estar familiarizado con la mejor alternativa de AH guiado por la mejor evidencia disponible, para cada caso, brindando la mayor efectividad con un mínimo de efectos adversos. Estos deben ser indicados a la usuaria y a su pareja/familia, a través de una consejería en salud sexual y reproductiva, que nos permitirá dar mejores soluciones a la calidad de vida de nuestras pacientes.

El objetivo de este artículo es revisar la evidencia existente en torno a la seguridad del uso de la AH en pacientes jóvenes con ER, con especial énfasis en las portadoras de LES y AR, para facilitar la toma de decisiones en torno a la salud sexual y reproductiva de éstas.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ANTICONCEPCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune de causa desconocida que afecta a múltiples órganos y sistemas. La incidencia del LES es de un 5,7-19,3 por 100.000 mujeres (5), y es 10 veces más frecuente que en el hombre (6). Generalmente se presenta después de la menarquía y antes de la menopausia. Varios estudios han mostrado un riesgo de 2 a 3 veces mayor de activación de la enfermedad durante el embarazo (7,8). El LES es una condición mediada principalmente por citoquinas tipo Th2. En el embarazo, los estrógenos cambiarían el balance de la producción de citoquinas Th1/Th2, a favor de las citoquinas Th2. Argumento central que propone a los estrógenos como agravantes de la enfermedad durante el embarazo (1). Además, las pacientes con LES moderado o severo presentan mayores complicaciones obstétricas, tales como aborto, preeclampsia, parto prematuro, muerte materna y fetal (9,10). Es por esto que las pacientes con LES requieren un control ginecológico establecido, consejería en salud sexual y reproductiva, programación de los embarazos en el período de quiescencia de actividad de la enfermedad y un control multidisciplinario estricto durante la gestación.

*Actividad del LES y uso de anticoncepción.* La actividad del LES se evalúa con diferentes métodos. Una de las más utilizadas es la escala SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity), la cual comprende 24 parámetros clínicos y de laboratorio (11). Se otorga mayor puntaje a mayor actividad. En general no existe un consenso sobre el valor de corte que defina a la enfermedad leve, moderada o severa, pero en la mayoría de los artículos se considera un brote cuando hay un aumento de 3 a 11 puntos desde el último control, y un brote severo si hay un aumento de 12 o más puntos desde el último control. A su vez, se han descrito tres patrones de la actividad de la enfermedad en el tiempo (12): a. Crónico activo (actividad persistente

en un año), b. Remisión (sin actividad clínica en un año) y c. Remisión-exacerbación o brotes.

Durante muchos años se temió el uso de anticoncepción con estrógenos, basado en dos estudios observacionales de los años 1982 y 1991, los cuales concluyeron una asociación entre el uso de AH combinada y el deterioro de la enfermedad, por lo que se desincentivó el uso de estrógenos en mujeres con LES (13 -14). El año 2005 este concepto cambió con la aparición de dos estudios clínicos randomizados (ECR).

En el ECR de Petri y cols (15) se evaluó el uso de anticoncepción oral combinado (ACO) en esquema trifásico, con 35 ug etinilestradiol y noretisterona vs placebo. Se incluyeron 183 pacientes entre 18 a 39 años, con LES inactivo o activo estable (score SELENA-SLEDAI con rango entre 0 a 12, promedio 3,01 para ACO y 3,09 para placebo), se excluyeron pacientes que tenían niveles de anticuerpos anticardiolipinas o anticoagulante lúpico moderado a severo. Durante el seguimiento a 12 meses se observó que ambos grupos no presentaron diferencias significativas en cuanto a brotes severos de lupus (7,7% ACO vs 7,6% placebo), tasa de brotes severos a los 12 meses y de brotes leves o moderados (69% ACO vs 60% placebo).

El segundo estudio de Sanchez-Guerrero y cols (16) evaluó el uso de ACO con 30 ug de etinilestradiol y 150 mcg levonogestrel vs progestágeno oral (POP) de 30 mcg levonogestrel vs dispositivo intrauterino (DIU) de cobre. Se randomizaron 162 mujeres con LES, entre 21 a 33 años, independiente de sus niveles de anticuerpos anticardiolipinas. Se excluyeron mujeres con SLEDAI >30 (con un rango de score de SLEDAI de 0 a 26 y promedio de score de 6,1 para el grupo de ACO, 6,4 para POP, y 5,0 para DIU). Durante el seguimiento a 12 meses no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la actividad global de la enfermedad (SLEDAI-AUC), máximo score de SLEDAI, cambio en score de SLEDAI, incidencia de brotes, tiempo transcurrido hasta el primer brote, ni en el empleo de medicamentos.

Una revisión sistemática (RS) del año 2009 evaluó el uso de AH en pacientes con LES inactivo o activo estable (17). Incluyó 13 estudios; 2 de los cuales eran los ECR ya descritos. Esta RS indicó que el uso de AH oral -tanto con estrógeno mas progesterona como progesterona sola- no aumentaría la activación, ni agravaría la condición de mujeres con LES inactivo o activo estable.

**Riesgo trombótico en LES y anticoncepción.** El estrógeno promueve la síntesis de varios factores de coagulación trombogénicos y disminuye el efecto de algunos factores anticoagulantes. El uso de AH combinada está asociado al desarrollo de tromboembolismos en población general (18). Se describen incidencias de 1:10.000 a 1:100.000 dependiendo de la edad, en comparación al riesgo de

eventos trombóticos en población general sin uso de AH de <1:100.000 (19). Los anticonceptivos de progestinas son menos trombogénicos, pero se ha observado que el uso de ACO con desogestrel tiene mayor riesgo de trombosis venosa que con el uso de norgestrel o levonogestrel (20,21). Las mujeres con LES tienen un riesgo aumentado de trombosis en comparación a la población general, con reportes de 1:10 a 1:100 (22). Su origen es multifactorial; se han identificado como factores de riesgo: estrógenos, tabaquismo, edad, actividad de la enfermedad, dosis de glucocorticoides, duración de la enfermedad, etnia, dislipidemia, obesidad, insuficiencia venosa, vasculitis, síndrome nefrótico y significativamente los anticuerpos antifosfolípidos positivos (23). La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina y anticuerpo anti-β2-glicoproteína) aumenta el riesgo de trombosis tanto arterial como venosa (16,24,25), y las pacientes con LES tienen mayor riesgo de trombosis con anticuerpos positivos en comparación a las que no los tienen (trombosis venosa: OR=5,6; IC95% 3,8-8,3; trombosis arterial: OR=2,2; IC95% 1,5-3,1) (26).

Se ha observado una asociación positiva de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y el uso de AH en eventos trombóticos. En el estudio de casos y controles de Chopra y cols (27) se evaluaron 157 pacientes (131 mujeres y 26 hombres) con anticuerpos antifosfolípidos positivos. De ellos, 69 presentaron historia de trombosis y 88 no. Se observó que el grupo con historia de trombosis reportaba el uso más frecuente de AH (se desconoce tipo y dosis), pero sin significancia estadística.

Otro estudio de casos y controles de Choojitrom y cols (28) evaluó a 65 pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos positivos. Se observó que de las 3 pacientes que usaron ACO todas tuvieron eventos trombóticos, a diferencia de las 23 de 62 que no usaron ACO. Se desconoce el rol específico que podría tener la AH en el aumento del riesgo trombótico en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Pero en base a esto, el uso de AH con estrógenos ha sido contraindicado dado el alto riesgo trombótico que conlleva asociado a esta condición (29).

Para pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos negativos, la evidencia es aún más escasa. Hasta el día de hoy no se cuenta con estimaciones adecuadas de la magnitud de riesgo de trombosis asociado a la AH en pacientes con LES.

**Otras complicaciones.** Recientemente Cravioto y cols evaluaron en un ECR los efectos adversos asociados al uso de distintos métodos anticonceptivos en LES (30). Durante un año siguió a 162 mujeres menores de 40 años que fueron asignadas al uso de ACO (30 ug etinilestradiol y 150 mcg levonogestrel), POP (30 mcg levonogestrel) ó DIU de cobre. Hubo diferencias significativas

en la discontinuación de los anticonceptivos por cualquier motivo (35%, 55%, 29%;  $p < 0,01$ ) y por motivos médicos (11%, 31%, 4%;  $p < 0,05$ ) en los grupos de ACO, POP y DIU, respectivamente. Las náuseas fueron más frecuentes en el grupo ACO, el acné e hirsutismo en las usuarias de POP, y la dismenorrea en el grupo de DIU. No hubo cambios significativos en la presión arterial ni en el peso corporal. Este estudio concluyó que los efectos adversos no relacionados a la actividad lúpica no son razones frecuentes para discontinuar los métodos anticonceptivos, y que el uso de POP tiene menor adherencia que el uso de los otros métodos. Los autores de este estudio atribuyen la baja adherencia de las POP a las alteraciones en el patrón del flujo menstrual, y a "razones personales".

Las mujeres con LES tienen un riesgo de fractura 5 veces mayor en comparación a las sin esta patología. Esta diferencia es mayor en las mujeres entre 18 a 24 años (31). El uso de ACO en pacientes con LES se ha asociado a un menor riesgo de daño músculo-esquelético (atrofia muscular, osteoporosis con fractura o colapso vertebral, necrosis avascular, osteomielitis, rotura de tendón o artritis deformante (OR 0,48; IC95% 0,28-0,81) (32), y a menor riesgo de fracturas (28).

Estudios observacionales no han encontrado asociación entre el uso de ACO en LES y el desarrollo de enfermedad vascular periférica (33), nefritis lúpica o cáncer de mama (16), pero sí una mayor frecuencia de Papanicolaou anormal (34).

*Criterios de elegibilidad para métodos anticonceptivos en LES.* Se han elaborado distintas guías clínicas por grupos de expertos internacionales para el uso de anticoncepción en distintas situaciones clínicas. La World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (WHO-MEC) ha publicado guías en torno al uso de anticoncepción en LES, basado en la evidencia actual disponible (26) (Tabla I). La Centers of Disease Control (CDC) (35) adaptó la WHO-MEC para el uso en la población de Estados Unidos en base a sus características y disponibilidad de métodos anticonceptivos, pero mantiene la mayoría de las sugerencias de la WHO-MEC. Sus principales conclusiones son que la mayoría de los métodos anticonceptivos se pueden indicar en mujeres con LES inactivo o activo estable. El parche transdérmico, el anillo vaginal y los métodos inyectables combinados son similares en su composición a los ACO, por lo que la OMS considera que las recomendaciones emitidas para este método, según la evidencia actual, son extrapolables a otras vías de administración. Las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos son categoría 4 para la OMS, es decir, está contraindicado el uso de AH combinado, y el uso de progestina sola es categoría 3, es decir, donde los riesgos superan a los beneficios del método. La existencia de otras comorbilidades y factores de riesgo cardiovasculares deben ser evaluadas en base a la guía OMS y al criterio médico.

**Tabla I**  
**USO DE ANTICONCEPCIÓN EN PACIENTES CON LES ADAPTADO EN BASE A LAS RECOMENDACIONES DE LA OMS (29)**

Condición	Métodos combinados: Oral, anillo, parche, inyectable	Métodos de progestina sola:		
		Orales, implantes, DIU con LNG	Inyectables (DMPA/NET-EN)	DIU con cobre
Anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocido	4	3	3	1
Trombocitopenia severa	2	2	3: Inicio 2: Continuación	3: Inicio 2: Continuación
Tratamiento inmunosupresivo	2	2	2	2: Inicio 1: Continuación
Ninguno de los anteriores	2	2	2	1

Categoría 1: Condición en la cual no hay restricción para el uso del método anticonceptivo.

Categoría 2: Condición en donde las ventajas de usar el método generalmente superan las desventajas del uso del método.

Categoría 3: Condición donde los riesgos teóricos o probados superan las ventajas del uso del método.

Categoría 4: Condición que representa un riesgo inaceptable para la salud con el uso del método anticonceptivo.

DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito/NET-EN: enantato de noretisterona/ DIU: Dispositivo intrauterino/ LNG: levonogestrel.



## ARTRITIS REUMATOIDE Y ANTICONCEPCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de origen desconocido que afecta las articulaciones periféricas de manera simétrica. Generalmente la inflamación deriva a deformidad de tendones y ligamentos, y destrucción de las articulaciones por la erosión de cartilago y huesos. Se presenta más frecuentemente en mujeres con una relación de 2-3:1 con los hombres (36). La enfermedad tiende a disminuir su actividad durante el embarazo ya que es una condición mediada por citoquinas Th1, por lo que teóricamente la exposición a estrógenos disminuiría su actividad (1). La planificación reproductiva se hace necesaria, considerando el uso de medicamentos como el Metotrexate que posee efectos teratogénicos.

**Actividad de AR y anticoncepción.** Una RS reciente evaluó el uso de anticonceptivos en mujeres con AR (37). Incluyó 8 artículos: 6 con uso de ACO, 1 con POP, y 1 con estrógenos-solo. No se encontró evidencia para el uso de DIU o progesterona inyectable. El único estudio de mayor calidad metodológica (38) fue un estudio prospectivo de 112 mujeres entre 20 a 50 años, las cuales 54 usaron ACO (no se describe formulación) luego del diagnóstico vs 58 que no usaron. En el grupo usuario de ACO se observó una tendencia a la mejoría en los síntomas subjetivos y objetivos de AR, pero sin significancia estadística. Los otros estudios mostraron escaso o nulo efecto sobre la actividad de la enfermedad con el uso de anticoncepción. A pesar de la escasa evidencia, esta RS concluyó que el uso de AH no afecta la progresión de la actividad de AR.

**Categorías de seguridad de distintos métodos anticonceptivos en AR.** Actualmente la WHO-MEC no incluye a la AR como una condición médica que

contraíndique el uso de AH. La CDS el año 2013 incluyó guías para el uso de anticonceptivos en pacientes con AR (Tabla II). Frente a la escasa evidencia actual, que no sugiere efectos adversos del uso de AH en pacientes con AR, hoy en día no existe contraindicación del uso de éstos métodos anticonceptivos en estas pacientes.

## OTRAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y ANTICONCEPCIÓN

En otras ER, tales como síndrome de Sjögren, dermatomiositis, o esclerosis sistémica, no se ha demostrado una asociación con la acción de hormonas sexuales femeninas. Existe escasa evidencia disponible, sin embargo, el uso de AH en estas mujeres probablemente es seguro, siempre y cuando se descarte la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos. Se ha visto que en mujeres que presentan el fenómeno de Raynaud el estrógeno pudiera tener un efecto vasodilatador (39), y en pacientes con uso prolongado de corticoides el uso de AH combinada podría mejorar el índice de mineralización ósea (40).

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE AH Y ANTIRREUMÁTICOS

Existe escasa evidencia de las interacciones farmacológicas entre el uso de AH y medicamentos de la esfera reumatológica. No se ha encontrado interacción entre el uso de AH y prednisona, AINES, ciclofosfamida, metotrexate, cloroquina, azatiopina o rituximab. En cuanto al micofenolato, se ha visto que disminuye el efecto del etinilestradiol, por lo que se recomienda monitorizar y/o usar método alternativo. También el micofenolato disminuye la

**Tabla II**  
**USO DE ANTICONCEPCIÓN EN PACIENTES CON AR ADAPTADO EN BASE A LAS RECOMENDACIONES DE LA CDC (35)**

Condición	Métodos combinados: Oral, anillo, parche	Métodos de progestina sola:			
		Orales, implantes.	Inyectables (DMPA)	DIU con LNG	DIU con cobre
En tratamiento inmunosupresivo	2	1	2/3	2: Inicio 1: Continuación	2: Inicio 1: Continuación
Sin tratamiento inmunosupresivo	2	1	2	1	1

Categoría 1: Condición en la cual no hay restricción para el uso del método anticonceptivo.

Categoría 2: Condición en donde las ventajas de usar el método generalmente superan las desventajas del uso del método.

Categoría 3: Condición donde los riesgos teóricos o probados superan las ventajas del uso del método.

Categoría 4: Condición que representa un riesgo inaceptable para la salud con el uso del método anticonceptivo.

DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito/ DIU: Dispositivo intrauterino/ LNG: levonogestrel.

efectividad de levonogestrel, por lo que se sugiere monitorizar y/o utilizar mecanismo anticonceptivo de barrera adicional.

## CONCLUSIONES

Con la evidencia actual muchas mujeres con ER, incluido LES, pueden ser consideradas candidatas para el uso de AH como un método seguro para el manejo de metrorragia, dismenorrea y planificación familiar. El beneficio del uso de AH y la prevención del embarazo supera los riesgos asociados al uso de AH combinado en muchas de ellas. Pacientes con LES inactivo o con actividad leve a moderada podrían recibir cualquier tipo de AH mientras se descarte la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos, al igual que familiares de pacientes con ER que requieran AH. Pacientes con AR no presentan contraindicación del uso de AH por no haber cambios demostrados sobre la actividad de la enfermedad, al igual que en otras ER. La escasa interacción farmacológica entre el uso de AH y medicamentos reumatológicos, permite contar con seguridad en el uso de métodos anticonceptivos en este grupo de mujeres. Aún la evidencia del uso de AH en mujeres menores de 18 años con patologías reumatológicas es escasa.

## REFERENCIAS

- Nalbandian G, Kovats S. Estrogen, immunity and autoimmune disease. *Curr Med Chem—Immunol Endocr Metab Agents* 2005;5:85-91.
- Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS, Goodman JR, Siiteri PK. Delayed androgen treatment prolongs survival in murine lupus. *J Clin Invest* 1979;63:902-11.
- Bynoe MS, Grimaldi CM, Diamond B. Estrogen up-regulates Bcl-2 and blocks tolerance induction of naïve B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:2703-8.
- Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:804-8.
- McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38:1260-70.
- Masi AT, Kaslow RA. Sex effects in systemic lupus erythematosus: a clue to pathogenesis. *Arthritis Rheum* 1978;21:480-4.
- Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:137-42.
- Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:1-13.
- Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52:514-21.
- Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Torres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:643-50.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee of prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
- Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2682-8.
- Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttent F, Tron F, Lesavre P, *et al.* Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:618-23.
- Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol* 1991;20:427-33.
- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, *et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8.
- Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, *et al.* A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539-49.
- Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;114:341-53.
- Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1575-82.
- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, *et al.* Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.
- Gordon C, Pitts S. Approach to the adolescent requesting contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:9-15.
- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Eng J Med* 2001;344:1527-35.
- Sarabi ZS, Chang E, Bobba R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M, *et al.* Incidence rates of arterial and venous thrombosis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;53:609-12.
- Romero-Díaz J, García-Sosa I, Sánchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol* 2009;36:68-75.
- HW Li R, Gebbie A, Wong R *et al.* The use of sex hormones in woman with rheumatological disease. *Hong Kong Med J* 2011;17:487-91.
- Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:2531-6.

26. Wahl DG, Guillemain F, de Maistre E, Perret C, Le-compte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus-a meta-analysis. *Lupus* 1997;6:467-73.
  27. Chopra N, Koren S, Greer WL, Fortin PR, Rauch J, Fortin I, *et al.* Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2002;29:1683-8.
  28. Choojitarom K, Veraseritniyom O, Totemchokch-yakarn K, Nantiruj K, Sumethkul V, Janwityanujit S. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2008;27:345-51.
  29. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2009.
  30. Cravioto MC, Jiménez-Santana L, Mayorga J, Seuc A. Side effects unrelated to disease activity and acceptability of highly effective contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, clinical trial. *Contraception* 2014;90:147-53.
  31. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, *et al.* Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum* 1999;42:882-90.
  32. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res* 1995;8:137-45.
  33. McDonald J, Stewart J, Urowitz MB, Gladman DD. Peripheral vascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:56-60.
  34. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Joseph L, Boivin JF, Rajan R, *et al.* Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004;43:1386-9.
  35. Centers of Disease Control and prevention. US. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. *MMWR* 2013;62(RR05);1-46. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6205a1.htm>
  36. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States, Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58:15-25.
  37. Farr S, Folger S, Paulen M, Curtis K. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception* 2010;82:64-71.
  38. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, Van ZD, Breedveld FC, Hazes JM. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:405-8.
  39. Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M. Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:177-86, x-xi.
  40. Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007;26:144-53.
-

## Trabajos Originales

# Evaluación de la calidad de vida en mujeres con vaginismo primario mediante el WHOQOL-BREF

Andrés Moltedo-Perfetti<sup>a</sup>, María José Cittadini<sup>a</sup>, Bernardo Nardi<sup>b</sup>, Emidio Arimatea<sup>2a</sup>, Piero Moltedo-Perfetti.<sup>c</sup>

<sup>1</sup>Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Chile. <sup>2</sup>Centro Adolescenti-Clinica Psichiatrica-Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia. <sup>3</sup>Universidad Santo Tomás, Chile.

<sup>a</sup>Psicólogo/a. <sup>b</sup>Psiquiatra. <sup>c</sup>Ingeniero Comercial.

## RESUMEN

*Antecedentes:* El vaginismo es una disfunción sexual que impide la penetración y que afecta a cerca de un 5% de las mujeres y que les genera malestar tanto a ellas como a sus parejas. *Objetivo:* Conocer la calidad de vida de mujeres con vaginismo primario y comparar con un grupo control. *Método:* Aplicación presencial del WHOQOL-BREF a 50 mujeres con vaginismo primario y a 47 mujeres sin patología, socio-demográficamente similares. *Resultados:* El nivel de calidad de vida en las mujeres con vaginismo fue menor a aquella del grupo de comparación respecto a la calidad general de la vida y la salud, y en tres de los cuatro dominios del WHOQOL-BREF. *Conclusión:* El vaginismo es una condición que afecta la calidad de vida de las mujeres con ese diagnóstico.

**PALABRAS CLAVES:** *Vaginismo, disfunción sexual, calidad de vida, WHOQOL-BREF*

## SUMMARY

*Background:* Vaginismus is a sexual dysfunction that prevents the penetration and affects about 5% of women and makes them feel upset both them and their partners. *Objective:* Determine the quality of life of women with primary vaginismus and compared with a control group. *Method:* Application of the WHOQOL-BREF to 50 women with primary vaginismus and 47 women without pathology and similar demographically status. *Results:* The level of quality of life in women with vaginismus was lower than that of the comparison group regarding the overall quality of life and health, and in three of the four domains of the WHOQOL-BREF. *Conclusion:* Vaginismus is a condition that affects the quality of life of women with this diagnosis.

**KEY WORDS:** *Vaginismus, sexual dysfunction, quality of life, WHOQOL-BREF*

## INTRODUCCIÓN

El vaginismo puede ser definido como una contracción muscular involuntaria del primer tercio de la vagina (tercio externo) que impide la penetración y la realización del coito (1) a pesar del deseo y del grado de excitación de la mujer. Se produce en el

momento que la mujer anticipa que se producirá la penetración, siendo un espasmo condicionado por la fobia a la penetración, generalmente asociada cognitivamente al dolor (2).

La prevalencia oscila entre un 2 y un 4% de las mujeres adultas (3,4), aunque algunos investigadores llegan a referir hasta un 7% de las mismas (5).

Su incidencia en el número de consultas por disfunciones sexuales oscila entre un 5 y 20% (6-10), pero es altamente probable que se encuentre subreportada debido a lo sensible del trastorno y a la vergüenza generalmente asociada a este problema (5,11,12,13).

Los criterios para su diagnóstico por parte del DSM IV-TR (14) son los siguientes: A) Aparición persistente o recurrente de espasmos involuntarios de la musculatura del tercio externo de la vagina, que interfiere el coito. B) La alteración provoca malestar acusado o dificultad en las relaciones interpersonales. C) El trastorno no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno de somatización) y no es debido exclusivamente a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica. De acuerdo a su intensidad se puede clasificar como leve, moderado o severo (15) y acorde a su duración y origen como primario o de toda la vida y secundario o adquirido (14).

Al momento de consultar con especialistas pueden llevar años de actividades sexuales no coitales en pareja, pero generalmente acuden debido a sentimientos de culpa ante la imposibilidad de la penetración o de quedar embarazadas, situaciones que les acarrearán dificultades a nivel de pareja o sociales por no tener descendencia (3,16).

Como se aprecia, para establecer el diagnóstico resulta necesario que las dificultades en el funcionamiento sexual ocurran de manera persistente, causen malestar psicológico en la persona y/o que genere problemas en la pareja (14,17), por lo que se hipotetiza que una mujer con este diagnóstico vería afectada su calidad de vida (CV).

La CV es un concepto polisémico (18), cuyo estudio científico en las Ciencias Sociales en general y en la Psicología en particular, ha tenido un desarrollo exponencial en las últimas décadas (19). Su origen se puede remontar a los Estados Unidos tras la Segunda Guerra Mundial y su uso se expande a mediados de los años sesenta (20), cuando los economistas y científicos sociales comienzan a realizar investigaciones en CV recolectando información y datos objetivos como el nivel socioeconómico, educacional o el tipo de vivienda (21). Sin embargo, dichos indicadores muchas veces resultaban insuficientes para explicar la varianza en la calidad de vida individual (22), por lo que algunos autores hipotetizaron que las variables subjetivas, como la felicidad y la satisfacción, serían aquellas que podrían explicar de mejor forma el fenómeno (23).

En un segundo momento, la medición de la calidad de vida ha tenido un enfoque basado en el déficit, centrándose en los problemas de los individuos y sus factores asociados en el ambiente, definiéndola como la ausencia de problemas, en concordancia con la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1948 que

la define como: "un estado de completo bienestar físico, mental y social, que no sólo comporta la ausencia de enfermedad" (24).

Durante las últimas décadas se ha propuesto un cambio en la noción tradicional del concepto de CV, para el cual el bienestar no es ni puede ser reconocido sólo como la ausencia de dificultades, problemas o patologías (25,26), sino más bien vinculándola al bienestar con el contacto social y las relaciones interpersonales (27), con la participación social, arraigo y contactos comunitarios (28), con la familia y el contacto social (29), con los recursos sociales (30), con las relaciones positivas con los demás (31,32) y con el funcionamiento social (33), entre otros.

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud, define CV como "la percepción individual de su posición en la vida en el contexto de su cultura y sistemas de valores en donde vive y la relación hacia sus metas, expectativas, estándar e intereses" (34). De esta definición se desprenden tres ámbitos de la CV: físico, psicológico y social.

Para la OMS la CV resulta importante al considerar las decisiones que pueden tomar los pacientes respecto de sus tratamientos, así como la evaluación de programas y la focalización de recursos (35). Es por ello que surge la necesidad de contar con instrumentos que permitan comparar distintas poblaciones o distintas patologías, para poder realizar comparaciones epidemiológicas, así como la comprensión de la enfermedad y tipos de tratamiento más eficaces (35).

En los años 90, la OMS diseñó un instrumento que permite evaluar la CV en colaboración con 15 centros de diferentes países para lograr una perspectiva transcultural (36), el WHOQOL-100, el cual, tras una serie de análisis redujo su número de ítems a 26, dando origen al WHOQOL-BREF (37) el cual ya ha sido validado y aplicado en diversos idiomas y países (38-43), como en grupos específicos (44-48), así como en Chile, donde se han reportado sus características psicométricas (49,50) y ha sido utilizado en investigaciones respecto de situaciones específicas (51-54).

Al estudiar las consecuencias del vaginismo en las distintas dimensiones de la CV hay una serie de estudios relacionados, por ejemplo en lo referente a la salud física, estudios encontraron una relación entre mujeres con vaginismo y el dolor (55). En otros, centrados en el bienestar psicológico se encontró que en las mujeres con vaginismo la salud mental era menor que en las mujeres de la población normal, sufriendo en mayor medida de depresión, menor autoestima y dificultades cognitivas (56). De la misma manera, como ya se ha dicho con anterioridad (57), el miedo, la ansiedad, el disgusto y el asco han sido señalados como factores predisponentes y precipitantes importantes en la bibliografía respecto del vaginismo (58-61).

En lo referente al ámbito social, las investigaciones se han centrado principalmente en los efectos del vaginismo en la relación de pareja, mientras que en una serie de investigaciones se ha señalado que las mujeres con vaginismo presentaban una menor calidad de la relación de pareja (4,8,62,63), en tanto que en otros se señala que las mujeres con vaginismo no presentaban diferencias significativas con las demás mujeres respecto de su nivel de satisfacción con su relación de pareja (64,65).

Sin embargo, la mayoría de los estudios respecto del vaginismo se centran en dimensiones aisladas o particulares de la CV de las mujeres con vaginismo, faltando estudios que traten acerca de la globalidad del impacto en la CV de dichas mujeres, tal como lo define la OMS y se evalúa a través del WHOQOL, con la sola excepción de un estudio realizado en Países Bajos (66).

Es por lo anterior que el objetivo del estudio fue ver cómo se afectaba la CV de un grupo de mujeres adultas chilenas que asisten a terapia psicológica, diagnosticadas con vaginismo primario, sin antecedentes de alteraciones físicas o ginecológicas y con una historia de vida sin traumas ni abusos sexuales, en comparación con un grupo similar de mujeres sin patología, utilizando el WHOQOL-BREF.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se seleccionó a 50 mujeres que asistieron a consulta psicológica-sexológica por motivo de vaginismo primario, y como grupo control a 47 mujeres elegidas de manera pareada al grupo estudio en las variables edad, estudios, estado civil y nivel socioeconómico. Todas ellas mujeres mayores de edad y que participaron de manera voluntaria.

El cuestionario contenía preguntas socio-demográficas y la versión chilena del WHOQOL-BREF. El instrumento está compuesto por 26 preguntas, de las cuales una de ellas apunta a saber sobre la CV general, otra sobre satisfacción con la salud y

las 24 restantes se agrupan en 4 dominios de la CV (salud física, 7 preguntas; salud psicológica, 6 preguntas; relaciones sociales, 3 preguntas; y ambiente, 8 preguntas). Las escalas de respuesta son de tipo Likert con 5 opciones, donde las encuestadas debían responder a cada pregunta en categorías entre 1 y 5 puntos y los puntajes obtenidos en los distintos dominios fueron posteriormente convertidos acorde con una tabla de corrección producto de la desigualdad en el número de ítems, ya sea en un rango de 0 a 100 o de 4 a 20 (67). En este caso, se ha optado por la primera opción. Se considera que a mayor puntuación obtenida, mayor CV y bajas puntuaciones corresponden a una CV baja.

Este instrumento ha sido validado y adaptado semánticamente en Chile con una consistencia interna de 0,89 (49) y 0,88 (50) para la escala total y un rango de 0,63 y 0,76 (49) y 0,7 a 0,79 (50) para cada una de las dimensiones.

Al grupo control, además de la aplicación del cuestionario, se le realizó una entrevista clínica por parte de un psicoterapeuta acreditado, con más de 15 años de experiencia clínica, para descartar la presencia de alguna psicopatología.

*Análisis de los datos:* La comparación entre el grupo con vaginismo primario y el grupo control en lo relacionado con las variables socio-demográficas fue realizada mediante la prueba de *ji cuadrado*. En lo referente de las puntuaciones del WHOQOL se utilizó la T de Student. Se utilizó el programa SPSS versión 19.

## RESULTADOS

*Características socio-demográficas de los participantes.* Las variables sociodemográficas descritas en la Tabla I no mostraron diferencias significativas entre el grupo de las participantes con vaginismo y el grupo control, en términos de edad, escolaridad y estatus marital. La mayoría tenía un alto nivel de educación y una relación estable.

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS DE LOS PARTICIPANTES**

Variable	Vaginismo (n = 50)	Control (n = 47)	Valor p * $\chi^2$
Edad $\pm$ DE	27,65 $\pm$ 8,16	27,80 $\pm$ 9,18	*0,50
18-25 años	34 (68%)	32 (68,09%)	-
26-35 años	15 (30%)	14 (29,78%)	-
$\geq$ 36 años	1 (2%)	1 (2,13%)	-
Casada/conviviendo	27	33	*0,79
Años de estudio	13,60 $\pm$ 3,71	13,45 $\pm$ 3,28	*0,71

La calidad de vida de acuerdo con el WHOQOL-BREF. En este estudio se encontró una consistencia interna de 0,86 para la escala total y un rango de 0,65 y 0,77 entre cada una de las dimensiones. En la Tabla II se muestran las puntuaciones medias de las encuestadas en el WHOQOL-BREF. Se puede apreciar que, de acuerdo a los resultados de este instrumento, existen diferencias en los niveles de CV entre ambos grupos, donde las mujeres con vaginismo presentan un menor nivel de CV en los dominios "calidad general de la vida y la salud", "salud física", "relaciones sociales" y "ambiente", mientras que en "salud psicológica" no se apreciaron diferencias significativas.

**Tabla II**  
**LA CALIDAD DE VIDA DE ACUERDO CON EL WHOQOL-BREF**

WHOQOL-BREF Dominio*	Vaginismo	Control	Valor P
	M ± DE	M ± DE	
Calidad general de la vida y la salud	7,4 ± 1,2	8,1 ± 0,9	<0,01
Salud física	63,3 ± 4,6	76,2 ± 5,2	<0,01
Salud psicológica	61,8 ± 5,7	64,1 ± 4,2	NS
Relaciones sociales	54,9 ± 4,8	70,1 ± 5,5	<0,01
Ambiente	68,3 ± 4,3	75,2 ± 3,8	<0,01

\*El rango de puntuación de la calidad de vida general es 2-10.

Las puntuaciones de cada dominio van de 0-100.

NS: no significativo.

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación muestran que el vaginismo tiene consecuencias negativas para la CV de las mujeres que lo presentan. Estos efectos negativos se extienden más allá de las relaciones sociales o de pareja, ya que se aprecian valores menores en tres de los cuatro ámbitos de la WHOQOL-BREF, así como en la pregunta referente a la "calidad general de la vida y la salud".

Desde un punto de vista clínico, junto con la imposibilidad de quedar embarazada (recibiendo presiones sociales al respecto, especialmente en aquellas mujeres casadas), uno de los principales motivos de consulta de las mujeres con este diagnóstico apunta a las "relaciones sociales", presentando insatisfacción con su vida sexual, tanto por parte de sí mismas o producto de la presión de su pareja por tener relaciones coitales, lo que se tra-

duce en dificultades de tipo relacional. Tal como se señalaba, si bien existe en la bibliografía evidencia contradictoria respecto del impacto del vaginismo en la CV, los resultados de esta investigación apuntan a señalar que, efectivamente, tal como lo señalan algunos (4,8,62,63) las mujeres con vaginismo presentan diferencias significativas en el nivel de satisfacción de su relación de pareja (menor CV), impacto que será mayor o menor al interior de cada pareja específica, dependiendo de factores idiosincráticos.

En lo referente a la "salud física", tal como se ha expresado en investigaciones anteriores (57), el temor al dolor y a la dependencia es un aspecto esencial en este trastorno (10,13), al punto de que el vaginismo puede ser considerado como una suerte de fobia o un miedo real, producto ya sea de un condicionamiento o de una experiencia anticipada ante la penetración (3,8,57).

Como se ha mencionado anteriormente, si bien es común que muchas mujeres con vaginismo presenten sentimientos negativos hacia sí mismas o se sientan en deuda con sus parejas y familias (desde un punto de vista sexual o reproductivo), el impacto en los indicadores de salud psicológica no es significativo. Una explicación de aquello radica en la posible negación o evitación de la disfunción sexual debido al temor fóbico al dolor o al miedo a perder el control (57). Sin embargo, también es posible que las mujeres con vaginismo, por factores relacionados con su educación no le den la importancia a las relaciones sexuales que sí les dan otras mujeres.

A pesar de los resultados antes señalados, hay que mencionar que esta menor CV reflejada en las puntuaciones en el WHOQOL podría no ser producto del impacto del vaginismo en sí, sino producto de cualquier patología sexual, por lo que habría que realizar estudios comparativos con mujeres con otras disfunciones sexuales para referir el real impacto del vaginismo en la CV.

Además, se seleccionaron encuestadas con vaginismo primario sin trauma, no incluyendo secundario o con traumas. Aquellas mujeres con vaginismo secundario pueden tener patrones psicológicos distintos a las mujeres de este estudio, ya que por una parte pueden recibir una menor presión social para tener hijos (ya que algunas pueden haber sido madres), pero a la vez pueden tener parejas que no las comprendan por la aparición de este trastorno y, por tanto, recibir menos apoyo o comprensión de sus parejas, ya que la ausencia de relaciones sexuales con penetración no forman parte de la constitución inicial de la pareja, como sí lo es en el caso de las parejas de este estudio.

En ese mismo sentido, se trata de mujeres que asistieron a consulta privada, por lo que pueden tener más recursos (económicos, intelectuales o autorreferenciales), mayor presión o la noción de que

hay algo que deben de cambiar en sus vidas (o que pueden estar y sentirse de una manera distinta).

## CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio deben ser utilizados e interpretados con precaución, ya que si bien son concordantes con los obtenidos en otras investigaciones (66), el impacto específico del vaginismo en la CV no está claro y puede variar si se utilizan otros instrumentos de medición de la CV.

## REFERENCIAS

- Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, *et al.* Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: Definitions and classifications. *J Urol* 2000;163:888-93.
- Basson R. Human sex-response cycles. *J Sex Marital Ther* 2001;27:33-43.
- Masters W, Johnson V, Kolodny R. *La Sexualidad Humana*. Grijalbo. 7a edición, 1987.
- Hurtado F, Teodoro E, Royo A, Muñoz Y. Estudio sobre disfunciones sexuales femeninas: Incidencia por sexos y análisis de variables biopsicosociales predictoras. *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace* 1996;37:24-33.
- Pacik P. Vaginismus: Review of current concepts and treatment using botox injections, bupivacaine injections, and progresive dilation with the patient under anesthesia. *Aesthetic Plast Surg* 2001;35:1160-4.
- Mears E. Sexual problems clinics. An assessment of the work of 26 doctors trained by the Institute of psychosexual Medicine. London. Public Health London 1978;92:218-23.
- Bancroft J. *Human sexuality and its problems*. Churchill Livingstone. Nueva York, 1983.
- Heisler J. *Sexual therapy in the national marriage guidance council*. Marriage Guidance Council, Rugby, 1983.
- Spector I, Carey M. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. *Arch Sex Behav* 1990;19:389-96.
- Lahaie M, Boyer S, Amsel R, Khalife S, Binik Y. Vaginismus: a review of the literature on classification/diagnosis etiology, and treatment. *Woman's Health* 2010;6:705-19.
- Oniz A, Keskinoglu P, Bezircioglu I. The prevalence and causes of sexual problems among premenopausal Turkish women. *J Sex Med* 2007;4:1575-81.
- Nusbaum M, Gamble G, Skinner B, Heiman J. The high prevalence of sexual concerns among women seeking routine gynecological care. *J Fam Pract* 2000;49:229-32.
- Reissing E, Binik Y, Khalife S. Does vaginismus exist? A critical review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:261-74.
- American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR)*. Madrid: Masson; 2002.
- Astolfi E. *Disfunciones sexuales femeninas: ¿Qué es el vaginismo?*; Aprender Salud; HIBA; 2007.
- Kuile M, Lankveld J, Groot E, Melles R, Neffs J, Zandbergen M. Cognitive-behavioural therapy for women with lifelong vaginismus: Process and prognostic factors. *Behav Res Ther* 2006;45:359-73.
- Pacik P. Vaginismus: Review of current concepts and treatment using botox injections, bupivacaine injections, and progresive dilation with the patient under anesthesia. *Aesthetic Plast Surg* 2001;35:1160-4.
- Borthwick-Duffy S. Quality of life and quality of care in mental retardation. En: L. Rowitz (Ed). *Mental retardation in the year 2000*. Berlin: Springer Verlag, 1992. pp 52-66.
- Bilbao M. *Creencias Sociales y Bienestar: Valores, creencias básicas, impacto de los hechos vitales y crecimiento psicológico*. Tesis Doctoral, Universidad del País Vasco, 2008.
- Gómez-Vela M, Verdugo, M. El cuestionario de evaluación de la calidad de vida de alumnos de educación secundaria obligatoria: Descripción, validación inicial y resultados obtenidos tras su aplicación en una muestra de adolescentes con discapacidad y sin ella. *Sigloceero. Revista Española sobre Discapacidad Intelectual*. 2004;35(4)5-17.
- Urzúa A, Caqueo-Urizar A. Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto. *Terapia Psicológica* 2012; 30(1):61-71.
- Borgan G. The concept of quality of life. *Social and Practice* 2005;31:561-80.
- Haas B. Clarification and integration of similar quality of life concepts. *J Nursing Scholarships* 1999;31:215-20.
- Organización Mundial de la Salud. *Constitución de la Organización Mundial de la Salud (Documento en línea)*. Disponible en: [www.who.int/gb/bd/PDF/bd46/s-bd46\\_p2.pdf](http://www.who.int/gb/bd/PDF/bd46/s-bd46_p2.pdf). Acceso el 16 de Julio de 2014.
- Bilbao M, Techio E, Páez D. Bienestar subjetivo, cultura y valores personales: Estado de la cuestión y síntesis metaanalítica de estudios. *Revista de Psicología – Edición Especial en Psicología Cultural y Transcultural* 2007;25(2):233-76.
- Blanco A, Díaz D. El bienestar social: su concepto y medición. *Psicothema* 2005;17(4):582-9.
- Erikson R. Descripción de la desigualdad: el enfoque sueco de la investigación sobre el bienestar. En M. Nussbaum y A. Sen (Comps.): *La calidad de vida (101-120)*. México: F.C.E, 1996.
- Allardt E. Tener, amar, ser: Una alternativa al modelo sueco de investigación sobre el bienestar. En: M. Nussbaum, y A. Sen (Comps.): *La calidad de vida*. pp 126-134. México: F.C.E, 1996.
- Diener E. Assessing subjective well-being: Progress and opportunities. *Social Indicators Research* 1994;31:103-57.
- Veenhoven R. The four qualities of life. *Ordering*



- concepts and measures of the good life. *J Happiness Studies* 2000;1:1-39.
31. Ryff C, Keyes C. The structure of psychological well-being revisited. *J Personality and Social Psychology* 1995; 69 (4):719-27.
  32. Keyes C, Ryff C, Shmotkin D. Optimizing well-being: the empirical encounter of two traditions. *J Personality and Social Psychology* 2002;82:1007-22.
  33. Smith K, Avis N, Assmann S. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis. *Quality of Life Research* 1999;8:447-59.
  34. WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995;41:1403-9.
  35. WHOQOL Group. Development of the WHOQOL, Rational and current status. *Int J Ment Health* 1994;23(3):24-56.
  36. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Application of the portuguese version of the instrument for the assessment of the quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100). *Rev Saúde Pública* 1999;33(2):198-205.
  37. WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-Bref Quality of Life Assessment. *Psychol Med* 1998;28:551-88.
  38. Skevington S, Loffy M, O'Connell K. The World Health Organization's WHOQOL-Bref quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL Group. *Qual Life Res* 2004;13:299-310.
  39. Saxena S, Carlson D, Billington R, Orley J. The WHO quality of life assessment instrument (WHOQOL-Bref): The importance of its items for cross-cultural research. *Qual Life Res* 2001;10:711-21.
  40. Noerholm V, Groenvold M, Watt T, Bjorner J, Rasmussen N, Borch P. Quality of life in the Danish general population-normative data and validity of WHOQOL-Bref using Rasch and item response theory models. *Qual Life Res* 2004;13:531-40.
  41. Moreno A, Faerstein E, Werneck G, Lopes C, Chor D. Propriedades psicométricas do instrumento abreviado de avaliação de qualidade de vida da organização mundial da saúde no estudo pró-saúde. *Cad Saúde Pública* 2006;22(12):2585-97.
  42. Min S, Kim K, Lee C, Jung Y, Suh S, Kim D. Development of the Korean versions of WHO Quality of Life scale and WHOQOL-Bref. *Qual Life Res* 2002;11:593-600
  43. Fleck M, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira I, Santos L, *et al.* Aplicação da versão em Português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-Bref". *Rev Saúde Pública* 2000;34(2):178-83.
  44. Trompenaars F, Masthoff E, Van Heck G, Hodiament P, De Vries J. Content validity, construct validity, and reliability of the WHOQOL-Bref in a population of Dutch adult psychiatric outpatients. *Qual Life Res* 2005;14:151-60.
  45. Fang C, Hsiung P, Yu C, Chen M, Wan J. Validation of the World Health Organization quality of life instrument in patients with HIV infection. *Qual Life Res* 2002;11:753-62.
  46. Yao G, Wu Ch. Factorial Invariance of the WHOQOL-Bref among disease groups. *Qual Life Res* 2005;14:1881-8.
  47. Izutsu T, Tsutsumi A, Islam A, Matsuo Y, Sayuri H, Kurita H, *et al.* Validity and reliability of the Bangla version of WHOQOL-Bref on a adolescent population in Bangladesh. *Qual Life Res* 2005;14:1783-9.
  48. Jang Y, Hsieh C, Wang Y, Wu Y. A Validity study of the WHOQOL-Bref Assessment in persons with traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabilitation* 2004;85:1890-5.
  49. Urzúa A, Caqueo-Urizar A. Estructura Factorial y valores de referencia del WHOQOL-BREF en población adulta chilena. *Rev Med Chile* 2013;141:1547-54.
  50. Espinoza I, Osorio P, Torrejón M, Lucas-Carrasco R, Bunout D. Validación del cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF) en adultos mayores chilenos. *Rev Med Chile* 2011;139:579-86.
  51. Urzúa A. Calidad de Vida y Factores Biopsicosociales en Patologías Médicas Crónicas. *Ter Psicol* 2008;26(2):207-14.
  52. Urzúa A, Jarne A. Calidad de vida y estilos de afrontamiento en personas con patologías crónicas. *Rev Interam Psicol* 2008;42(1):151-60.
  53. Torres M, Quezada M, Rioseco R, Ducci ME. Calidad de vida de adultos mayores pobres de viviendas básicas: Estudio comparativo mediante uso de WHOQOL-Bref. *Rev Med Chile* 2008;136:325-33.
  54. Aguirre F. Validación del cuestionario de Calidad de Vida (WHOQOL-BREF) en personas con diagnósticos de esquizofrenia y trastornos afines en Chile. Disponible en: [www.saludpublica.fcm.unc.edu.ar/sites/default/files/Validacion%20del%20cuestionario%20en%20calidad%20de%20vida%20-%20WHOQOL-BREF.ppt](http://www.saludpublica.fcm.unc.edu.ar/sites/default/files/Validacion%20del%20cuestionario%20en%20calidad%20de%20vida%20-%20WHOQOL-BREF.ppt). Acceso el 16 de julio de 2014.
  55. De Kruiff M, terKuile M, Weijnenborg P, van Lankveld J. Vaginismus and dyspareunia: is there a difference in clinical presentation? *J Psychosomatic Obstet Gynaecol* 2000;21:149-55.
  56. Sánchez C, Carreño J, Corres N, Taracena B. Perfiles e indicadores psicológicos relacionados con la dispareunia y el vaginismo: Estudio cualitativo. Segunda parte. *Salud Mental* 2010;33(5):437-49.
  57. Moltedo A, Nardi B, Arimatea E. Coherencia sistémica e identitaria en mujeres con vaginismo primario. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2014;79(1):56-63.
  58. TerKuile M, van Lankveld J, Vlieland C, Willekes C, Weijnenborg P. Vulvar vestibulitis syndrome: An important factor in the evaluation of lifelong vaginismus? *J Psychosomatic Obstet Gynaecol* 2005;26:245-9.
  59. Binik Y. The DSM diagnostic criteria for vaginismus. *Arch Sex Behav* 2010;39:278-91.

- 
60. Labrador F. Tratamiento psicológico de las disfunciones sexuales. En: Echeburúa, E. (Ed.) Parejas en conflicto: Estrategias psicológicas de intervención. San Sebastián: Universidad del País Vasco, 1987.
  61. Bach A, Wincze J, Barlow D. Sexual Dysfunction. En: Barlow, D. (Ed.) Clinical handbook of psychological disorders. New York: The Guilford Press, 2001.
  62. Bodenmann G, Ledermann T, Blattner D, Galluzzo C. Association among everyday stress, critical life events and sexual problems. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:494-501.
  63. Masters W, Johnson V. El Vínculo del Placer. Grijalbo, 14ª edición, 1994.
  64. Van Lankveld J, Brewaeys A, TerKuile M, Weijnenborg P. Difficulties in the differential diagnosis of vaginismus, dyspareunia and mixed sexual pain disorder. *J Psychosomatic Obstet Gynaecol* 1995;16:201-9.
  65. Reissing E, Binik Y, Khalifé S, Cohen D, Amsel R. Etiological correlates of vaginismus: Sexual and physical abuse, sexual knowledge, sexual self-schema and relationship adjustment. *J Sex Marital Ther* 2003;29:47-59.
  66. Rosier A, Drossaert C, de Vries J, Vrij-Hoogendoorn L. De relatie tussen kwaliteit van leven en vaginisme. *TvS* 2013; 37-1, 1-9.
  67. World Health Organization. WHOQOL-Bref: Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Field Trial Version 1996. Programme on mental health. Geneva. Disponible en: [http://www.who.int/mental\\_health/media/en/76.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf). Acceso el 16 de Julio de 2014.
-

## Trabajos Originales

# Hormonas esteroideas foliculares y su relación con los resultados globales del ciclo de estimulación ovárica

Nayara López C.<sup>1</sup>, Onica Armijo S.<sup>1</sup>, Carolina González V.<sup>1a</sup>, Rubén Gómez R.<sup>2</sup>, Mariana Díaz-Almirón.<sup>b</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, <sup>2</sup> Servicio de Análisis Clínicos, <sup>b</sup> Departamento de Bioestadística. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. España.

<sup>a</sup> Bióloga. <sup>b</sup> Matemática.

## RESUMEN

**Objetivo:** Relacionar los niveles de hormonas esteroideas foliculares con el ciclo de estimulación ovárica y sus resultados globales. **Métodos:** Se incluyeron pacientes  $\leq 38$  años, con esterilidad de causa masculina, tubárica o desconocida, que recibieron un protocolo largo con agonistas de GnRH y rFSH. Se recogieron las muestras de la primera y segunda aspiración folicular de cada ovario y se realizó un quimioinmunoanálisis de estradiol, progesterona, testosterona y DHEAS. **Resultados:** Se obtuvieron cifras menores de DHEAS folicular en las pacientes con más días de frenado con agonistas de GnRH ( $p=0,0003$ ). Cuantos más días de rFSH administrados, mayores fueron los niveles de testosterona y DHEAS folicular ( $p=0,03$ ;  $p=0,03$ ). En los resultados globales del ciclo, se obtuvo una correlación negativa entre las cifras de testosterona folicular y el número de complejos puncionados ( $r= -0,360$ ;  $p=0,002$ ) y entre la testosterona folicular y el número de embriones de calidad D ( $r= -0,233$ ;  $p=0,047$ ). El número de ovocitos maduros fue menor en pacientes con mayores niveles de testosterona folicular ( $p=0,008$ ). La progesterona folicular fue superior en ovocitos de buena calidad frente a los de calidad no destacable ( $p=0,006$ ) y muy mala calidad ( $p=0,04$ ). **Conclusiones:** Las cifras altas de testosterona folicular se correlacionaron con menor número de complejos puncionados, ovocitos maduros y embriones de calidad D. La buena calidad ovocitaria se asoció a niveles de progesterona folicular superiores.

**PALABRAS CLAVE:** *Estradiol, progesterona, andrógenos, líquido folicular*

## SUMMARY

**Objective:** To relate the levels of follicular steroid hormones with the ovarian stimulation cycle and its overall results. **Method:** It was included patients  $\leq 38$  years old with sterility of male, tubaric or unknown origin who underwent a long protocol with GnRH agonists and rFSH. Samples were obtained from the first and second follicular aspiration of each ovary. A chemiluminescent immunoassay of estradiol, progesterone, testosterone and DHEAS was performed. **Results:** Figures of follicular DHEAS decreased as the days of treatment with GnRH agonists increased ( $p=0.0003$ ) and levels of follicular testosterone and DHEAS increased along with the days of treatment with rFSH ( $p=0.03$ ,  $p=0.03$ ). In regard to the outcomes of the overall cycle it was found a negative correlation between follicular testosterone levels and the number of punctured complexes ( $r= -0.360$ ;  $p=0.002$ ) and between follicular testosterone and the number of D quality embryos ( $r= -0.233$ ;  $p=0.047$ ). The number of mature oocytes was lower in patients with higher levels of follicular testosterone ( $p=0.008$ ). Follicular progesterone was higher in good quality oocytes as compared to those of no remarkable quality ( $p=0.006$ ) and very poor quality ( $p=0.04$ ). **Conclusions:** High levels of follicular testosterone were correlated with a fewer number of punctured complexes, mature oocytes and D quality embryos. Good oocyte quality was associated with higher follicular progesterone levels.

**KEY WORDS:** *Estradiol, progesterone, androgens, follicular fluid*

## INTRODUCCIÓN

El resultado de cada ciclo de estimulación ovárica supone un reto en reproducción asistida, tanto para los profesionales dedicados a ello como para las parejas implicadas, no siendo predecible con facilidad.

Se han publicado varios estudios analizando los niveles de hormonas esteroideas foliculares y siguiendo al ovocito inmerso en ese líquido tras su fertilización mediante microinyección espermática (ICSI), pero poco se ha analizado sobre el resultado global del ciclo de estimulación de cada paciente (1-4). Un estudio ideal requeriría múltiples punciones vaginales individuales de cada uno de los folículos de la paciente para poder conocer fielmente el resultado específico al que se asocia cada folículo puncionado. Sin embargo, ello supondría un incremento de los riesgos asociados a la punción limitando de esta manera su aplicación en la práctica clínica (1). No se ha esclarecido por el momento si las diferencias en la composición hormonal folicular son una variable interpersonal o una variable entre los distintos folículos de la paciente (2).

El objetivo del estudio es valorar diversos parámetros del ciclo de estimulación ovárica y sus resultados globales y relacionarlos con los niveles hormonales foliculares de cada paciente.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron consecutivamente, desde febrero de 2011 a febrero de 2013 en el Hospital La Paz (Madrid), las pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:  $\leq 38$  años, índice de masa corporal  $< 30$  y esterilidad de causa masculina, tubárica o de origen desconocido. Las etiologías ováricas de cualquier índole fueron excluidas.

Se empleó un protocolo largo con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y hormona folículo-estimulante recombinante (rFSH) de forma exclusiva. El crecimiento folicular se monitorizó por ecografía transvaginal. Con el hallazgo de  $\geq 2$  folículos  $> 18$  mm de diámetro y niveles de estradiol séricos consistentes, se administró gonadotropina coriónica humana (250 mcg, hCG, Ovitrelle; Merck-Serono S.A., Ginebra, Suiza); 36 horas después, se realizó la aspiración folicular eco-guiada de los complejos ovocito-corona-cumulus y del líquido folicular.

Para la punción folicular se utilizó una aguja fijada al transductor ecográfico por una guía, una bomba de vacío de regulación continua (modelo Labotect Aspirator 4014, Gottingen, Alemania) y un bloque térmico a  $37^{\circ}\text{C}$ .

El primer y segundo folículo de cada ovario se aspiró individualmente. Los líquidos foliculares hemáticos fueron excluidos. La muestra fue centrifugada y trasladada a un tubo Falcon de 5 ml y ubicada a  $-70^{\circ}\text{C}$  para posterior análisis.

El volumen de líquido aspirado fue correlacionado con el tamaño folicular como describió Wittmaack y cols (5).

Para la medida y cuantificación hormonal se empleó el inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes. El estradiol (ng/ml), la progesterona ( $\mu\text{g/ml}$ ) y la testosterona (ng/dl) se midieron en un equipo Architect i2000 (Abbott Laboratories Philippines, Mandaluyong City), y la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) (mg/dl) en un equipo IMMULITE<sup>®</sup>2000 immunoassay system (SIEMENS, Erlangen, Germany). El coeficiente de variación intraensayo fue  $< 15\%$ . Se realizó una dilución al 1:1000 para el estradiol y la progesterona. La medición de testosterona y DHEAS no precisó dilución por su similitud con niveles séricos.

El método de fecundación elegido fue ICSI, llevada a cabo con ovocitos maduros (metafase II) valorados inmediatamente después de su recuperación y seleccionados por la presencia del primer corpúsculo polar. Los resultados de la fecundación se evaluaron 19-21 horas tras la ICSI y la fecundación se consideró normal por la presencia de dos pronúcleos y dos corpúsculos polares.

Los niveles de hormonas esteroideas foliculares se han relacionado con los días de administración de GnRH y rFSH, con las dosis de rFSH y con las cifras de estradiol el día de la administración de HCG.

Dentro de los resultados globales del ciclo, se evaluaron la calidad ovocitaria, el número de complejos puncionados, de ovocitos recuperados, maduros y degenerados y el número de embriones totales y de las distintas calidades embrionarias.

La calidad ovocitaria global se clasificó en cuatro grupos: no destacable, buena, mala y muy mala. Fue clasificada como buena ante la existencia de un citoplasma claro y homogéneo, granulosa moderada e inexistencia de inclusiones. Se descendió en la clasificación a no destacable y mala calidad ovocitaria a medida que se perdieron dichas calidades, clasificando como muy mala calidad ovocitaria al ovocito que presentó acumulaciones de retículo liso endoplasmático, granulosa severa centralizada y vacuolización excesiva. Se clasificó la calidad ovocitaria de la forma habitual en la que suele hacerlo el biólogo en la práctica clínica; como clasificación global de los ovocitos obtenidos en el ciclo.

La calidad embrionaria se estableció según la clasificación de la Asociación Española para el Estudio de la Biología Reproductiva dividiendo los embriones en 4 calidades: A, B, C, D asignadas en Día+3 en función del número de células (6).

La correlación entre variables cuantitativas continuas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se estimaron y compararon las medias de los niveles hormonales por punción con un modelo de ecuación de estimación generalizada, con matriz de trabajo intercambiable. Así, se ajustaron los datos de medidas repetidas. La significación

estadística se estableció para valores de  $p < 0,05$ . Los datos fueron procesados mediante el programa SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

El estudio recibió la aprobación del comité ético y las pacientes candidatas firmaron un consentimiento informado específico del estudio.

## RESULTADOS

Fueron seleccionadas 34 pacientes excluyéndose 3 por necesidad de terapia adicional en el ciclo de estimulación ovárica. Las muestras hemáticas fueron también excluidas, por lo que finalmente se incluyeron 73 muestras foliculares procedentes de 31 pacientes.

La edad media de las pacientes fue de  $33,1 \pm 3,3$  años, los niveles de FSH sérica basales fueron de  $6,6 \pm 1,8$  UI/L, con un recuento de folículos antrales medio de  $12,2 \pm 4,6$  folículos y una cifra media de hormona antimülleriana sérica de  $2,8 \pm 1,1$  ng/ml.

Se administró agonistas de GnRH durante una media de  $21,23 \pm 5,78$  días. La estimulación con rFSH se realizó durante una media de  $9,90 \pm 1,77$  días y empleando dosis media de  $1633,26 \pm 455,39$  UI. El número medio de folículos  $>17$  mm fue de

$8,55 \pm 3,94$  con un diámetro medio de  $19,05 \pm 1,03$  mm y un volumen medio de  $5,02 \pm 1,03$  cc.

De las 73 muestras foliculares, 59 contenían un ovocito maduro (81%: 59/73) y 38 de ellos experimentaron una fecundación normal (64,4%: 38/59). Se obtuvo un total de 31 embriones evolutivos en día +3.

En relación a los resultados finales del ciclo por paciente, el número medio de complejos puncionados fue de  $9,03 \pm 4,10$ , con  $8,90 \pm 4,18$  ovocitos totales. De ellos,  $7,81 \pm 3,66$  fueron ovocitos maduros, y fecundaron normalmente  $5,29 \pm 3,43$  obteniéndose  $4,39 \pm 2,90$  embriones totales por paciente. Los ovocitos degenerados fueron de  $0,26 \pm 0,51$ .

En cuanto a la calidad embrionaria media global, se obtuvo, embriones de calidad A:  $1,13 \pm 1,12$ ; embriones de calidad B:  $0,94 \pm 1,18$ ; embriones calidad C:  $0,90 \pm 1,01$  y embriones de calidad D:  $1,39 \pm 1,40$ . *Relación entre los niveles hormonales foliculares y las características del ciclo de estimulación* (Tabla I): En los datos de la muestra se apreciaron cifras menores de DHEAS folicular en las pacientes con más días de frenado con agonistas de GnRH ( $p=0,0003$ ). Cuantos más días de rFSH administrados, mayores fueron los niveles de testosterona y DHEAS folicular ( $p=0,03$ ;  $p=0,03$ ).

**Tabla I**  
**RELACION ENTRE NIVELES HORMONALES FOLICULARES Y CARACTERÍSTICAS DEL CICLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA**

Análisis de estimadores del parámetro ecuación de estimación generalizada				
Parámetro	Estimador	IC 95%		Valor p
<b>Días de GnRH</b>				
Estradiol	2278,90	-6105,18	10662,99	0,59
Progesterona	308,59	-472,53	1089,72	0,43
Testosterona	0,002	-0,091	0,095	0,96
DHEAS	-4,45	-6,84	-2,05	0,0003
<b>Dosis de rFSH</b>				
Estradiol	33,86	-106,02	173,74	0,63
Progesterona	-4,03	-15,42	7,35	0,48
Testosterona	0,0006	-0,0002	0,001	0,15
DHEAS	0,003	-0,02	0,03	0,83
<b>Días de rFSH</b>				
Estradiol	-22371,8	-52403,3	7659,61	0,14
Progesterona	-334,95	-2600,64	1930,72	0,77
Testosterona	0,37	0,01	0,52	0,03
DHEAS	9,35	0,85	17,84	0,03
<b>Pico de estradiol el día de HCG</b>				
Estradiol	6,18	-80,01	92,38	0,88
Progesterona	2,25	-3,31	7,82	0,42
Testosterona	-0,0007	-0,001	-0,0001	0,02
DHEAS	-0,03	-0,05	-0,009	0,004

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas. DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato. rFSH: hormona foliculoestimulante recombinante. HCG: gonadotropina coriónica humana

En relación al pico de estradiol, el día de la administración de HCG, se dio una asociación negativa con las cifras de testosterona y DHEAS folicular ( $p=0,02$ ;  $p=0,004$ ).

*Relación entre los niveles hormonales en líquido folicular y los resultados globales del ciclo* (Tabla II): Al evaluar los niveles hormonales foliculares y relacionarlos con el resultado global del ciclo, se obtuvo una correlación negativa estadísticamente significativa entre las cifras de testosterona y el número de complejos puncionados, y una correlación positiva entre el ratio estradiol/testosterona y dicho número de complejos ( $r=-0,360$ ;  $p=0,002$  y  $r=0,332$ ;  $p=0,004$ , respectivamente) (Figura 1 A, B). Se estableció una correlación negativa, estadísticamente significativa entre la testosterona y el número de embriones de calidad D, siendo la correlación con el ratio estradiol/testosterona positiva en relación a dicho número de embriones de calidad D ( $r=-0,233$ ;  $p=0,047$  y  $r=0,264$ ;  $p=0,024$  respectivamente) (Figura 1 C, D).

*Relación entre los valores hormonales en líquido folicular y la variable cantidad de ovocitos maduros* (Tabla III): La asociación entre la cantidad de

ovocitos maduros y los niveles hormonales de testosterona ( $p=0,008$ ) y el ratio estradiol/testosterona ( $p=0,03$ ) fue estadísticamente significativa. En el caso de la testosterona, se estableció como un estimador de carácter negativo, por lo que cuanto mayor fue el número de ovocitos maduros por paciente, menores fueron sus cifras de testosterona folicular. En cuanto al ratio estradiol/testosterona, fue un estimador de carácter positivo siendo mayor el ratio cuanto mayor fue la cantidad de ovocitos maduros.

*Relación entre los niveles hormonales en líquido folicular y la calidad ovocitaria global del ciclo* (Tabla IV): Al comparar los niveles hormonales foliculares por paciente con las calidades ovocitarias globales, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de progesterona entre calidad ovocitaria no destacable y buena calidad ovocitaria ( $p=0,006$ ) y entre buena y muy mala calidad ovocitaria ( $p=0,04$ ). En el ratio estradiol/progesterona hubo diferencias estadísticamente significativas entre buena y mala calidad ovocitaria ( $p=0,006$ ).

**Tabla II**  
**NIVELES HORMONALES EN LÍQUIDO FOLICULAR Y RESULTADOS GLOBALES DEL CICLO**

		Estradiol	Progesterona	Testosterona	DHEAS	rE/P	rE/T
Número de complejos puncionados	r	-0,007	0,151	-0,360	-0,003	0,189	0,332
	valor p	0,955	0,201	0,002*	0,979	0,109	0,004*
Número de ovocitos fecundados	r	-0,084	-0,019	-0,185	0,037	0,084	0,136
	valor p	0,482	0,871	0,117	0,755	0,481	0,250
Número de ovocitos degenerados	r	-0,073	0,036	0,154	-0,229	-0,207	-0,141
	valor p	0,537	0,764	0,194	0,052	0,079	0,236
Número de embriones totales	r	-0,079	-0,067	-0,146	0,116	0,046	0,057
	valor p	0,504	0,576	0,227	0,330	0,697	0,633
Número embriones totales calidad A	r	-0,054	-0,079	-0,073	0,141	0,151	0,044
	valor p	0,652	0,505	0,541	0,236	0,202	0,709
Número embriones totales calidad B	r	-0,122	-0,013	0,079	0,162	-0,222	-0,180
	valor p	0,303	0,910	0,508	0,171	0,059	0,128
Número embriones totales calidad C	r	-0,224	-0,120	-0,101	-0,124	-0,073	-0,078
	p valor	0,056	0,310	0,394	0,295	0,541	0,510
Número embriones totales calidad D	r	0,118	0,024	-0,233	0,132	0,204	0,264
	valor p	0,319	0,842	0,047*	0,266	0,084	0,024*

DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato. rE/P: ratio estradiol/progesterona. rE/T: ratio estradiol/testosterona. \*  $p<0,05$ .

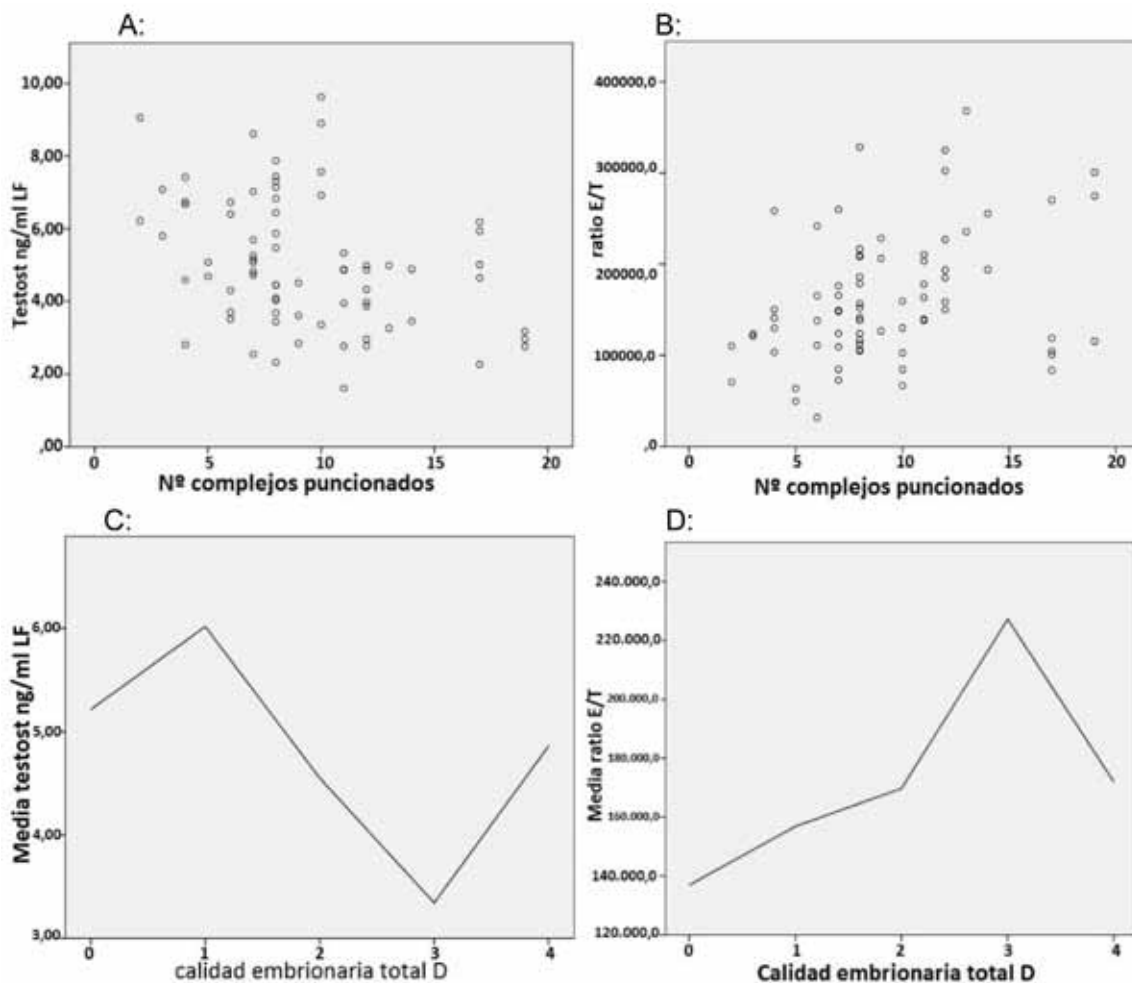


Figura 1. Relación entre los niveles hormonales en líquido folicular y los resultados globales del ciclo. A: Correlación negativa entre las cifras de testosterona y el número de complejos puncionados ( $r = -0,360$ ;  $p = 0,002$ ). B: Correlación positiva entre el ratio estradiol/testosterona y número de complejos puncionados ( $r = 0,332$ ;  $p = 0,004$ ). C: Correlación negativa entre la testosterona y el número de embriones de calidad D ( $r = -0,233$ ;  $p = 0,047$ ). D: Correlación positiva entre el ratio estradiol/testosterona y el número de embriones de calidad D ( $r = 0,264$ ;  $p = 0,024$ ). Testost: testosterona. rE/T: ratio estradiol/testosterona.

**Tabla III**  
**HORMONAS FOLICULARES Y NÚMERO DE OVOCITOS MADUROS**

Análisis de estimadores del parámetro ecuación de estimación generalizada				
Cantidad de ovocitos maduros				
Parámetro	Estimador	IC 95%		Valor p
Estradiol (pg/ml)	-131,999	-15210	14946,03	0,9863
Progesterona (ng/ml)	762,1955	-683,998	2208,389	0,3016
Testosterona (ng/ml)	-0,1612	-0,2818	-0,0406	0,0088
DHEAS (mcg/dl)	-0,4521	-5,4360	4,5318	0,8589
Estradiol/progesterona	0,8191	-0,6977	2,3359	0,2899
Estradiol/testosterona	6054,854	348,4299	11761,28	0,0376

DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato

**Tabla IV**  
**NIVELES HORMONALES FOLICULARES Y CALIDAD OVOCITARIA GLOBAL POR PACIENTE**

Niveles hormonales en líquido folicular	Calidad ovocitaria No destacable	Calidad ovocitaria Buena	Calidad ovocitaria Mala	Calidad ovocitaria Muy mala
Estradiol (pg/ml)	682.647,8 (489.996,4-875.299,3)	776.411,2 (726.797,7-826.024,7)	753.434,2 (701.156,3-805.712,0)	714.320,2 (530.553,3-898.087,1)
Progesterona (ng/ml)	20.362,48 (16.655,02-24.069,94)	28.185,59 (24.007,35-32 363,82)	22.892,90 (16.139,14-29.646,66)	22.554,04 (19.136,31-25.971,77)
Testosterona (ng/ml)	5,28 (4,17-6,40)	5,99 (4,41-7,58)	4,45 (3,80-5,11)	5,02 (4,39-5,66)
DHEAS (mcg/dl)	157,24 (115,01-199,47)	129,72 (81,24-178,21)	111,72 (91,30-132,15)	146,09 (91,13-201,05)
Ratio Estradiol/ Progesterona	37,67 (21,52 -53,83)	30,59 (23,74-37,45)	47,19 (37,32-57,06)	35,32 (21,65-48,99)
Ratio Estradiol/ Testosterona	142.464,5 (86.403,17-198.525,9)	141.603,5 (106.639,4-176.567,6)	186.607,9 (157.642-215. 573,7)	155.056,2 (96.664,46-213.447,9)

DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato

## DISCUSIÓN

Con el objeto de optimizar la evaluación de la relación entre los niveles hormonales foliculares y los distintos resultados reproductivos, se han intentado evitar posibles interferencias en los niveles hormonales. Para ello, se incluyeron pacientes con buena reserva ovárica cuantitativa como indican los parámetros medios de edad, FSH basal, recuento de folículos antrales y cifras de hormona antimülleriana sérica.

Las causas de esterilidad con componente ovárico fueron excluidas por su posible implicación en los niveles hormonales. Se empleó un protocolo largo con agonistas de GnRH y estimulación con rFSH de forma exclusiva, y se utilizaron pautas suaves de estimulación ovárica como muestran la dosis total de rFSH administrada, los días de estimulación y el número total de complejos puncionados.

Algunos trabajos han demostrado que las concentraciones de hormonas esteroideas foliculares son diferentes en enfermedades hormono-dependientes como la endometriosis o el síndrome de ovarios poliquísticos (7,8). El empleo de un mismo protocolo en todas las pacientes y el uso exclusivo de rFSH permiten valorar con la menor interferencia posible el contenido hormonal folicular. En la actualidad están cobrando peso los protocolos de

estimulación suave que buscan la mayor semejanza con el ciclo ovárico fisiológico intentando conseguir embriones de buena calidad, más que un alto número de embriones y permitiendo alcanzar cifras menores de estradiol durante la estimulación, lo que podría evitar alteraciones endometriales (9,10).

La técnica de laboratorio empleada fue ICSI, realizada por la misma bióloga siguiendo el mismo procedimiento. Ello permitió investigar la relación entre los niveles hormonales foliculares y los resultados de fecundación específicos de cada ovocito, inmediatamente después de su recuperación. Gran parte de los estudios publicados han quedado limitados por la incertidumbre de si las muestras foliculares estudiadas eran originarias de folículos que contenían un ovocito maduro en el momento de la aspiración folicular porque la madurez ovocitaria no fue medida en el día de la recuperación ovocitaria (11,12).

Se aspiró individualmente y se reservó para posterior análisis el líquido folicular procedente del primer y segundo folículo de cada ovario, excluyendo las muestras hemáticas. Tras la aspiración de cada folículo existe la posibilidad de que el ovocito correspondiente quede en el sistema y sea clasificado como perteneciente a otro folículo. Al analizar los resultados globales por paciente el efecto de cada ovocito queda reflejado en dichos resultados evitándose la pérdida de esa información.



El análisis de estos líquidos foliculares se tomó como muestra de cada paciente y a partir de ellos se evaluaron las características globales del ciclo de estimulación. Un estudio ideal debería incluir el análisis de todos los líquidos foliculares de la paciente, pero su aplicación en la práctica clínica queda limitada por el aumento del riesgo asociado a múltiples punciones. En este contexto, la media de los niveles hormonales de varios folículos podría suponer una muestra adecuada por paciente.

Las cifras altas de testosterona folicular se correlacionaron con un menor número de complejos puncionados, de ovocitos maduros y de embriones de calidad D. En estos casos se dio una correlación positiva con el ratio estradiol/testosterona asumible muy probablemente por las bajas cifras de testosterona. Al observar los datos obtenidos, se aprecia una tendencia al alza en las cifras de testosterona, no sólo cuanto menor es el número de complejos puncionados sino también cuanto menor es el número de ovocitos fecundados y de embriones totales.

El número de ovocitos maduros guardó una correlación positiva con el ratio estradiol/testosterona, muy en esta línea, y posiblemente debido a las cifras de testosterona bajas. Estos resultados orientan a una implicación clara de la testosterona, no en los aspectos cuantitativos, sino en los cualitativos ovocitarios y embrionarios. Es decir, en los parámetros relativos al número, la testosterona se relacionó con un menor número, pero en cuanto a la calidad embrionaria, las pacientes con mayores cifras de testosterona folicular media tuvieron menos embriones de mala calidad.

En cuanto a las características del ciclo, sólo las cifras de DHEAS se vieron descendidas por los días de frenado con agonistas de GnRH. Sin embargo, en cuanto a los días de administración de rFSH, a medida que aumentó el número de días, aumentaron las cifras de los dos andrógenos foliculares estudiados demostrándose la relación entre la FSH y los andrógenos (13). Por último, la cifra de estradiol sérico el día de la administración de HCG subió a medida que disminuyeron los andrógenos foliculares. El nivel de estradiol sérico depende del número de folículos maduros (200-300 pg/ml por folículo con diámetro medio de 17 mm), por lo que, una vez más, estos resultados están en la línea de la asociación de carácter negativo entre los parámetros cuantitativos y los andrógenos, especialmente la testosterona, en los resultados del estudio.

La calidad ovocitaria es la responsable en una proporción importante del desarrollo embrionario (14). Las cifras hormonales foliculares se compararon con la calidad ovocitaria global descrita por el biólogo al final del ciclo. Se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de progesterona entre ovocitos de buena y muy mala

calidad y entre ovocitos de calidad buena y no destacable. Las cifras de progesterona fueron superiores en ovocitos de buena calidad. En la misma línea y muy probablemente a expensas de mayores cifras de progesterona en ovocitos de buena calidad, se obtuvo un ratio estradiol/progesterona menor en ovocitos de buena calidad con respecto a ovocitos de mala calidad.

Así, las pacientes con cifras altas de progesterona folicular presentaron mejor calidad ovocitaria. Las pacientes con buena calidad ovocitaria presentaron también cifras de testosterona folicular media elevadas, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística. La asociación entre la progesterona folicular y la calidad ovocitaria ha sido descrita por otros autores (1), aunque no en términos de calidad ovocitaria global por paciente. Serían necesarios más estudios, con un mayor número de pacientes y folículos incluidos para esclarecer el papel de las hormonas esteroideas en los resultados globales del ciclo.

## CONCLUSIÓN

Los niveles de testosterona folicular podrían postularse como marcadores negativos cuantitativos de complejos puncionados totales, de ovocitos maduros y de embriones de calidad D, y las cifras de progesterona folicular se podrían considerar como marcadores positivos de calidad ovocitaria.

## REFERENCIAS

1. Lamb JD, Zamah AM, Shen S, McCulloch C, Cedars MI, Rosen MP. Follicular fluid steroid hormone levels are associated with fertilization outcome after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2010;94:952-7.
2. Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, Cremades N, Martínez F, Bernabeu R, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod* 2002;17:1017-22.
3. Asimakopoulos B, Abu-Hassan D, Metzen E, Al-Hasani S, Diedrich K, Nikolettos N. The levels of steroid hormones and cytokines in individual follicles are not associated with the fertilization outcome after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2008;90:60-4.
4. Wen X, Li D, Tozer AJ, Docherty SM, Iles RK. Estradiol, progesterone, testosterone profiles in human follicular fluid and cultured granulosa cells from luteinized pre-ovulatory follicles. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:117 doi: 10.1186/1477-7827-8-117.
5. Wittmaak FM, Kreger DO, Blasco L, Tureck RW, Mastrianni L Jr, Lessey BA. Effect of follicular size on oocyte retrieval, fertilization, cleavage and embryo quality in in-vitro fertilization cycles: a 6-year data collection. *Fertil Steril* 1994;62:1205-10.
6. Ardoy M, Calderon G, Cuadros J, Figueroa MJ, Herrero

- R, Moreno JM, et al. Cuadernos de Embriología Clínica. II Criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones temprano y blastocistos humanos. 2nda ed. Edita: Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR). 2008. pp 9-16.
7. Naessen T, Kushnir MM, Chaika A, Nosenko J, Mogilevkina I, Rockwood AL, Carlstrom K, Bergquist J, Kirilovas D. Steroid profiles in ovarian follicular fluid in women with and without polycystic ovary syndrome, analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Fertil Steril* 2010;94:2228-33.
  8. Wunder DM, Mueller MD, Birkhäuser MH, Bersinger NA Steroids and protein markers in the follicular fluid as indicators of oocyte quality in patients with and without endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2005;22:257-64.
  9. Palermo GD, Neri QV, Monahan D, Kocent J, Rosenwaks Z. Development and current applications of assisted fertilization. *Fertil Steril* 2012;97:248-59.
  10. Verberg MF, Eijkemans MJ, Macklon NS, Heijnen EM, Baart EB, Hohmann FP, Fauser BC, Broekmans FJ. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:5-12.
  11. Andersen CY. Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1227-34.
  12. Rosen MP, Shen S, Dobson AT, Rinaudo PF, McCulloch CE, Cedars MI. A quantitative assessment of follicle size on oocyte developmental competence. *Fertil Steril* 2008;90:684-90.
  13. Nielsen ME, Rasmussen IA, Kristensen SG, Christensen ST, Møllgård K, Wreford Andersen E, Byskov AG, Yding Andersen C. In human granulosa cells from small antral follicles, androgen receptor mRNA and androgen levels in follicular fluid correlate with FSH receptor mRNA. *Mol Hum Reprod* 2011;17:63-70.
  14. Krisher RL, Bavister BD. Responses of oocytes and embryos to the culture environment. *Theriogenology* 1998;49:103-14.
-

## Trabajos Originales

# Inequidades en el diagnóstico de anomalías congénitas mayores en recién nacidos en Cali, Colombia.

Fabián Andrés Ruiz-Murcia<sup>1,2,3</sup>, Andrés Fandiño-Losada<sup>1,2,4</sup>, Julián Ramírez-Cheyne<sup>1,2,5</sup>, Carolina Isaza<sup>1,2,5,6</sup>, Wilmar Saldarriaga<sup>1,2,5,6,7,8</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Valle, Cali, Colombia. <sup>2</sup>Grupo de Investigación en Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología de la Universidad del Valle, MACOS. <sup>3</sup>Grupo Estudiantil de Genética Clínica, Universidad del Valle, Cali, Colombia. <sup>4</sup>Escuela de Salud Pública, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. <sup>5</sup>Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali Colombia. <sup>6</sup>Laboratorio de Genética Médica "Carolina Isaza," Clínica DIME, Cali, Colombia. <sup>7</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia. <sup>8</sup>Gineco-Obstetra, Hospital Universitario del Valle "Evaristo García".

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las anomalías congénitas mayores (ACM) están presentes en el 2-3% de los nacidos vivos. La mayoría de ellas diagnosticables mediante ecografía prenatal (EcoPN). Los países en desarrollo presentan inequidades en el acceso al procedimiento. **Objetivos:** Determinar las inequidades existentes en la realización de EcoPN en las madres de recién nacidos (RN) con ACM hospitalizados en dos unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) e identificar las inequidades en el diagnóstico de ACM en las madres a quienes les fue realizada al menos una EcoPN. **Métodos:** Estudio transversal en RN con ACM diagnosticables por EcoPN, hospitalizados en dos UCIN de Cali, Colombia, entre 2005 y 2009. Se determinó el índice de concordancia (kappa) entre variables sociodemográficas y el diagnóstico de ACM prenatal y definitivo. Se determinaron las asociaciones entre ausencia de EcoPN y del diagnóstico de ACM con factores sociodemográficos y aseguramiento en salud. **Resultados:** Se incluyeron 404 casos que presentaron 573 anomalías congénitas. El 51,7% (IC95% 46,7%-56,7%) tuvieron al menos una EcoPN; de éstos el 31,1% (IC95% 24,9%-37,9%) no tuvo diagnóstico de ACM. La ausencia de EcoPN estuvo asociada a la afiliación al régimen de salud subsidiado, la no afiliación al sistema de salud, a las madres procedentes de municipios diferentes a la capital de la provincia, de otras provincias y del área rural. Hubo asociaciones similares para la ausencia de diagnóstico de alguna ACM en la EcoPN. **Conclusiones:** Se detectaron inequidades en la realización EcoPN y en el diagnóstico de ACM en las madres de mayor vulnerabilidad social y demográfica. Se debe mejorar el acceso a los servicios de EcoPN en Colombia para cerrar estas disparidades sociales.

**PALABRAS CLAVE:** *Anomalías congénitas, diagnóstico prenatal, ultrasonografía prenatal, inequidades sociales, inequidades geográficas, sistema de salud*

## SUMMARY

**Background:** Major Congenital Anomalies (MCA) are present in 2-3% of live births. Most of these are diagnosable by prenatal ultrasound (PNUS). Developing countries have inequities in access to this screening test. **Objectives:** To determine existing inequities access to PNUS in mothers of newborns (NB) with MCA hospitalized in two neonatal intensive care units (NICU) and to identify inequities in the diagnosis of MCA among mothers to whom it was made at least one PNUS. **Methods:** Cross-sectional study in NB with MCA diagnosable by PNUS hospitalized in two NICUs of Cali, Colombia, between 2005 and 2009. The index of agreement (kappa) between prenatal diagnosis and definitive MCA was calculated. It was

established associations between absence of PNUS and diagnosis of MCA with socio-demographic factors and health insurance schemes. *Results:* 404 cases with 573 MCA were included. 51.7% (95% CI: 46.7%-56.7%) had at least one PNUS; of these 31.1% (95% CI: 24.9%-37.9%) had no diagnosis of MCA. The absence of PNUS was associated with affiliation to the subsidized health scheme, no-affiliation to the health system, mothers from municipalities different to the capital of the province, from other provinces and from rural areas. There were similar associations for the absence of a diagnosis of MCA in PNUS. *Conclusions:* It was detected inequities in access to the PNUS and in diagnosis of MCA for mothers of greater social and demographic vulnerability. The access to services of PNUS in Colombia should be improved, in order to reduce these social disparities.

**KEY WORDS:** *Congenital anomalies, prenatal diagnosis, prenatal ultrasonography, social inequities, geographic inequalities, health system*

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas mayores (ACM) están presentes en el 2-3% de los nacidos vivos (1-4), estando entre las principales causas de la mortalidad neonatal (2,3). La ecografía prenatal de rutina (EcoPN) ha sido estandarizada para detectar anomalías congénitas, embarazos múltiples, desórdenes del crecimiento fetal, alteraciones en la placenta, así como también para establecer la edad gestacional (3,5). La mayoría de ACM pueden ser diagnosticadas antes del nacimiento por medio de la EcoPN, lo cual mejora el pronóstico de los recién nacidos (RN) con anomalías congénitas, dado que esto permite la realización de intervenciones en útero, la programación de la terminación del embarazo, la preparación del equipo neonatal para la atención del RN y la preparación de la familia para tener un nuevo miembro con condiciones especiales (2,4,5).

El diagnóstico prenatal de anomalías congénitas debe aproximarse al 100% de los casos. En centros de referencia, con los equipos adecuados y especialistas en perinatología y/o medicina materno-fetal, la exactitud diagnóstica debe ser cercana a la ideal (5). Sin embargo, en estudios en población general de bajo riesgo con técnicas ecográficas prenatales básicas, la sensibilidad disminuye.

En Europa el porcentaje global de detección de las ACM es del 55%, variando según el tipo de defecto congénito, desde una sensibilidad del 88,3% para los casos de defectos del sistema nervioso central hasta una sensibilidad del 38,8% para los casos de cardiopatías congénitas (6). En un estudio efectuado en América del Sur, se encontró una sensibilidad global del tamizaje con EcoPN del 56%, variando desde el 80% de casos detectados para los casos de espina bífida, malformaciones renales y de las vías urinarias, anencefalia, defectos de pared abdominal e hidrocefalia, hasta solamente el 25% de los casos detectados de labio fisurado y anomalías de las extremidades (7). Por otro lado, en estudios en Colombia la efectividad de la EcoPN para diagnosticar las ACM está lejos de la ideal.

Por ejemplo, la detección ecográfica de ACM en tres hospitales de Bogotá fue solamente del 32,5% (8) y en dos instituciones de salud de Cali, la sensibilidad de la EcoPN para detectar al menos una ACM fue del 79,2% (9).

En estudios en países en desarrollo, se ha establecido que las inequidades en el acceso a la EcoPN y en el diagnóstico de ACM de las ecografías obstétricas están relacionadas con el nivel socioeconómico, el tipo de aseguramiento en salud y la etnia; encontrándose que las personas pertenecientes a los estratos socioeconómicos más altos y a servicios de salud privados tienen mayores probabilidades de un diagnóstico de ACM en la EcoPN (10). Por otro lado, las mujeres de bajos recursos económicos, bajos niveles educativos, pertenecientes a las minorías étnicas o que viven en áreas rurales tienen menos probabilidades de acceder a los servicios de tamizaje prenatal (11-13).

En los países en desarrollo, los servicios de atención prenatal, entre éstos la EcoPN, no tienen suficiente cobertura poblacional y se presentan inequidades socio-económicas y regionales respecto a la cobertura de los servicios prenatales, afectando a las personas más pobres y en las áreas rurales (14,15). Sin embargo, los estudios sobre inequidades en la utilización de los servicios de atención prenatal en países en desarrollo no se han enfocado en la utilización de la ecografía obstétrica, con excepción de un estudio brasilero que mostró que no existían diferencias socioeconómicas o raciales en la realización de al menos una EcoPN durante el embarazo, aunque sí existían diferencias en el número de EcoPN realizadas (16).

Se debe tener en cuenta que en América Latina existe una gran variedad de sistemas de salud, con una participación diferente del Estado y de sectores privados en cada país (17). Por lo tanto, es necesario explorar las inequidades en el acceso a EcoPN en el contexto colombiano. Los objetivos de este estudio fueron: A. Determinar las inequidades existentes en la realización de EcoPN en las madres de recién nacidos (RN) con ACM, hospitalizados en

dos unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) de Cali, Colombia, entre 2005-2009, y B. Identificar las inequidades existentes en el diagnóstico de ACM en las madres a quienes se les realizó al menos una EcoPN durante su embarazo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio transversal en recién nacidos (RN) hospitalizados en la UCIN de dos instituciones de tercer nivel de Cali, Colombia. La primera institución fue el Hospital Universitario del

Valle (HUV), centro de referencia para la red pública del suroccidente colombiano, y la segunda fue la Fundación Valle del Lili (FVL), una entidad privada que principalmente atiende pacientes con afiliación al régimen contributivo y pacientes remitidos de otras regiones del país. El estudio incluyó todos los pacientes hospitalizados en las UCIN de ambas instituciones desde enero de 2005 hasta diciembre del 2009 (5 años), en quienes se había confirmado el diagnóstico de alguna ACM diagnosticable con EcoPN (Tabla I).

**Tabla I**  
**FRECUENCIAS ABSOLUTAS Y RELATIVAS DE LOS DIAGNÓSTICOS DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS MAYORES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO**

Tipos de defecto y diagnósticos	Números	Pacientes %
<b>Cardiopatías: 215</b>		53,2%
Comunicación interventricular	47	
Transposición de grandes vasos	24	
Atresia pulmonar	14	
Tetralogía de Fallot	12	
Cardiopatía compleja y otras*	118	
<b>Anomalia gastrointestinal: 39</b>		9,7%
Atresia intestinal	19	
Ano imperforado	9	
Atresia esofágica	9	
Otras	2	
<b>Anomalías del tubo neural: 34</b>		8,4%
Mielomeningocele	30	
Otros	4	
<b>Anomalías renales: 32</b>		7,9%
Hidronefrosis	20	
Otros	12	
<b>Cromosomopatías: 31</b>		7,7%
Síndrome de Down	27	
Otras	4	
<b>Anomalías de las extremidades: 26</b>		6,4%
Talipes unilateral	9	
Talipes bilateral	7	
Otros	10	
<b>Anomalías de la pared abdominal: 26</b>		6,4%
Gastrosquisis	16	
Otros	10	
<b>Queilopalatosquisis: 23</b>		5,7%
<b>Otras anomalías: 147</b>		36,4%
Hidrocefalia	26	
Síndrome dismórfico	20	
Hernia Diafragmática	17	
Otros	84	

\*Todos los casos con comunicación interatrial están incluidos en las cardiopatías complejas.

En los casos en los cuales la madre fue sometida a EcoPN, el diagnóstico prenatal del RN fue valorado frente al diagnóstico final en la UCIN y se definieron las siguientes categorías con respecto a la exactitud diagnóstica de la EcoPN: 1) Sin diagnóstico, en los recién nacidos con ACM diagnosticables mediante EcoPN para quienes no se hizo un diagnóstico prenatal aun habiéndose realizado al menos una EcoPN; 2) Diagnóstico incompleto o inexacto, para los casos en los cuales la EcoPN detectó una o varias anomalías, pero que además el RN presentaba también defectos adicionales no detectados durante la EcoPN que pudieron haberse detectado, por ejemplo la comunicación interventricular o la tetralogía de Fallot; 3) Diagnóstico completo y exacto, en los casos para quienes todos los hallazgos de la EcoPN fueron encontrados en los RN y que no tenían otros defectos diagnosticables con la EcoPN.

Se obtuvo la información de los RN mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes. Se desarrolló un formato de recolección de datos en la base de datos de Epi-Info™ 3.5.3, que incluyó el diagnóstico prenatal y el diagnóstico definitivo de las ACM de los RN en la UCIN, junto con los datos socio-demográficos de la madre. Se determinó el índice de concordancia ( $k$ , kappa) (18) entre el número de diagnósticos realizados mediante la EcoPN y el número de diagnósticos postnatales realizados en la UCIN. Además, se calculó la proporción de ocurrencia de los eventos resultado (No EcoPN y No Diagnóstico en la EcoPN) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Finalmente, adoptando un análisis del tipo casos y controles, se realizaron regresiones logísticas múltiples para explicar las asociaciones entre la ausencia de EcoPN y la ausencia del diagnóstico en la EcoPN (en los pacientes que sí tuvieron EcoPN) como variables resultado, con las variables socio-demográficas (edad de la madre, tipo de seguro de salud, municipio de residencia y área de residencia), expresadas como la oportunidad relativa (OR) del resultado.

Los comités de ética de la Universidad del Valle y de ambas instituciones de salud (HUV y FVL) aprobaron esta investigación.

## RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, en las UCIN de las dos instituciones se encontraron 416 pacientes hospitalizados con al menos un defecto congénito diagnosticable por ecografía prenatal, de los cuales 404 (97,1%) tenían información sobre la realización, o ausencia de ecografías obstétricas y los diagnósticos reportados por éstas.

Los 404 pacientes incluidos en este estudio presentaron 573 diagnósticos en UCIN de ACM detectables por ecografía obstétrica, para un promedio de 1,64 (IC95% 1,52-1,76) diagnósticos por paciente. La mayoría de los diagnósticos correspondieron a cardiopatías congénitas, afectando al 53,2% de los pacientes. Las otras anomalías reportadas en orden decreciente fueron: defectos gastrointestinales, defectos del tubo neural, defectos renales, cromosomopatías, defectos en extremidades y quelopalatosquisis, afectando del 9,7% al 5,7% de los pacientes (Tabla I).

De los pacientes con datos disponibles, el 51,7% (IC95% 46,7%-56,7%) tuvieron al menos una EcoPN. De los que tuvieron al menos una EcoPN, para el 31,1% (IC95% 24,9%-37,9%) no se realizó el diagnóstico de ninguna ACM, para el 22,5% (IC95% 17,0%-28,8%) este diagnóstico fue incompleto o inexacto y para el 46,4% (IC95% 39,5%-53,4%) el diagnóstico prenatal de sus ACM fue exacto. Adicionalmente, se determinó la concordancia entre el número de diagnósticos de ACM por EcoPN y el número de diagnósticos definitivos de ACM en la UCIN mediante el índice kappa, entre los pacientes que tuvieron al menos una EcoPN. De esta forma, el índice kappa de los diagnósticos para todos los pacientes con EcoPN fue regular:  $k=0,305$  (IC95% 0,222-0,371). No hubo diferencias significativas en el índice kappa de los pacientes del régimen de salud contributivo ( $k=0,268$  regular; IC95% 0,168-0,385) versus el régimen de salud subsidiado ( $k=0,343$  regular; IC95% 0,216-0,452). La muestra de la población pobre por atender con EcoPN fue muy pequeña ( $n=33$ ), entonces el intervalo de confianza del índice kappa no fue informativo.

Mediante análisis de regresión logística, se establecieron los factores de riesgo para la ausencia de EcoPN encontrándose asociaciones significativas entre la falta de la misma y las madres afiliadas al régimen de salud subsidiado o sin afiliación al sistema de salud, las madres procedentes de municipios diferentes a Cali (capital de la provincia del Valle del Cauca) o de municipios de otras provincias y las madres procedentes del área rural (Tabla II). Mientras que para los casos que sí tuvieron EcoPN, se encontró que la ausencia de diagnóstico prenatal está asociada a madres en edades entre 25 a 34 años y entre 35 a 47 años en comparación con las madres de 18 a 24 años; a madres afiliadas al régimen de salud subsidiado y madres sin afiliación al sistema de salud, y a madres procedentes de municipios del Valle del Cauca diferentes a la capital (Cali) y provenientes del área rural (Tabla III).

**Tabla II**  
**DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO Y SUS ASOCIACIONES CRUDAS**  
**CON LA AUSENCIA FALTA DE ECOGRAFÍA PRENATAL**

Variables del estudio	Pacientes con ecografía		Pacientes sin ecografía		OR	(IC95%)
	n	%	n	%		
Edad de la madre:	181		164			
18 a 24 años	82	45,3	62	37,8	1	
14 a 17 años	22	12,2	16	9,8	0,96	(0,47-1,98)
25 a 34 años	55	30,3	59	36,0	1,4	(0,87-2,32)
35 a 47 años	22	12,2	27	16,4	1,62	(0,85-3,12)
Tipo de Seguro de Salud:	205		183			
Contributivo	82	40,0	33	18,0	1	
Subsidiado	110	53,7	136	74,3	3,07***	(1,91-4,94)
Sin Seguro	13	6,3	14	7,7	2,68*	(1,14-6,30)
Municipio de Residencia:	182		165			
Cali, capital provincial	87	47,8	51	30,9	1	
Otros del Valle del Cauca	58	31,9	61	37,0	1,79*	(1,09-2,95)
Fuera del Valle del Cauca	37	20,3	63	32,1	2,44**	(1,42-4,21)
Área de Residencia:	205		181			
Urbana	188	91,7	134	74,0	1	
Rural	17	8,3	47	26,0	3,9***	(2,13-7,05)

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

**Tabla III**  
**MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA AJUSTADOS PARA LA AUSENCIA DE ECOGRAFÍA**  
**PRENATAL Y LA AUSENCIA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL**

Variables:	Modelo 1: Ausencia de ecografía		Modelo 2: Ausencia de diagnóstico prenatal	
	OR	(IC95%)	OR	(IC95%)
Edad de la madre:				
18 a 24 años	1		1	
14 a 17 años	0,68	(0,31-1,51)	0,77	(0,22-2,76)
25 a 34 años	2,04*	(1,15-3,62)	2,98*	(1,17-7,60)
35 a 47 años	2,37*	(1,08-5,20)	5,07**	(1,47-17,56)
Tipo de Seguro de Salud:				
Contributivo	1		1	
Subsidiado	3,85***	(2,16-6,86)	2,63*	(1,09-6,36)
Sin Seguro	3,41*	(1,29-8,94)	10,30***	(2,49-42,65)
Municipio de residencia:				
Cali, capital provincial	1		1	
Otros en Valle del Cauca	1,32	(0,76-2,32)	3,12**	(1,33-7,29)
Fuera del Valle del Cauca	1,79	(0,94-3,41)	0,98	(0,32-3,00)
Área de residencia:				
Urbana	1		1	
Rural	2,83**	(1,37-5,89)	0,52	(0,13-2,14)

Niveles de significancia: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

## DISCUSIÓN

El diagnóstico prenatal ha evolucionado en paralelo con los avances en las técnicas de ultrasonido, desde 1958, cuando Donald hizo la primera contribución al ultrasonido en humanos, pasando por ecografías en dos y tres dimensiones y el ultrasonido multiplanar y de planos ortogonales, hasta llegar finalmente al ultrasonido con Doppler pulsado. Estos cambios han permitido una aproximación no invasiva a detalles anatómicos mínimos del embrión y el feto, de modo que prácticamente el 100% de las anomalías congénitas podrían ser diagnosticadas antes del nacimiento (4).

Tras la detección de un defecto congénito en el feto, se realiza un protocolo médico para encontrar la causa, por ejemplo, la toma de una muestra de vellosidad coriónica, líquido amniótico o sangre de cordón umbilical para cariotipo, en casos en los que se sospecha o se quiere descartar alguna anomalía cromosómica (2,6). También hay protocolos médicos para establecer el pronóstico del embarazo, como en los casos de anencefalia o agenesia renal bilateral, y por lo tanto justificar el derecho constitucional existente en algunos países, como Colombia, para interrumpir voluntariamente el embarazo (4); realizar una intervención fetal en útero en casos seleccionados, como la liberación de bandas amnióticas o utilización de láser fetoscópico (5,19,20); definir la mejor vía de finalización del embarazo (20-22) e integrar el grupo de neonatólogos, cirujanos pediátricos y otros especialistas, en casos de manejo complejos como las gastrosquisis (19,22). La realización de determinadas intervenciones que son necesarias si se cuenta con un diagnóstico prenatal exacto, pueden llevar a la disminución de la morbilidad y la mortalidad perinatal, además de preparar a la familia para recibir un miembro con condiciones especiales de vida, quien puede requerir estancias hospitalarias prolongadas y diferentes terapias de apoyo en el período neonatal (3,4,8).

En Colombia, la Resolución 412 del año 2000 emitida por el Ministerio de Salud, era la guía para el proceso de diagnóstico prenatal de ACM, y establecía como norma el tamizaje ecográfico prenatal entre las semanas 20 y 24 para toda mujer embarazada, y la ecografía de detalle anatómico o nivel III para mujeres embarazadas con factores de riesgo o en quienes los hallazgos de la ecografía básica sugieren un defecto congénito. Ésta era la norma que regía en Colombia para el momento del estudio (23). En el 2013, el Ministerio de Salud y Protección Social emite la guía de atención integral a la embarazada en la que se incluye otra ecografía entre las semanas 10 y 6 días y 13 y 6 días (24).

Sin embargo, a pesar del carácter obligatorio de la norma para todos los regímenes de seguridad social, este estudio determinó que el 48,3%

de las madres de RN con ACM diagnosticables por EcoPN y cuyos hijos se encontraban hospitalizados en UCIN, no tuvieron ninguna ecografía en el embarazo, lo cual revela que en Colombia se está lejos de alcanzar la cobertura total en el tamizaje ecográfico prenatal de ACM. También se encontraron inequidades en la realización de las ecografías obstétricas, siendo menor para las madres afiliadas al régimen de salud subsidiado o sin afiliación, para las madres procedentes de municipios diferentes a la capital de la provincia (departamento, en Colombia) o de otras provincias y madres provenientes de áreas rurales, evidenciando que la accesibilidad al control prenatal y a la EcoPN es deficiente para las mujeres pobres y para aquellas que habitan en las áreas más apartadas de los centros urbanos donde se concentran las tecnologías en salud. Del número total de pacientes procedentes de la capital de la provincia (Cali, 138 casos), el 36% no tuvo EcoPN, y de aquellas madres, el 72% pertenecían al régimen de salud subsidiado o no estaban afiliadas al sistema de salud, con lo cual este estudio demostró que la población pobre no asegurada tiene acceso limitado a la EcoPN tanto en ciudades capitales como en áreas rurales, siendo el problema más grave en estas últimas zonas. Aunque este tipo de inequidades en el acceso a los servicios de atención prenatal se presenta en países desarrollados, la situación es más grave en los países en desarrollo, afectando las cifras de mortalidad perinatal en estos países, a expensas de los grupos de población más desfavorecidos al interior de los mismos (10-16).

Además, el análisis de los resultados observados en pacientes que tuvieron EcoPN demostró que hubo un diagnóstico exacto de sus ACM en solo un 46,4% de los casos, un porcentaje muy bajo considerando que el 100% de las ACM son diagnosticables mediante ecografía obstétrica.

En este estudio se encontró que las madres entre 25 a 34 años y entre 35 a 47 años, las madres afiliadas al régimen subsidiado o no afiliadas y las madres procedentes de municipios del Valle del Cauca, diferentes a Cali, presentaron un riesgo más alto de carecer de algún diagnóstico prenatal de las ACM de sus hijos, a pesar de haberse realizado al menos una EcoPN (Tabla III). Sin embargo, al tener en cuenta el número de diagnósticos de ACM en la EcoPN frente a los diagnósticos de ACM en las UCIN no se encontraron diferencias significativas en la concordancia de los diagnósticos entre las madres afiliadas a diferentes regímenes de seguridad social en salud.

De esta forma, se plantea que existen inequidades en la efectividad de la EcoPN para detectar al menos una ACM según el tipo de régimen de salud y el municipio de procedencia de las madres, pero en los casos que se detecta al menos una ACM por la EcoPN, no existen diferencias en la calidad del



diagnóstico según el régimen de seguridad social en salud.

Lo anterior podría indicar que algunas de las madres de menores recursos socio-económicos o de áreas más apartadas acceden a servicios de ecografía de mala calidad que no permiten diagnosticar las ACM de sus fetos. Desafortunadamente, este estudio no contó con información para probar esta última hipótesis. Adicionalmente, es notable destacar que la mayor probabilidad de ausencia de diagnósticos en la EcoPN para las madres entre 25 a 34 años y entre 35 a 47 años es un hallazgo en contravía con las recomendaciones de las guías nacionales para el control prenatal (23,24), considerando que esos grupos de edad están a mayor riesgo de presentar un producto del embarazo con una ACM; este hecho también podría indicar que existen fallas en la calidad de las ecografías que se realizaron a estas gestantes (3,7,8).

En Colombia, especialmente en las grandes ciudades capitales, un número cada vez mayor de centros de EcoPN básica y avanzada ha incrementado la cobertura de mujeres embarazadas de todos los esquemas de seguridad social, probablemente favoreciendo, en mayor medida, a las mujeres embarazadas afiliadas al régimen de salud contributivo. Sin embargo, en este trabajo se encontró que en todos los grupos sociodemográficos estudiados la cobertura del tamizaje con EcoPN fue menor a la esperada. Por ejemplo, el 31,1% de las madres del régimen contributivo no accedió a ninguna EcoPN durante su embarazo. Adicionalmente, se evidenció, una cobertura aún menor en madres del régimen de salud subsidiado y en las no aseguradas, encontrándose que dichos grupos de mujeres tenían probabilidades más bajas de realizarse una EcoPN. También, estas mujeres tuvieron una probabilidad mayor de no recibir el diagnóstico de alguna ACM de sus fetos, aun habiéndose realizado al menos una EcoPN, evidenciando disparidades en la calidad de la EcoPN según el régimen de salud o el área de procedencia. Desafortunadamente, en este estudio no se contó con datos sobre el número de ecografías realizadas o la edad gestacional de la realización de las mismas, factores relacionados con la sensibilidad de las ecografías obstétricas (7,9).

Por otro lado, se evidenciaron inequidades geográficas en el acceso a los servicios de ecografía obstétrica y en la calidad del diagnóstico de los mismos, para las madres provenientes de las zonas rurales y de los municipios más apartados de la capital provincial (Cali). Aunque hallazgos similares se han reportado en países desarrollados (11,12), la necesidad de lograr una adecuada regionalización de los servicios de atención prenatal es más urgente en los países en desarrollo como Colombia (14,15).

El hallazgo de un diagnóstico prenatal completo y exacto en solamente el 24,0% y de un diagnóstico incompleto o inexacto en el 11,6% de los RN con ACM hospitalizados en las UCIN estudiadas es similar al reportado por Gómez y cols (8), quienes establecieron la presencia de diagnóstico prenatal en el 32% de los RN con anomalías congénitas diagnosticadas antes del alta, y consistente con los hallazgos del estudio RADIUS de 1993(3), que reportó un diagnóstico prenatal de ACM en el 34,8% de un grupo de pacientes sometidas a tamizaje con EcoPN versus 11% en el grupo control.

En Latinoamérica, Campaña y cols (7), encontraron diagnóstico prenatal en el 56% de los casos en 18 hospitales de 4 países. Aunque las metodologías de estos estudios fueron diferentes, todos evaluaron el diagnóstico prenatal de ACM. Nuestro estudio no incluyó casos de RN con ACM fallecidos antes de ser ingresados a las UCIN, o con ACM que no fueron lo suficientemente graves para requerir hospitalización. Es de notar que los resultados presentados en este trabajo están dentro del rango de otros que han evaluado diagnósticos prenatales (6-9), lo cual valida los hallazgos de este estudio.

El Estado y los entes de control de los aseguradores privados en salud deben garantizar que todas las mujeres embarazadas tengan acceso a ecografías obstétricas de buena calidad, sin importar su condición socioeconómica o área de procedencia, llevando a las instituciones de salud ubicadas en municipios alejados y en zonas rurales especialistas capacitados y bien remunerados, con ecógrafos de adecuada tecnología, incluso disponiendo de ecógrafos portátiles donde se requieran, así, se podrá mejorar la cobertura y la calidad de la ecografía obstétrica en Colombia para cerrar las disparidades encontradas.

## CONCLUSIONES

En las mujeres incluidas en el estudio se encontraron inequidades en la realización de ecografías obstétricas y en el diagnóstico de anomalías congénitas mayores para las madres afiliadas al régimen de salud subsidiado o sin afiliación, para las madres procedentes de municipios diferentes a la capital de la provincia y para las madres provenientes de áreas rurales, evidenciando que la accesibilidad al control prenatal y a la ecografía obstétrica es deficiente para las mujeres pobres y para aquellas que habitan en las áreas más apartadas de los centros urbanos, donde se concentran las tecnologías en salud.

## REFERENCIAS

1. Castilla E, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformation. *Community Genet* 2004;7:76-94. Gregory F. Genetic after

- of development. En: Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. pp 335-57.
2. Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2010;(4):CD007058.
  3. Ewigman B, Crane J, Frigoletto F, LeFevre M, Bain R, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. N Engl J Med 1993;329:821-7.
  4. Saldarriaga W, Artuz A. Ayudas Diagnósticas en Obstetricia. En: Fundamentos en Ginecología y Obstetricia. Cali - Colombia: Universidad del Valle Programa Editorial; 2010. pp 264 - 77.
  5. Deprest J, Flake A, Gratacos E, Ville Y, *et al.* The making of fetal surgery. Prenatal Diagnosis 2010;30(7):653-67.
  6. Stoll C, Clementi M. Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;21:543-51.
  7. Campaña H, Ermini M, Aiello H, Krupitzki H, Castilla E, López-Camelo J. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. J Ultrasound Med 2010;29:203-12.
  8. Gómez J, Fernández N, Páez P, Zarante I. Detección de anomalías congénitas en 12760 nacimientos de tres hospitales en la ciudad de Bogotá, Colombia 2004-2005, mediante ecografía prenatal. Rev Colombiana Obstet Ginecol 2007;58:194-201.
  9. Saldarriaga-Gil W, Ruiz-Murcia FA, Fandiño-Losada A, Cruz-Perea M. E, Isaza de Lourido C. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital defects by screening ultrasound, in Cali, Colombia. Colombia Médica 2014;45:32-8.
  10. Peiris V, Singh TP, Tworetzky W, Chong EC, Gauvreau K, Brown DW. Association of socioeconomic position and medical insurance with fetal diagnosis of critical congenital heart disease. Circ Cardiovas Qual Outcomes 2009;2:354-60.
  11. Maxwell S, Brameld K, Bower C, Dickinson JE, Goldblatt J, Hadlow N, *et al.* Socio-demographic disparities in the uptake of prenatal screening and diagnosis in Western Australia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011;51:9-16.
  12. Heaman MI, Green CG, Newburn-Cook CV, Elliott LJ, Helewa ME. Social inequalities in use of prenatal care in Manitoba. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:806-16.
  13. Smith LK, Budd JL, Field DJ, Draper ES. Socioeconomic inequalities in outcome of pregnancy and neonatal mortality associated with congenital anomalies: population based study. BMJ 2011;343:d4306.
  14. Say L, Raine R. A systematic review of inequalities in the use of maternal health care in developing countries: examining the scale of the problem and the importance of context. Bull WHO 2007;85:812-19.
  15. Houweling TA, Ronsmans C, Campbell OM, Kunst AE. Huge poor-rich inequalities in maternity care: an international comparative study of maternity and child care in developing countries. Bull WHO 2007;85:745-54.
  16. Victoria CG, Matijasevich A, Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Barros FC. Socio-economic and ethnic group inequities in antenatal care quality in the public and private sector in Brazil. Health Policy Plan 2010;25:253-61.
  17. Homedes N, Ugalde A. Why neoliberal health reforms have failed in Latin America. Health Policy 2005;71:83-96.
  18. Reichenheim ME. Confidence intervals for the kappa statistic. Stata J 2004;4:421-8.
  19. Sudhakaran N, Sothinathan U, Patel S. Best practice guidelines: Fetal surgery. Early Human Develop 2012; 88:15-9.
  20. Simpson JL, Greene MF. Fetal Surgery for Myelomeningocele? N Engl J Med 2011;364:1076-7.
  21. Adzick S, Thom E, Spong C, Brock J, *et al.* A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med 2011;364:993-1004.
  22. Holland A, Walker K, Badawi N. Gastroschisis: an update. Pediatr Surg Int 2010;26:871-8.
  23. Norma técnica para la detección temprana de las alteraciones del embarazo. Ministerio de protección social. 2000. Bogotá DC.
  24. Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. Guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Guía No. 11-15. Bogotá, Colombia; 2013.
-

## Trabajos Originales

# Manejo de la atrofia vulvovaginal posmenopáusica

Álvaro Monterrosa-Castro<sup>1</sup>, Katherin Portela-Buelvas.<sup>a</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación Salud de la Mujer, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Colombia.

<sup>a</sup> Alumna, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Colombia.

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar las propuestas terapéuticas disponibles para el manejo de la vulvovaginitis atrófica o atrofia vulvovaginal posmenopáusica (AVVP) o síndrome genitourinario de la menopausia. **Metodología:** Revisión temática sin intervención en la cual se incluyeron artículos cuyo principal criterio fue tratamiento y manejo de la AVVP, obtenidos luego de búsqueda en las bases de datos: Pubmed, Science Direct, Embase, Medline y Scielo. 2119 títulos se consideraron adecuados, 136 ajustados al objetivo y en 87 fue identificada información relevante. **Resultados:** Diferentes estrategias terapéuticas han mostrado eficacia para el tratamiento de AVVP. Cambios en el estilo de vida, como evitar el hábito de fumar, prevenir la obesidad, realizar ejercicio físico y adelantar actividad sexual, pueden ser beneficiosos. Los hidratantes y lubricantes vaginales son la primera línea terapéutica para mejorar la AVVP, los primeros se administran permanentemente y los últimos en el coito. Existe controversia acerca de la importancia de la vitamina D, isoflavonas y diferentes hierbas. La terapia estrogénica local es la terapéutica más efectiva y debe preferirse siempre en AVVP severa, puede ser estriol, estradiol, estrógenos conjugados o estrona. El ospemifeno, un modulador selectivo del receptor estrogénico, está aprobado para la AVVP. Se encuentran en investigación los TSECs, existe poca información sobre la eficacia de DHEA y son buenos los resultados con los STEAR. Estudios iniciales han señalado los beneficios del láser fraccionado de CO2. **Conclusiones:** Diferentes medidas son adecuadas para tratar la AVVP, para que las mujeres conserven saludable la vagina y disfruten la actividad sexual.

**PALABRAS CLAVE:** *Posmenopausia, vaginitis atrófica, estrógenos*

## SUMMARY

**Objective:** To identify the available therapeutic proposals for the management of the atrophic vulvovaginitis or vulvovaginal atrophy in postmenopause (VVAP) or genitourinary syndrome of menopause. **Methods:** Thematic review without intervention in which there was included articles whose main criterion was treatment and management of the VVAP, obtained after search in the databases: Pubmed, Science Direct, Embase, Medline and Scielo. 2119 titles were considered appropriate, 136 were adjusted to the aim and in 87 relevants information was identified. **Results:** Different therapeutic strategies have shown effectiveness for the treatment of the VVAP. Changes in the lifestyle, as to avoid the smoking habit, to prevent the obesity, to do exercise and to practice sexual activity, could be beneficial. The vaginal moisturizers and lubricants are the first-line therapies for the improvement of the VVAP, the first ones are administered permanently and the last ones are used during the coitus. There is controversy about the importance of the D vitamin, soya isoflavones and different herbs. The local estrogen therapy is the most effective therapeutic and it always must be preferred in severe VVAP. It could be estriol, estradiol, conjugated estrogens or estrone.

The ospemifene, a selective estrogen-receptor modulator, is approved for the VVAP. The TSECs are in research, few information exists about the effectiveness of DHEA and the results with the STEAR are good. Initial studies have indicated the benefits of the fractional CO2 laser. *Conclusions:* Different measures are appropriate to treat the VVAP, in order that the women preserve a healthy vagina and enjoy the sexual activity.

**KEY WORDS:** *Postmenopause, atrophic vaginitis, estrogen*

## INTRODUCCIÓN

La vulvovaginitis atrófica o atrofia vulvovaginal posmenopáusica (AVVP) causada por la disminución de los niveles de estrógenos, es una condición que se suele apreciar clínicamente cuatro a cinco años después de la menopausia (1,2). Afecta a la mitad de las postmenopáusicas y a dos tercios de las postmenopáusicas sobrevivientes al cáncer de mama (2,3). European Menopause and Andropause Society (4) ha informado que la AVVP se observa en el 43% de finlandesas y 34% de canadienses. A su vez International Menopause Society (2) ha señalado presencia de dolor y sequedad vaginal en 19% de alemanas, 40% de españolas y en general en 29% de las europeas. La AVVP también suele ser consecuencia del tratamiento de cánceres estrógeno dependientes (5).

Sequedad vaginal y problemas sexuales, son expresiones del déficit estrogénico y aumentan con el cambio desde la premenopausia a la posmenopausia. En colombianas se encontró que en premenopáusicas, el 26,4% tuvieron sequedad vaginal y el 26,2% problemas sexuales, mientras que en posmenopáusicas fue 56,9% y 56,1%, respectivamente (6). Las indígenas de ese país, tienen un elevado deterioro urogenital, con importante sequedad vaginal, problemas de vejiga y sexuales (7).

Recientes encuestas han señalado que la AVVP afecta negativamente la salud sexual y la calidad de vida (1). En Vaginal Health: Insights Views & Attitudes [VIVA] (8), preguntaron on-line a mujeres norteamericanas, si el discomfort vaginal afectaba su vida. El 80% consideró afirmativamente. El 75% reportó consecuencias negativas en su vida sexual, 33% en su relación de pareja y el 26% sobre la autoestima. En el Real Women View Of Treatment Options For Menopausal Vaginal Changes (REVIVE) (9), que incluyó 3046 mujeres con síntomas de AVVP, solamente el 7% informaron que sus médicos les preguntaron sobre los mismos. El 85% tuvieron pérdida de intimidad, 59% indicaron que los síntomas le restaron disfrute sexual, 29% manifestaron que AVVP tenía efecto negativo sobre el sueño y 27% consideraron que tenía efecto adverso sobre la vida en general.

A su vez, Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) (10), evaluó 1000 mujeres y sus parejas, con edades entre 55-65 años, para establecer el impacto emocional y psicológico de la AVVP. El discomfort vaginal causó limitación para la intimidad en el 58%, pérdida de la libido en el 64% y dolor coital en el 64%. El 70% de los hombres creyeron que el discomfort vaginal era causante en sus parejas de limitación para la intimidad, pérdida de libido y dispareunia. El 30% de hombres y mujeres, consideraron el discomfort vaginal como la razón por la que dejaron de tener coitos. REvealing Vaginal Effects At mid-Life (REVEAL) (11), encontró que la mitad de las posmenopáusicas tenían tabúes que impedían conocer los síntomas de la AVVP y se quejaron que nunca su médico les había propuesto conversación al respecto.

La Tabla I presenta los más importantes signos y síntomas de la AVVP y los cambios patológicos, que suelen ser progresivos (12-14).

El diagnóstico de la AVVP se fundamenta en los signos y síntomas. Como mediciones objetivas se han utilizado el Índice de Maduración Vaginal (IMV), relación porcentual entre células escamosas superficiales con intermedias y parabasales, así como la determinación del pH vaginal (13-16). Solo el 25% de las que presentan síntomas de AVVP, busca tratamiento médico, por tanto es una problemática subestimada (2,17). El objetivo es identificar las propuestas terapéuticas disponibles para el manejo de la AVVP.

## METODOLOGÍA

*Tipo de estudio:* Investigación bibliográfica sin intervención, que incluyó estudios clínicos, epidemiológicos, consensos, guías, meta-análisis y revisiones.

*Tipo de participantes:* Artículos sobre atrofia vaginal, vaginitis atrófica y atrofia vulvovaginal en la posmenopausia.

*Estrategia de la búsqueda:* Electrónica en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Embase y Medline, limitándose entre los años 2000 y 2014, en lengua inglesa. También en Scielo, para el mismo período de tiempo y en español.

**Tabla I**  
**SÍNTOMAS, SIGNOS Y CAMBIOS PATOLÓGICOS DE LA ATROFIA VAGINAL**

Signos de atrofia vaginal	Síntomas de atrofia vaginal	Cambios patológicos de la atrofia vaginal
- Paredes vaginales pálidas, secas y acartonadas	-Dyspareunia	- Flujo sanguíneo disminuido
- Alisamiento de los fondos de saco vaginales	-Prurito	- Proliferación del tejido conectivo
- Adelgazamiento de la superficie vaginal	-Ardor	- Adelgazamiento del epitelio vaginal
- Petequias, fisuras, ulceración e inflamación	-Dolor	- Cambios en el índice de maduración vaginal (IMV):
- Leucorrea y/o secreción anormal	-Sequedad vaginal	- Disminución de la capa celular superficial y aumento en las células parabasales
- Pérdida de la elasticidad	-Disminución de la sensibilidad vestibular	- Disminución del glucógeno en las células epiteliales vaginales
- Pérdida de los pliegues/rugosidades vaginales	- Disuria	- Infiltración de la submucosa por linfocitos y células plasmáticas.
- Estrechamiento del introito vaginal	- Disminución de la lubricación vaginal	- Cambios en la flora facultativa de la vagina
- Disminución de la humedad	- Molestias coitales	- Aumento sobre 4.6 del pH vaginal
- Prolapso uretral	- Sangrado postcoital	- Presencia de gérmenes patógenos
- Meato uretral prominente	- Urgencia urinaria	
	- Mayor frecuencia urinaria	

**Términos claves:** Se identificaron en el MeSH: postmenopausal vaginal atrophy, postmenopausal vulvovaginal atrophy, vulvovaginal atrophy, atrophic vaginitis. En el DeCS: vaginitis atrofica, posmenopausia.

**Métodos de revisión:** Se identificaron los títulos y se eliminaron los repetidos. Se revisaron los resúmenes para seleccionar los ajustados al objetivo. Se adquirieron los artículos en texto completo, se adelantó segunda selección y con los artículos considerados pertinentes se realizó la revisión.

**Recopilación y análisis de datos:** Los títulos hallados fueron: [A] Pubmed. Postmenopausal vaginal atrophy: 194. Postmenopausal vulvovaginal atrophy: 39. Vaginal atrophy: 273. Vulvovaginal atrophy: 54. Atrophic vaginitis: 63. [B] Science Direct. Postmenopausal vaginal atrophy: 351. Postmenopausal vulvovaginal atrophy: 54. Vaginal atrophy: 121. Vulvovaginal atrophy: 47. Atrophic vaginitis:

80. [C] Embase. Postmenopausal vaginal atrophy: 210. Postmenopausal vulvovaginal atrophy: 33. Vulvovaginal atrophy: 73. Atrophic vaginitis: 50. [D] Med-line. Postmenopausal vaginal atrophy 125. Postmenopausal vulvovaginal atrophic: 24, vaginal atrophy: 197. Vulvovaginal atrophic: 31. Atrophic vaginitis: 64. [E] Scielo en español: Posmenopausia: 36. Vaginitis atrofica: ninguno. Para un total de 2119 títulos. La Figura 1 presenta el flujograma de selección.

## RESULTADOS

El objetivo del tratamiento de la AVV es aliviar los síntomas. Diferentes estrategias se han postulado. No farmacológicas, especialmente cambios en el estilo de vida. Farmacológicas, con productos no hormonales u hormonales (Figura 2).

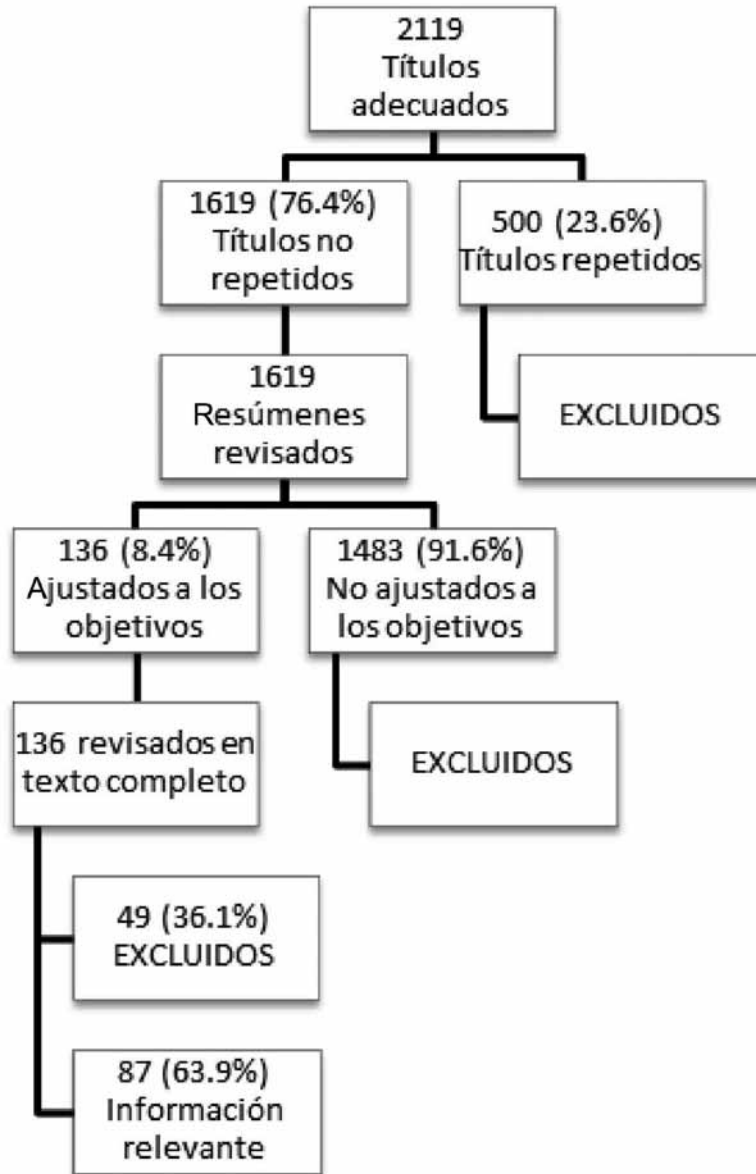


Figura 1. Flujograma de selección.

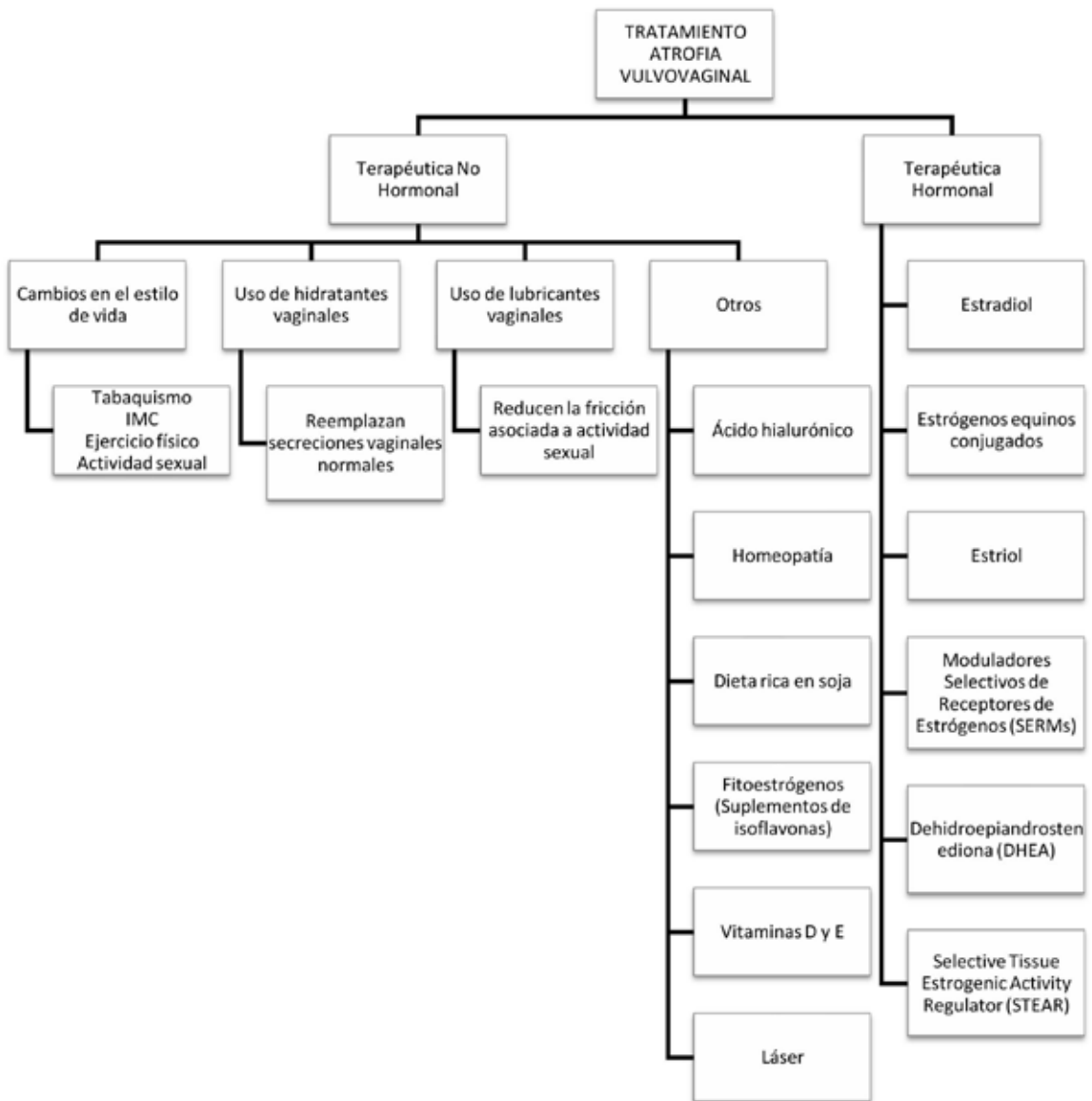


Figura 2. Alternativas terapéuticas para la atrofia vulvovaginal posmenopáusica.

**TERAPÉUTICA NO FARMACOLÓGICA**

El impacto del estilo de vida sobre la AVVP es controversial y no se identificaron ensayos clínicos. Evitar el fumar, prevenir la obesidad, realizar ejercicio físico y tener actividad sexual, son las medidas señaladas para mejorar la AVVP (5).

El tabaco produce aumento del metabolismo estrogénico y se asocia con mayor prevalencia de la AVVP (Nivel de evidencia II-3B) (5). No obstante,

un estudio en 6917 mujeres con promedio 56 ± 3,0 años, la mayoría de raza blanca, se observó que las fumadoras de menos de 14 cigarrillos/día tenían un OR: 0,46 (IC95%:0,34-0,61), para presentar sequedad vaginal (p<0,001), mientras que las fumadoras de más de 15 cigarrillos/día tenían un OR : 0,96 (IC95%: 0,68-1,35) (18). Otro estudio realizado en muestra multiétnica de 16065 mujeres, entre 40-55 años, al evaluar sequedad vaginal en fumadoras, se halló un OR: 0,96 (IC95%: 0,79-1,18) en

las que utilizaban más de 20 cigarrillos/día frente a las que no fumaban (19). Por múltiples razones se debe recomendar el cese del hábito de fumar (5).

El índice de masa corporal (IMC)  $>27$  kg/m<sup>2</sup> también ha sido relacionado con sequedad vaginal (5). Sin embargo, Gold (19) encontró un OR: 0,93 (IC95%: 0,81-1,17), al estudiar el riesgo de sequedad vaginal en mujeres con IMC entre 27,0-31,9 kg/m<sup>2</sup>.

No realizar ejercicio físico conlleva mayor riesgo de síntomas vaginales en comparación con realizar ejercicio intenso (nivel de evidencia IIIC) (5). Gold (19) estimó que las mujeres que no tienen actividad física tienen un OR: 1,74 (IC95%: 1,29-2,08) para sequedad vaginal, comparado con mujeres que realizan ejercicio intenso. Li (18) no encontró asociación entre sequedad vaginal y no realizar ejercicio físico, mientras que encontró un OR: 0,57 (IC95%: 0,35-0,93) para sequedad vaginal al realizar ejercicio vigoroso.

Se ha señalado que las mujeres con actividad sexual tienen menos síntomas y signos de AVVP, con mayores niveles séricos de estrógenos, que aquellas que no tienen coitos (nivel de evidencia II-2B). La actividad sexual regular debe ser fomentada para mantener la salud sexual. Al parecer protege contra la AVVP, al aumentar la vascularización hacia los órganos pélvicos debido al estímulo mecánico, lo cual mejora la elasticidad tisular y la flexibilidad vaginal. Sin embargo, no existen estudios que precisen la frecuencia de la actividad sexual (5,20).

## TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

Las medidas farmacológicas pueden ser no hormonales u hormonales. Las primeras son los hidratantes y lubricantes vaginales, vitaminas, isoflavonas y diversas hierbas. Las terapias hormonales incluyen a los estrógenos y diferentes moduladores de los receptores estrogénicos.

Los hidratantes y lubricantes vaginales son la primera línea terapéutica para aliviar los síntomas de la AVVP [Nivel de evidencia A] (1). Ambos son efectivos para el alivio de síntomas (13) y están disponibles sin prescripción. Los lubricantes se suelen utilizar para aumentar el placer durante la relación sexual y pueden ser adquiridos en sex-shops. La aplicación regular de hidratantes y lubricantes se pueden ofrecer a mujeres que no deseen utilizar hormonas (12).

Dezzutti (21) ha examinado la seguridad de lubricantes e hidratantes, encontró que algunos geles basados en agua son hiperosmolares, causando toxicidad celular epitelial y destrucción de cultivos de células epiteliales. Los isoosmolares y los basados en silicona, no tienen este efecto. También encontró que algunos hidratantes pueden ser tóxicos para los lactobacillus. Existen pocos da-

tos sobre los efectos para la salud que ofrecen lubricantes que contienen azúcares o solventes (21). Brown (22) en una cohorte de mujeres observó con los geles a base de petróleo incrementan 2,2 veces el riesgo de vaginosis bacteriana y colonización con *Candidas*.

*Hidratantes vaginales*. Los hidratantes son para reemplazar secreciones vaginales normales (12). Contienen sustancias para retener agua, siendo los más utilizados: ácido hialurónico, liposomas y geles policarbofílicos. Están disponibles en líquidos, geles y óvulos. Deben ser utilizados una o más veces por semana (14). Reducen el pH vaginal, favorecen la eliminación de células muertas y tienen efecto positivo en el epitelio vaginal (2,13). Los hidratantes vaginales no mejoran el IMV y son posibles los efectos irritantes (1). No revierten los cambios atróficos relacionados con la privación estrogénica (5).

El ácido hialurónico, es de alto peso molecular, retiene agua, aproximadamente cien veces su peso, para después liberarla lentamente (5). Estudio realizado en Turquía (23), en 30 mujeres entre 51-62 años de edad, en posmenopausia natural o quirúrgica, con mínimo un síntoma de AVVP, recibieron 5 mg intravaginal de hialuronato sódico en días alternos por dos semanas y luego la misma dosis dos veces a la semana por noventa días. Fueron interrogadas sobre síntomas de AVVP antes y después del tratamiento. Al final, ninguna empeoró de la AVVP y se observó mejoría en todas las manifestaciones. El 83,3% mejoró de la elasticidad, 67,9% de la sequedad, 52,6% de la dispareunia y el 100% de las fisuras. El 45,5% de las que tenían enrojecimiento se volvieron asintomática, así mismo el 36,8% y el 28,6% de las afectadas de dispareunia y sequedad vaginal, respectivamente. Antes y al final del tratamiento, se tomaron biopsias vaginales. El promedio de células superficiales previas al tratamiento fue  $12,3 \pm 6,4$  y posterior  $22,8 \pm 7,0$  ( $p < 0,001$ ), células intermedias de  $49,3 \pm 9,9$  a  $63,3 \pm 7,0$  ( $p < 0,001$ ) y parabasales de  $38,4 \pm 13,8$  a  $15,3 \pm 6,3$  ( $p < 0,001$ ).

El hialuronato de sodio disminuye la severidad de los síntomas de AVVP y es importante terapéutica en mujeres que se rehúsan a utilizar estrógenos o tienen contraindicación. En el estudio señalado (23), la mayoría de las pacientes preguntaron si la medicación contenía hormonas y manifestaron preferir productos libres de ellos. Todas las mujeres completaron el estudio, cumplieron con el tratamiento y no informaron efectos adversos.

Un estudio aleatorizado controlado (24) en posmenopáusicas, comparó los resultados de tabletas vaginales de 25 µg de estradiol (Grupo I) con 5 mg de ácido hialurónico (Grupo II), durante ocho semanas para tratamiento de la AVVP. Antes del tratamiento todas las mujeres del grupo I, manifestaron sequedad vaginal, 57,2% severa y el 42,8%



moderada. Luego del tratamiento, el 23,8% negó sequedad vaginal y ninguna la reportó como severa. En el grupo II, antes del tratamiento el 61,9% la consideró moderada y el 38,1% severa. Posterior al tratamiento, el 4,8% de las mujeres negó tener sequedad y ninguna la clasificó como severa. En ambos grupos, luego de las ocho semanas, más de la mitad señaló como leve la dispareunia, 57,3% del grupo I y 76,1% del grupo II. Además, ninguna mujer la informó como severa. El alivio de los síntomas fue mayor en el grupo I que en el II ( $p < 0,05$ ). El pH vaginal disminuyó significativamente en ambos grupos después del tratamiento, siendo más marcado en el I. Por otro lado, el IMV varió de 4,3% a 71,1% en el grupo I y del 4,1% al 44,4% en el grupo II.

En los años 90 Van der Laak (25) encontró efecto positivo en la maduración del epitelio vaginal con hidratos policarbofílicos para la AVVP. El hidrato policarbofílico es un polímero bioadhesivo, insoluble en agua e hidratante no hormonal (5). Aplicado intravaginal cubre el epitelio e hidrata la célula. La hidratación reduce el prurito, irritación y dispareunia. El hidrato policarbofílico restaura el pH vaginal a valores premenopáusicos. En nueve de quince mujeres que lo utilizaron por doce semanas, presentaron reversión de los signos de atrofia (26). Una valoración realizada en babones con disminución de la función ovárica, se observó significativa mejoría del cuadro histológico después de cinco días (27). En 25 mujeres con cáncer de seno se observó significativa disminución de la atrofia vaginal y adicionalmente las células parecieron tener mayor tamaño (28). Todos estos datos sugieren incremento de la maduración vaginal (25).

Los liposomas están presentes en algunos hidratantes vaginales y son microesferas recubiertas de una capa lipídica que almacenan agua en su interior para luego liberarla lentamente, obteniéndose efecto prolongado en el tiempo (5).

Si bien los hidratantes vaginales no son tan efectivos para la sequedad vaginal como las hormonas, pueden disminuir e incluso eliminar síntomas de la AVVP (1).

**Lubricantes vaginales.** Los lubricantes se aplican durante la actividad sexual, para disminuir fricción y dispareunia. La elección dependerá de las preferencias de la mujer o su pareja (14). Pueden ser a base de agua, aceite, glicerina o silicona. Los lubricantes a base de aceites, pueden erosionar los preservativos, mientras que los basados en agua o silicona son seguros al no dañar el látex (1,5). La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (5), recomienda la combinación de lubricantes con hidratantes vaginales, como la primera línea terapéutica para síntomas leves o moderados de AVVP.

**Vitaminas, isoflavonas y hierbas.** Se ha señalado que la vitamina D tiene algún papel en la diferen-

ciación del epitelio escamoso vaginal. Yildirim (29) realizó estudio transversal en 60 mujeres con útero intacto y con uno a tres años de posmenopausia. Treinta habían recibido por un año 1,25 Hidroxivitamina D ( $0,5 \mu\text{g}/\text{día}$  de calcitriol) por vía oral (Grupo I) y 30 no habían recibido la medicación (Grupo II). No existía diferencia significativa en edad, años de posmenopausia, síntomas y pH vaginal. Tomaron citología vaginal y encontraron que las del grupo I tuvieron significativamente mayor porcentaje de células superficiales,  $35,3 \pm 2,5$  vs.  $5,4 \pm 7,5$  y significativamente menor porcentaje basales/parabasales,  $21,0 \pm 1,5$  vs.  $64,0 \pm 5,4$ . No observaron diferencias en células intermedias. Señalan no conocer reportes previos del efecto de la vitamina D en la vagina y consideran necesario identificar receptores de vitamina D en epitelio vaginal que pudiesen estar involucrados en regulación, crecimiento y diferenciación. El receptor de la vitamina D es intracelular y se ha encontrado en varios tejidos epiteliales: riñones, tiroides, suprarrenales, tracto gastrointestinal, mama y piel. No está aceptado que la vagina sea órgano blanco para la vitamina D o sus análogos (29) y todavía no existen datos para su recomendación en el manejo de la AVVP.

Son limitados y contradictorios la información sobre las plantas aloe vera, caléndula, uña de gato, borraja, manzanilla, lavanda y té verde. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (5) señala que no existe suficiente evidencia para avalar su recomendación. El estudio Herbal Alternatives for Menopause [HALT], doble ciego, randomizado, placebo controlado, con seguimiento a un año encontró en 351 mujeres con AVVP que suplementos dietarios, black cohosh, soja y otras hierbas, no tuvieron efecto benéfico al evaluar IMV ni cambios significativos en FSH o estradiol. El estudio permite observar que fue alto el cumplimiento para los regímenes evaluados (30). Algunos estudios señalan que el consumo prolongado de dieta rica en soja o con suplementos de isoflavonas como el trébol rojo, puede tener efecto sobre el epitelio vaginal favoreciendo la maduración, aunque no hay certeza del impacto en las manifestaciones clínicas (31).

En un ensayo clínico en 90 brasileras no histerectomizadas con síntomas de AVVP, se establecieron tres grupos para recibir tratamiento doce semanas. Grupo I:  $1\text{g}/\text{día}$  de isoflavona gel vaginal al 4% [Conteniendo  $0,05\text{g}$  de extracto seco de grano de soya]. Grupo II:  $0,5\text{g}/\text{día}$  de crema vaginal que contenía estrógenos conjugados [ $0,625\text{mg}/\text{g}$ ]. Grupo III:  $1\text{g}$  de placebo en gel [Carbopol, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sodio y agua]. El 70% con sequedad vaginal severa y 30% moderada. Después del tratamiento, en el Grupo I el 56,7% tenían sequedad leve, el 3,3% moderada y el 40% no tenían manifestaciones. En el grupo de estrógenos conjugados, el 35% tenían síntomas leves y el 65% no tenían sequedad. En el grupo pla-

cebo, el 36% tenían síntomas moderados, el 44% leve y el 20% no tenían sequedad. Isoflavonas en gel mostró ser efectivo para aliviar síntomas severos de sequedad vaginal, simulando el efecto de estrógenos. La mejoría de la sequedad vaginal fue del 96,7% en el grupo isoflavonas, del 100% con estrógenos y del 64% con placebo (32).

El mismo estudio evaluó dispareunia, habiendo mejoría en 96,7% de isoflavonas, 95% con estrógenos y 60% con placebo. Se observó incremento en el IMV con ambas terapéuticas frente al placebo. La administración de isoflavonas en gel vaginal puede ser buena para AVVP, cuando no desean usar hormonas o tienen contraindicaciones (32). Sin embargo, otros estudios no han demostrado mejoría. Nikander (33) en 64 posmenopáusicas, con antecedente cáncer de mama y luego de tres meses de 114 mg/día de isoflavonas o placebo, no encontró mejoría de la sequedad vaginal ( $p=0,327$ ). Tampoco observó cambios en el porcentaje de células parabasales, intermedias o superficiales ( $p=0,057$ ). Opiniones recientes indican que la exposición prolongada a fitoestrógenos es necesaria para esperar efectos positivos sobre el epitelio vaginal (34).

**Terapéutica estrogénica.** La terapia estrogénica es la más efectiva para la AVVP [Nivel de evidencia A] (1,4,5,12,35). Es igual de eficaz la administración sistémica o local, debe preferirse la primera cuando además de los síntomas vaginales hay oleadas de calor (12,15,35,36). La terapia estrogénica local (TEL) se indica cuando los cambios en el estilo de vida y/o la terapia no hormonal, no han sido efectivos en AVVP leve o moderada y siempre cuando los síntomas son severos (3).

La TEL causa mejoría de síntomas de AVVP y restaura la fisiología vaginal (13,37), incrementa el IMV, restaura el pH, aumenta el crecimiento capilar subepitelial, engruesa el epitelio e incrementa las secreciones (4,5,17). Todos los estrógenos son eficaces y seguros (5). North American Menopause Society (36) recomienda la más bajas dosis de TEL, sin progestina, debido a que la hiperplasia endometrial se ha observado con dosis altas de estrógenos [Nivel de evidencia B] (1). Así mismo, International Menopause Society (35) recomienda la más baja dosis de estrógenos vaginales sin adición de progestina, debido a que la absorción sistémica por esta vía no alcanza niveles que estimulen el endometrio. La TEL debe ser individualizada, se administra una dosis diaria por dos semanas y luego tres, dos o una dosis semanal (1).

Si los estrógenos sistémicos no mejoran suficiente la AVVP, se debe adicionar TEL. Se ha señalado que 10-25% de las mujeres que reciben terapia hormonal sistémica continúan con síntomas de AVVP (2,36).

La relación entre TEL y recurrencia del cáncer de mama no está establecida. Debido al efecto mitogénico de los estrógenos en las células mama-

rias, se contraindican en sobrevivientes de cáncer mamario con AVVP. Se prefiere recomendar hidratantes y lubricantes, no obstante, no existen resultados sólidos que sustenten la recomendación. En un estudio en sobrevivientes de cáncer mamario con síntomas de AVVP, 69 recibieron TEL, 36 con 100 mg/g de crema y 33 recibieron 25 µg de 17 β-estradiol en tabletas vaginales. No se encontró asociación entre TEL y recurrencia de cáncer de mama, HR: 0,57 (IC95%: 0,20-1,58;  $p=0,28$ ) (38). El manejo de la AVVP con TEL en mujeres que han sido tratadas por cánceres no hormonodependientes es igual al de mujeres sin historia de cáncer (1). Para mujeres que han recibido radiación terapéutica pélvica, bajas dosis de estrógenos vaginales puede estar indicada para estimular la regeneración epitelial, mejorar la elasticidad y lubricación (1).

TEL se puede realizar con tabletas, óvulos, pesarios, cremas o anillos vaginales conteniendo estradiol, estriol, estrona o estrógenos conjugados con igual eficacia (2,12,13,16). En un estudio (39) placebo controlado, doble ciego, aleatorizado, realizado en 45 centros de Estados Unidos y en 4 de Canadá, se evaluaron 309 posmenopáusicas no hysterectomizadas, 205 recibieron 10 µg/17β-estradiol y 104 placebos. Desde las dos semanas de tratamiento se observó aumento significativo de células superficiales e intermedias y disminución en las parabasales en el grupo con estradiol. Al inicio del estudio el IMV de ambos grupos no tenía diferencias, al finalizar el grupo placebo conservó igual puntuación mientras que el de TEL disminuyó ( $p<0,001$ ). Una proporción significativamente mayor de mujeres del grupo TEL conservó el pH vaginal en 5,5.

Los anillos vaginales de acetato de estradiol liberan 50 µg/día o 100 µg/día de estradiol y se cambian cada tres meses. El aporte anual es 2,74 mg de estradiol, menor que la que aportan las cremas vaginales (15,16).

Estriol a 0,5 mg está disponible en anillos, cremas, óvulos o tabletas vaginales (1). Griesser (40) realizó ensayo clínico en 59 centros alemanes, incluyendo 436 mujeres con diagnóstico de AVVP; 142 fueron asignadas a 0,2 mg de estriol [Grupo I]; 147 mujeres a 0,03 mg de estriol [Grupo II] y 147 a placebo [Grupo III], durante doce semanas. En el primer grupo el IMV se incrementó desde  $9,3 \pm 10,6$  hasta  $46,3 \pm 17,0$  ( $p<0,001$ ). En el segundo grupo se incrementó desde  $11,7 \pm 12,9$  a  $38,4 \pm 19,4$  ( $p<0,001$ ). En el grupo placebo no hubo cambio significativo.

En otro estudio en 167 españolas posmenopáusicas (41), aleatorizadas a recibir gel vaginal con 50 µg de estriol o placebo, administrados diariamente por tres semanas y posteriormente dos veces a la semana hasta la semana doce, se observó que el promedio de cambio en la maduración vaginal fue

26,9 ± 23,33 en el grupo estriol y 3,2 ± 16,48 en el placebo ( $p < 0,001$ ). También se observó reducción significativa del pH con la TEL. El 88,2% y el 86,5% del grupo estriol, así como el 66,7% y el 75,0% del placebo, mejoraron de la sequedad vaginal y la dispareunia, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Ellos (41) establecieron un puntaje global de síntomas que permite observar que el estriol en gel es superior al placebo en la mejoría de la AVVP, incluso desde los tres meses de iniciado el tratamiento ( $p = 0,018$ ).

Los estrógenos conjugados son eficaces para el tratamiento de la AVVP a 2 g/día [0,625 mg de ingrediente activo/g] o menos (15). Bachmann (42) evaluó eficacia y seguridad de 0,3 mg de estrógenos conjugados en crema vaginal comparados con placebo y observó que luego de doce semanas, existía mejoría del IMV y pH, tanto con dosis diaria o dos veces por semana ( $p < 0,001$ ). Ambos regímenes de administración redujeron la sequedad, ardor y prurito vaginal ( $p < 0,001$ ), así como la dispareunia ( $p < 0,01$ ). No se reportó hiperplasia o carcinoma endometrial.

El promestrieno es un análogo del estradiol que se absorbe menos del 1%, efectivo para revertir los cambios causados por la deficiencia estrogénica. Posee actividad antiatráfica in tracto genitourinario, sin inducir cambios en los niveles séricos de estradiol, FSH y LH. Santos (43) comparó estrógenos conjugados con promestrieno en crema vaginal y observó que ambos mejoraron la sintomatología de AVVP, teniendo el segundo menor impacto en la actividad sistémica. Promestrieno en crema vaginal, facilita la regeneración del epitelio y favorece el trofismo y vascularización.

La TEL no se debe utilizar en casos de sangrado genital de causa desconocida. El impacto de la TEL en mujeres con riesgos tromboembólicos no está estudiado. No se han reportado fenómenos tromboembólicos venosos con la administración de estrógenos vaginales. Datos en mujeres de alto riesgo son desconocidos (1).

*Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMS)*. Grupo de sustancias que actúan a través del receptor de estrógeno y pueden ser agonistas o antagonistas según el órgano diana (44,45). Los más estudiados: tamoxifeno, ospemifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno y levormeloxifeno. Ha sido descontinuado el estudio del arzoxifeno por incrementar el riesgo de tromboembolismo venoso, inducir oleadas de calor y eventos adversos ginecológicos (44). El raloxifeno y el tamoxifeno tienen efecto favorable en osteoporosis y profilaxis del cáncer mamario respectivamente, con aprobación por la FDA (12). El primero aparentemente no tiene efecto agonista en la vagina y el segundo si lo posee, pero no está en consideración para la AVVP (45).

El lasofoxifeno actúa positivamente en tejido vaginal, sin proliferación endometrial, en animales

(12). El estudio PEARL [The Postmenopausal Evaluation and Risk-Reduction with Lasofoxifene Trial], mostró que disminuye el pH vaginal en posmenopáusicas, mejora IMV, incrementa células superficiales (46) y mejora la dispareunia en AVVP (1,12). El mismo estudio estimó reducción en cáncer de seno, HR: 0,21 (IC95%: 0,08-0,55) (1). Ha sido estudiado a 0,25 mg y 0,5 mg por vía oral, aprobado en Europa y no por FDA (1).

El ospemifeno administrado vía oral, es efectivo para sequedad vaginal y dispareunia asociadas con AVVP [Nivel de evidencia A] (1). No se ha informado efecto proliferativo endometrial, pero se requieren más estudios (12,15). En una valoración (46) fase III, realizada en 826 posmenopáusicas, se comparó ospemifeno a 60 mg y 30 mg con placebo. Después de doce semanas de tratamiento, las células superficiales aumentaron en los grupos de ospemifeno, 7,8% y 10,8%, en comparación con placebo, que incrementó 2,2% ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de parabasales disminuyó significativamente con ospemifeno, 21,9% y 30,1%, frente al placebo 3,98% ( $p < 0,001$ ). El pH vaginal también disminuyó significativamente con el medicamento frente placebo. A todas las mujeres les fue suministrado lubricante no hormonal para utilizar a necesidad. Durante la primera semana del estudio entre el 33% y 36% de todas, manifestaron utilizarlo. Al final del estudio, el porcentaje de mujeres que lo utilizaban, se redujo en todos los grupos, siendo más sensible con Ospemifeno 60 mg. No se observó sangrado vaginal, hiperplasia o carcinoma endometrial. Los autores concluyeron en este estudio doble ciego realizado en 76 centros de los Estados Unidos, en mujeres entre 40 y 80 años de edad, FSH >40 y síntomas moderados o severos de AVVP, el Ospemifeno 60 mg/día es eficaz y seguro para AVVP (46). Es el primer SERMs por vía oral específicamente para sequedad vaginal y dispareunia asociada a AVVP.

*Complejos de estrógenos selectivos del tejido (TSECs)*. Son el acoplamiento de estrógeno con SERMs, para administrar por vía oral y evitar la administración de progestina. El primer TSECs acopla bazedoxifeno con estrógenos conjugados (12), cuya eficacia y seguridad han sido evaluadas en Selective Estrogen Menopause and Response to Therapy [SMART] (47). Incluyó 652 mujeres con AVVP moderada a severa, que fueron aleatorizadas a: [A] bazedoxifeno 20 mg más estrógenos conjugado 0,45 mg, [B] bazedoxifeno 20 mg más estrógenos conjugado 0,625 mg, [C] bazedoxifeno 20 mg, [D] placebo. A las doce semanas encontraron que en los dos primeros grupos, el porcentaje de células parabasales cambió significativamente con respecto a los otros ( $p < 0,01$ ). Además, hubo aumento significativo en la proporción de intermedias, siendo más favorable con TSECs ( $p < 0,001$ ). El pH vaginal disminuyó significativamente con ambas dosis de TSECs y no se observaron cambios

con placebo o bazedoxifeno. No se han observado diferencias frente a placebo, en dolores mamarios, desórdenes endometriales o sangrado vaginal, aunque la vaginitis es más alta (48). Los estudios se encuentran en fase III (1).

*Dehidroepiandrosterona (DHEA)*. La (DHEA) y su sulfato (DHEA-S) son los más abundantes esteroides sexuales circulantes en la mujer. Sus niveles disminuyen con la edad, con pérdida del 60% después de la menopausia (49). Estudios preclínicos señalan que la administración vaginal de andrógenos derivados de la DHEA, es benéfica en la formación de colágeno en la lámina propia, muscular y epitelial de la vagina (50). Se ha señalado que la administración intravaginal aumenta el IMV y disminuye pH sin aumentar los niveles estrogénicos por encima del rango postmenopáusico (51). DHEA al 0,5% por doce semanas mejora la sintomatología relacionada con la AVVP (15,49-51). Labrie (52) en 216 postmenopáusicas, utilizando óvulos de DHEA a 0,25%, 0,5% y 1%, observaron mejoría de AVVP a las dos semanas. Con las tres dosis y luego de doce semanas, también observaron cambios favorables en secreción, color, grosor e integridad vaginal ( $p < 0,0001$ ). Labrie (51) midiendo once metabolitos séricos, encontraron mínimos o ningún cambio con la administración vaginal de DHEA y sostienen que ello es indicador de la acción local, sin efectos sistémicos (49). North American Menopause Society en pronunciamiento del 2013, la considera prohormona y sostiene que futuras investigaciones son necesarias (1).

*Regulador selectivo tisular de la actividad estrogénica (STEAR)*. El principal producto es Tibolona, esteroide sintético con propiedades androgénicas, estrogénicas y gestagénicas, según el tejido. Ofrece seguridad endometrial con su administración por 24 meses (53), mejora síntomas psicológicos, somáticos y sexuales. En un estudio en 140 postmenopáusicas, comparando tibolona con terapia hormonal, se encontró que la primera mejoró en mayor magnitud la puntuación en el Índice de Función Sexual Femenina (54). También mejora el flujo sanguíneo, lubricación vaginal, el interés y deseo sexual (53). Comparada con terapia hormonal, tibolona es mejor al evaluar frecuencia, satisfacción y disfrute sexual. Incrementa los niveles de testosterona libre en mujeres con niveles bajos de andrógenos (53), por tanto puede ser una buena opción en mujeres con trastornos del deseo sexual. El pronunciamiento de North American Menopause Society del 2013, no hizo alusión a tibolona dentro del manejo de la AVVP (1).

#### **APLICACIÓN DE LÁSER LOCAL: UNA NUEVA PROPUESTA**

Recientemente se ha señalado que láser fraccionado de Erbio: YAG o CO2 sobre la mucosa va-

ginal atrófica, induce incremento en la lubricación vaginal, colagenogénesis y mejoría del trofismo epitelial, lo que revierte la AVVP. El restablecimiento de las células epiteliales, favorecería la recolonización por lactobacillus, disminución del pH y reactivación de las barreras ácidas a los patógenos. Un estudio piloto para evaluar la eficacia del láser fraccionado de CO2 en AVVP (55), fue realizado en 50 mujeres con edad  $59,6 \pm 5,8$  años. Se evaluaron los síntomas antes y después de doce semanas de tres aplicaciones de láser de CO2. Valoración realizada por escala visual análoga, índice de salud vaginal y la escala SF-12. El láser fraccionado de CO2 fue efectivo para reducir sequedad, ardor, prurito vaginal, dispareunia y disuria ( $p < 0,001$ ). Se observó mejoría en el índice de salud vaginal, de  $13,1 \pm 2,5$  se cambió a  $23,1 \pm 1,9$  después del tratamiento ( $p < 0,001$ ). Los índices de calidad de vida física y mental fueron mejores posterior al tratamiento ( $p < 0,001$ ). El 84% de las mujeres manifestaron estar satisfechas con el procedimiento y fue mínimo el discomfort en la aplicación debido a la inserción y movimientos de la sonda. Futuros estudios se deberán realizar con seguimientos a largo plazo. North American Menopause Society en su pronunciamiento del 2013 no hizo alusión a esta terapéutica (1).

#### **RECOMENDACIONES**

La terapéutica para AVVP es para aliviar síntomas, revertir cambios vaginales, mejorar la función sexual y la calidad de vida. No hay precisiones sobre el tiempo de uso. La terapia hormonal sistémica o local, con vigilancia clínica apropiada puede continuarse mientras los síntomas estén presentes [Nivel de evidencia C] (1). Del 80-90% de las mujeres logran mejoría y el fracaso del tratamiento obliga a considerar otras condiciones como dermatitis, dermatosis o vulvodinia (2).

En mujeres con historia de cáncer de seno o endometrial, el manejo de la AVVP se realizará según preferencia de la mujer, necesidad, comprensión de los potenciales riesgos y con acompañamiento oncológico [Nivel de evidencia C]. En mujeres con cáncer no hormonodependientes, el tratamiento para la AVVP es similar al que se realiza en mujeres sin cáncer [Nivel de evidencia B]. Sangrado en posmenopáusicas con útero intacto, requieren evaluación por ultrasonido y/o biopsia endometrial [Nivel de evidencia A] (1).

Se debe brindar información a las mujeres acerca de la AVVP y su efecto negativo en la actividad sexual y calidad de vida. Las diferentes alternativas de tratamiento deben ser ofrecidas. Existe desconocimiento de los tratamientos locales que están disponibles, lo cual fue mostrado en "The Women's Voices in the Menopause" (56), donde se observó que el 42% de 4246 postmenopáusicas que vivían

al norte de Europa, Estados Unidos o Canadá, no conocían la disponibilidad de tratamiento. Para el 70%, sus médicos no dialogaban sobre AVVP. Recientemente se ha propuesto Vulvovaginal Symptoms Questionnaire [VSQ], para medir los síntomas vulvovaginales en posmenopáusicas (57). En octubre del 2014, International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) y The North American Menopause Society (NAMS) propusieron una nueva terminología para la AVVP. Las dos sociedades consideraron como término más apropiado: Genitourinary Syndrome of Menopause (58).

## CONCLUSIONES

AVVP es una patología que no se identifica suficientemente aunque deteriora la actividad sexual y la calidad de vida. Los profesionales de la salud deben poseer adecuados conocimientos para contribuir a preservar la función sexual en posmenopáusicas. Las mujeres y sus parejas, deben estar informadas de las herramientas terapéuticas disponibles para mantener la salud vaginal y función sexual. Los lubricantes e hidratantes son línea terapéutica, los preparados hormonales están disponibles para tratamiento y no para prevención. El láser surge como potencial opción terapéutica. Genitourinary Syndrome of Menopause, ha sido propuesto como el término más adecuado para llamar a la AVVP.

## REFERENCIAS

1. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902.
2. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22.
3. Chism L. Overcoming resistance and barriers to the use of local estrogen therapy for the treatment of vaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2012;4:551-557.
4. Rees M, Pérez-López FR, Ceasu I, Depypere H, Erel T, Lambrinoudaki I, *et al*. EMAS clinical guide: Low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012;73:171-174.
5. Palacios S, Cancelo M, Castelo-Branco C, González S, *et al*. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sobre la prevención y el tratamiento de la atrofia vaginal. *Prog Obstet Ginecol* 2012;55:408-415.
6. Monterrosa-Castro A, Paternina-Caicedo A, Romero-Pérez I. La calidad de vida de las mujeres en edad media varía según el estado menopáusico. *latreia* 2011;24:136-145.
7. Monterrosa-Castro A, Blumel JE, Chedraui P. Calidad de vida de mujeres en postmenopausia. Valoración con "Menopause Rating Scale" de tres etnias colombianas diferentes. *MedUNAB* 2009;12:80-85.
8. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause* 2013;20:1043-8.
9. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med* 2013;10:1790-1799.
10. Simon JA, Nappi RE, Kingsberg SA, Maamari R, Brown V. Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners. *Menopause* 2014;21:137-142.
11. Wyeth Pharmaceuticals. REVEAL: Revealing Vaginal Effect At mid-Life. Surveys of Postmenopausal Women and Health Care Professionals Who Treat Postmenopausal Women. Disponible en: [www.reveal-survey.com/pdf/reveal-survey-results.pdf](http://www.reveal-survey.com/pdf/reveal-survey-results.pdf)
12. Tan O, Bradshaw K, Carr B. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012;19:109-117.
13. Simon AJ, Pinkerton J, Kagan R, Krychman M, Goldstein S. Managing vaginal atrophy and its symptoms in menopause. *OBG management. Supplement* 2010. Disponible en: [http://www.obgmanagement.com/fileadmin/obg\\_archive/pdf/Supp/SupplOBG\\_vaginalatrophy1.pdf](http://www.obgmanagement.com/fileadmin/obg_archive/pdf/Supp/SupplOBG_vaginalatrophy1.pdf)
14. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal Atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:87-94.
15. Ibe C, Simon JA. Vulvovaginal atrophy: Current and future therapies. *J Sex Med* 2010;7:1042-1050
16. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001500.
17. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women:2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14(3 Pt 1):355-69.
18. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1646-53.
19. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, *et al*. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463-73.
20. Sinha A, Ewis AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2013;16(3):305-12.
21. Dezzutti CS, Brown ER, Moncla B, Russo J, Cost M, Wang L, *et al*. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV-1 activity. *PLoS One* 2012;7:e48328.

22. Brown JM, Hess KL, Brown S, Murphy C, Waldman AL, Hezareh M. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013;121:773-80.
23. Karaosmanoglu O, Cogendez E, Sozen H, Asoglu MR, Akdemir Y, Eren S. Hyaluronic acid in the treatment of postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:156-7.
24. Ekin M, Yaoar L, Savan K, Temur M, Uhri M, Gencer I, KÁvanç E. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:539-43.
25. Van der Laak JAWM, De Bie LMT, De Leeuw H, De Wilde PCM, Hanselaar AGJM. The effect of Replens® on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry. *J Clin Pathol* 2002;55:446-51.
26. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994;61:178-80.
27. Hubbard GB, Carey KD, Levine H. Evaluation of a vaginal moisturizer in baboons with decreasing ovarian function. *Lab Anim Sci* 1997;47:36-9.
28. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause—cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995;21:51-6.
29. Yildirim B, Kaleli B, Düzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004;49(4):334-337.
30. Newton KM, Reed SD, Grothaus L, Ehrlich K, Guiltinan J, Ludman E, Lacroix AZ. The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study: background and study design. *Maturitas* 2005;16;52:134-46.
31. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:257-64.
32. Lima SM, Yamada SS, Reis BF, Postigo S, Galvão da Silva MA, Aoki T. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas* 2013;74:252-8.
33. Nikander E, Rutanen E, Nieminen P, Wahlström T, Ylikorkkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005;85:137-42.
34. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;139:225-36.
35. De Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, *et al*. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-37.
36. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-71.
37. Al-Baghdadi O, Ewies AAA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009;12:91-105.
38. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003;6:45-52.
39. Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008;112(5):1053-60.
40. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, Fielder K, Sueskind M. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol. *Maturitas* 2012;71:360-8.
41. Cano A, Estévez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL *et al*. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause* 2012;19:1130-9.
42. Bachmann G1, Bouchard C, Hoppe D, Ranganath R, Altomare C, Vieweg A, *et al*. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause* 2009;16:719-27.
43. Santos I, Clissold S. Urogenital disorders associated with oestrogen deficiency: the role of promestrieno as topical oestrogen therapy. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:644-51.
44. Winneker RC, Harris HA. Progress and prospects in treating postmenopausal vaginal atrophy. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:129-32.
45. Pinkerton JV, Stanczyk FZ. Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2014;21:309-19.
46. Bachmann GA, Komi JO; Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480-6.
47. Bachmann G, Bobula J, Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:132-40.
48. Kagan R, Williams S, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:281-9.
49. Labrie F. Intravaginal DHEA, by a strictly local action, exerts beneficial effects on both vaginal atrophy symptoms and sexual dysfunction. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010;4:499-507.
50. Panjari M, Davis S. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: A review of the evidence. *Maturitas* 2011;70:22-5.
51. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, *et al*. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause* 2009;16:897-906.
52. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L

- L, Gomez JL, *et al.* Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16:907-22.
53. Garefalakis M, Hickey M. Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: a review of the clinical evidence. *Clin Interv Aging* 2008;3:1-8.
54. Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric* 2010;13:147-56.
55. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, *et al.* A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014;17:363-9.
56. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: Results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010;67:233-8.
57. Erekson EA, Yip SO, Wedderburn TS, Martin DK, Li FY, Choi JN, *et al.* The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: a questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2013;20:973-9.
58. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause* 2014;21:1063-8.
-

## Trabajos Originales

# Gonadotropina coriónica en flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas

Angélica Urdaneta-García<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Jorly Mejía-Montilla<sup>1</sup>, Duly Torres-Cepeda<sup>1</sup>, Joel Santos-Bolívar<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Ismael Suárez-Torres<sup>1</sup>, Anny Cuevas-González.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la eficacia diagnóstica de la determinación de gonadotropina coriónica en flujo vaginal para el diagnóstico de la rotura prematura de membranas. **Método:** Investigación de tipo prospectiva en muestra de 270 embarazadas que asistieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Los grupos consistieron en pacientes con rotura prematura de membranas (grupo A; n = 135) y embarazadas con membranas intactas (grupo B; n = 135), consideradas como controles. Se evaluaron las características generales, valores de gonadotropina coriónica en flujo vaginal y efectividad diagnóstica. **Resultados:** La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica en flujo vaginal fue de  $32,9 \pm 1,6$  semanas para el grupo A y  $33,1 \pm 1,9$  semanas para el grupo B ( $p = ns$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna y la frecuencia de paridad entre ambos grupos de tratamiento ( $p = ns$ ). Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de gonadotropina coriónica en flujo vaginal ( $697,4 \pm 382,4$  mUI/mL) comparado con las embarazadas del grupo B ( $91,4 \pm 47,1$  mUI/mL;  $p < 0,0001$ ). Un valor de corte de 100 mUI/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,96 con una sensibilidad del 97,0%, especificidad del 51,1%, valor predictivo positivo del 66,5% y valor predictivo negativo del 94,5%. **Conclusión:** La determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica en el flujo vaginal es una técnica diagnóstica útil para la rotura prematura de membranas.

**PALABRAS CLAVE:** *Gonadotropina coriónica, rotura prematura de membranas, líquido amniótico*

## SUMMARY

**Objective:** To establish the diagnostical efficacy of chorionic gonadotropin in vaginal fluid determination for diagnosis of premature rupture of membranes. **Method:** A prospective research type was done with a sample of 270 pregnant women who assisted to obstetrics emergency at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Groups consisted in patients with premature rupture of membranes (group A; n = 135) and pregnant women with intact membranes (group B; n = 135), considered as controls. General characteristics, values of chorionic gonadotropin in vaginal fluid and diagnostic efficacy were evaluated. **Results:** Gestational age at the moment of determination chorionic gonadotropin in vaginal fluid was  $32.9 \pm 1.6$  weeks in group A and  $33.1 \pm 1.9$  weeks in group B ( $p = ns$ ). There were no significant differences in maternal age and frequency of parity between groups ( $p = ns$ ). Patients in group A showed significant higher concentrations of chorionic gonadotropin in vaginal fluid ( $697.4 \pm 382.4$  mUI/mL) compared with pregnant women in group B ( $91.4 \pm 47.1$  mUI/mL;  $p < 0.0001$ ). A cut-off point of 100 mUI/mL showed a under the curve value of 0.96 with a sensitivity of 97.0%, specificity of 51.1%, positive predictive value of 66.5% and



negative predictive value of 94.5%. *Conclusions:* Determination of chorionic gonadotropin concentrations in vaginal fluid is a useful diagnosis tool for premature rupture of membranes.

**KEY WORDS:** *Chorionic gonadotropin, premature rupture of membranes, amniotic fluid*

## INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas (RPM) se presenta en 5-15% de todos los partos a término y en 20-40% de los partos pretérminos. La complicación más común es la infección. Aunque los embarazos a término con RPM tienen riesgo de infección, la principal amenaza ocurre en los embarazos pretérminos. El riesgo de infección se incrementa en forma concomitante con un periodo de latencia prolongado (1).

La RPM es fácil de diagnosticar cuando se demuestra la salida de líquido amniótico a través del cuello pero es más difícil cuando existe la duda sobre si esta ha ocurrido. El fallo al identificar a estas pacientes puede llevar al fallo de la implementación de conductas obstétricas, mientras que el falso diagnóstico puede llevar a intervenciones inapropiadas como hospitalización e interrupción del embarazo.

El diagnóstico generalmente depende de una combinación de factores, incluyendo antecedentes de la paciente, examen físico, identificación del índice de líquido amniótico y la prueba de nitrazina (2,3). Sin embargo, en los casos donde no existe RPM, los métodos tradicionales se han asociado con tasas de falsos positivos y falsos negativos de 17,4% y 9,4%, respectivamente (4). Los resultados falsos positivos de la prueba de nitrazina se han asociado con cervicitis, vaginitis, contaminación vaginal por semen, orina alcalina y sangre.

La ausencia de una prueba no invasiva "ideal" para el diagnóstico de RPM ha llevado a la búsqueda de marcadores bioquímicos alternativos. Se han evaluado las concentraciones vaginales de diaminoxidasa, prolactina, alfafetoproteína (AFP), fibronectina fetal y proteína 1 fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1) (5-11). Sin embargo, la prolactina y la AFP no son marcadores útiles en la RPM debido a que sus concentraciones se sobreponen entre las embarazadas con y sin RPM (6-9). Más aún, la liberación crónica de fibronectina previo al parto en embarazadas con membranas intactas puede llevar a resultados falso positivos (9,10). La IGFBP-1 tiene una sensibilidad de 74,4% y un valor predictivo negativo de 55,6% (11).

La gonadotropina coriónica (HCG) es una glicoproteína producida exclusivamente por el sincitiotrofoblasto en la placenta (12). Con la progresión del embarazo, las concentraciones promedio se

incrementa en la circulación materna hasta aproximadamente 54.000 mUI/mL a las 8-12 semanas de gestación. Posteriormente declina alcanzando una meseta aproximadamente a las 20 semanas. Estas concentraciones se mantienen alrededor de 12.000 mUI/mL durante el tercer trimestre. Está presente en el líquido amniótico al igual que en la sangre y en la orina materna en concentraciones que varían de 2.000 a 70.000 mUI/mL (12). También es secretada por las células vaginales y está presente en pequeñas concentraciones en el fluido vaginal.

La determinación de HCG en flujo vaginal es una prueba fácil, económica, rápida y no invasiva, que se puede realizar en pacientes hospitalizadas y ambulatorias. Estudios previos han reportado diferentes valores diagnósticos (13-15). El objetivo de la investigación fue establecer la eficacia diagnóstica de la determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana en flujo vaginal para el diagnóstico de la rotura prematura de membrana.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Investigación de tipo prospectivo realizado en el Hospital Central "Dr. Urquinaona" entre enero del 2010 y diciembre del 2012. La muestra fue probabilística intencional de pacientes en las que se recolectó la secreción vaginal después de obtener la aprobación del Comité de Ética del hospital y el consentimiento por escrito de las mujeres con embarazos de 20 a 36 semanas. La edad gestacional fue establecida por la fecha de última regla y confirmada por la evaluación ecográfica antes de las 14 semanas. Todas las mujeres seleccionadas presentaban embarazos simples.

Se excluyó a las embarazadas con menos de 20 semanas de embarazo, restricción del crecimiento intrauterino del feto, polihidramnios, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, anomalías fetales, muerte fetal intrauterina o embarazo postérmino, enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión arterial crónica o gestacional), diagnóstico de parto pretérmino, presencia de infección intrauterina (por ejemplo, corioamnionitis) o materna activa, presencia de sangrado o infección vaginal, relaciones sexuales en las 48 horas previas a la realización de la evaluación, neoplasias, enfermedades inmunológicas u obesidad. Así mismo, fueron excluidas las embarazadas con

sangrado y flujo vaginal patológico y aquellas que se negaron a participar en el estudio.

Las pacientes fueron divididas en 2 grupos: grupo A o de estudio, pacientes con RPM confirmada por acumulo de líquido amniótico, prueba de helechito y papel de nitrazina positiva y grupo B o controles, pacientes sin RPM que fueron seleccionadas por tener la misma edad gestacional, evaluadas en el Servicio de Obstetricia y que asistieron a la consulta prenatal, sin enfermedad ni complicaciones. Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y concentraciones de HCG en flujo vaginal. Todos los procedimientos y las evaluaciones ecográficas fueron realizados por un único investigador para eliminar las diferencias interobservador.

Para la obtención de la muestra de flujo vaginal, después de confirmar la ausencia de sangre, esta fue limpiada con una gasa estéril y se colocó un espéculo estéril en vagina. Se procedió a irrigar el fondo de saco vaginal posterior con 3 ml de solución fisiológica estéril usando una jeringa de 10 ml; inmediatamente, con la misma jeringa, se aspiró todo el líquido, el cual se depositó en un tubo de ensayo estéril tapado. Se centrifugó la muestra de inmediato a 1.750 G por 5 min y fue almacenada a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta que se determinó las concentraciones de HCG en forma cuantitativa. Las concentraciones se determinaron por inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (Ortho-Clinical-DiagnosticsInc, EEUU.), con una sensibilidad analítica de 0,5 mUI/mL y un coeficiente de variación inter e intraensayo menor de 10%. Se analizaron todas las muestras de flujo vaginal en un mismo laboratorio usando la misma técnica.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar. La prueba de la

U de Mann-Whitney fue utilizada para comparar las variables continuas. La precisión de las concentraciones de HCG para el diagnóstico de RPM se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se seleccionó a un total de 270 embarazadas de las cuales el grupo A correspondió a las pacientes con RPM o casos ( $n = 135$ ) y el grupo B las embarazadas sin RPM que fueron seleccionadas como controles ( $n = 135$ ). La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones de HCG en flujo vaginal fue de  $32,9 \pm 1,6$  semanas para el grupo A y  $33,1 \pm 1,9$  semanas para el grupo B ( $p > 0,05$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna ni en la frecuencia de paridad entre ambos grupos de tratamiento ( $p > 0,05$ ).

En la Figura 1 se muestran las concentraciones de HCG en flujo vaginal en las pacientes de ambos grupos. Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de HCG ( $697,4 \pm 382,4$  mUI/mL) comparadas con las embarazadas del grupo B ( $91,4 \pm 47,1$  mUI/mL;  $p < 0,0001$ ).

En la Figura 2 se muestra la curva operador receptor para la precisión diagnóstica de las concentraciones de HCG en el flujo vaginal para el diagnóstico de RPM. Un valor de corte de 100 mUI/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,96 con una sensibilidad del 97,0% (IC 95%; 92,5-99,1%), especificidad del 51,1% (IC 95%; 42,3-59,8%), valor predictivo positivo del 66,5% (IC 95%; 59,4-73,0%) y valor predictivo negativo del 94,5% (IC 95%; 86,5-98,4%).

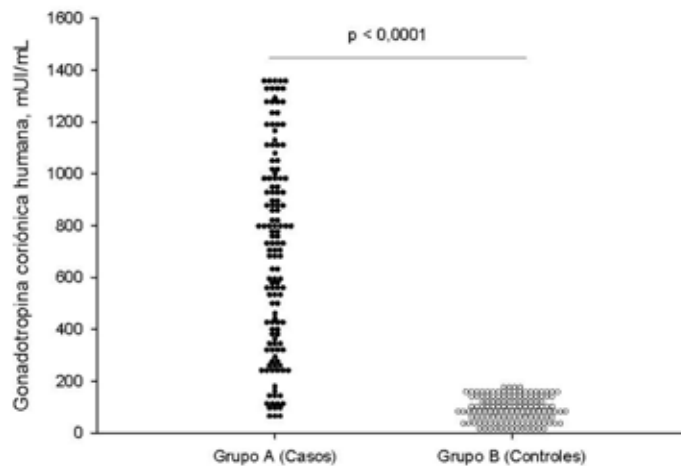


Figura 1. Concentración de gonadotropina coriónica en pacientes con y sin rotura prematura de membranas.

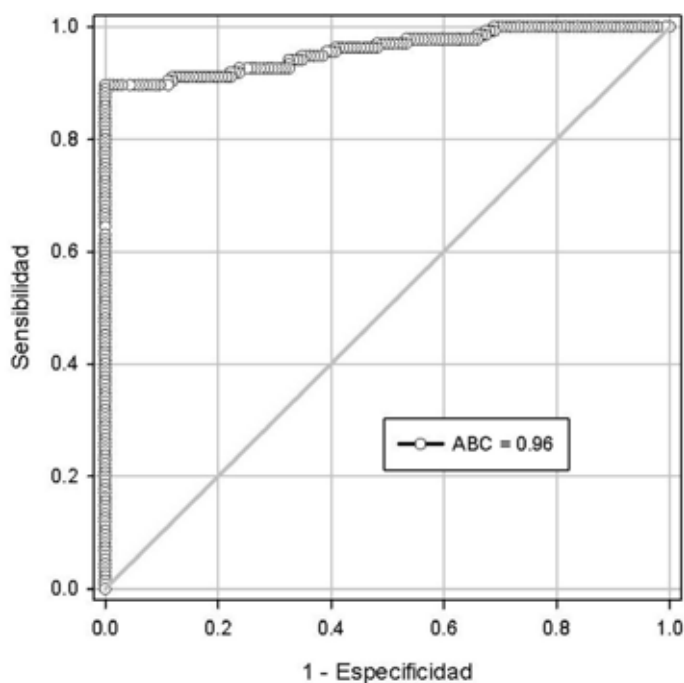


Figura 2. Curva operador receptor para las concentraciones de gonadotropina coriónica en flujo vaginal en el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

## DISCUSIÓN

La RPM está asociada con morbilidad infecciosa materno-fetal e inminente parto pretérmino o a término. Por estas razones el diagnóstico correcto es muy importante. Los antecedentes de la paciente, el interrogatorio y el examen físico generalmente son suficientes para el diagnóstico del 90% de los casos en los que se sospecha RPM. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza por el método tradicional: presencia de líquido amniótico en el fondo de saco, arborización del líquido amniótico y prueba de nitrazina (1)

Una técnica diagnóstica ideal debería ser aceptada tanto por las pacientes como por los médicos y debe ser apropiada, precisa y rápida. El uso de marcadores bioquímicos (AFP, diamino-oxidasa, prolactina o fibronectina fetal en el fluido vaginal) parecen ser métodos alternativos razonables para el diagnóstico de RPM (8,11). Estos marcadores tienen ventajas y desventajas. Sin embargo, no han alcanzado la popularidad debido a la complejidad y costo para su determinación. Uno de los marcadores bioquímicos para el diagnóstico preciso es la HCG, ya que no requiere elementos diferentes

a las pruebas habituales para el diagnóstico del embarazo, es de bajo costo y los resultados son rápidos.

La HCG está presente en el líquido amniótico, sangre materna y orina en valores de 2.000 a 70.000 mUI/mL. También es secretada por las glándulas cervicales, por lo tanto debe estar presente en ciertas cantidades en el fluido vaginal (menos de 10 mUI/mL después de las 20 semanas) (13,14). Después de la RPM, la gonadotropina coriónica puede ser detectada en altas concentraciones en los fluidos cervicovaginales (14).

Los resultados de la presente investigación demostraron que un valor de corte para HCG de 100 mUI/mL para el diagnóstico de RPM tiene sensibilidad de 97,0%, especificidad de 51,1%, valor predictivo positivo de 66,5% y valor predictivo negativo de 94,4%. Anai y cols (14), demostraron una diferencia significativa en las concentraciones de HCG en el diagnóstico de RPM en el segundo y tercer trimestre, proponiendo un valor de corte de 50 mUI/mL. Mangano y cols (16), propusieron un valor de corte de 100 mUI/mL en el fluido vaginal para la confirmación clínica de la RPM. Esim y cols (17), examinaron 141 pacientes y encontraron que

el valor de corte óptimo era de 65 mUI/mL con un valor de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 68%, 95%, 82% y 90%, respectivamente. En otra investigación realizada por Ni y cols (18), la sensibilidad y especificidad de la HCG fue de 97,7% y 100%, respectivamente. Kim y cols (13), estimaron un valor de corte de 39,8 mUI/mL de la HCG en RPM en 120 pacientes; la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo fue de 95,5%, 94,7%, 91,3% y 97,3%, respectivamente. Bahasadri y cols (19), encontraron un valor de corte de 79,5 mUI/mL con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 84%. Temel y cols (20), encontraron un valor de corte de 100 mUI/mL y los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron de 71,2%, 100%, 100% y 61,5%, respectivamente.

En Latinoamérica también se han hecho esfuerzos por establecer la utilidad de la HCG en el diagnóstico de RPM. Bufalino-Fianchino y cols (21), evaluaron 120 pacientes y demostraron que concentraciones en fluidos vaginales superiores a 17,1 mUI/mL se relacionaron con RPM y presentaban valores de sensibilidad de 98,3%, especificidad de 93,3%, valor de predicción positivo 93,6% y valor de predicción negativo 98,5%. Méndez-González y cols (22), refirieron un valor para HCG cualitativa por debajo del área de la curva de 0,939, con sensibilidad de 87%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 65%, sin falsos positivos y falsos negativos de 12,3%. Ramírez-Martínez y cols (23), evaluaron 175 pacientes y encontraron que los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 93,4%, 73,8%, 79,4% y 91,1%, respectivamente.

Como se puede observar, se han reportado diferentes valores de corte, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para la HCG en fluido vaginal para el diagnóstico preciso de RPM. La presencia de estas diferencias se debe probablemente a diferentes razones: diferencias en el número de pacientes seleccionadas o la selección de pacientes con sangrado genital incluidas en algunos reportes. Como es conocido, los valores de corte varían en forma significativa en relación con el número de la muestra. También, los valores de HCG se modifican dependiendo del método de determinación al igual que en el momento que se produce la RPM (segundo o tercer trimestre) (13).

La determinación de HCG en flujo vaginal ofrece varias ventajas. La prueba puede ser realizada con la paciente en cama sin ningún tipo de instrumento especial y con pruebas de determinación co-

mercial, suministrando una tasa de detección confiable y un costo razonable. El uso de esta prueba clínica puede reducir la frecuencia de tratamientos innecesarios cuando existen resultados conflictivos basados en otras pruebas diagnósticas. Pero se debe tener cuidado ya que la presencia de pequeñas cantidades de sangre en la muestra de fluido vaginal (debido a las altas concentraciones de gonadotropina coriónica en sangre) puede alterar los resultados de la prueba (17). También se debe considerar la presencia de infecciones y semen (24).

## CONCLUSIÓN

La determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana en el flujo vaginal es una técnica diagnóstica útil y de bajo costo para el diagnóstico de la rotura prematura de membranas.

## REFERENCIAS

1. Naylor CS, Gregory K, Hobel C. Premature rupture of the membranes: an evidence-based approach to clinical care. *Am J Perinatol* 2001;18:397-413.
2. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:411-28.
3. Dickinson F, Soltani H. Nitrazine yellow and pre-labour rupture of membranes. *Pract Midwife* 2008;11:48-52.
4. Bornstein J, Ohel G, Sorokin Y, ReapeKZ, Shnaider O, Kessary-Shoham H, *et al.* Effectiveness of a novel home-based testing device for the detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2009;26:45-50.
5. Broe D, Van Dongen J, Cowley D, Vacca A, Voreteliac V, Maquire D, *et al.* Detection of premature rupture of membranes by measuring diamine oxidase in vaginal fluid: false-negative results caused by obstetric anti-septic creams. *Clin Chem* 1992;38:784.
6. Phocas I, Sarandakou A, Kontoravdis A, Chryssicopoulos A, Zourlas PA. Vaginal fluid prolactin: a reliable marker for the diagnosis of prematurely ruptured membranes. Comparison with vaginal fluid alpha-feto-protein and placental lactogen. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol* 1989;31:133-41.
7. Shahin M, Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. *Gynecol Obstet Invest* 2007;63:195-9.
8. Gaucherand P, Guibaud S, Rudigoz RC, Wong A. Diagnosis of premature rupture of the membranes by the identification of alpha-feto-protein in vaginal secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:456-9.
9. Nageotte MP, Casal D, Senyei AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:20-5.
10. Abdelazim IA. Fetal fibronectin (Quick Check fFN-test®) for detection of premature rupture of fetal

- membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:205-10
11. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:159-63.
  12. Kletzky OA, Rossman F, Bertolli SI, Platt LD, Mishell DR. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:878-84.
  13. Kim YH, Park YW, Kwon HS, Kwon JY, Kim BJ. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:802-5.
  14. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89:261-4.
  15. Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000;63:686-90
  16. Mangano B, Diani F, Faccini G, Zatti N, Zardini E. Proposal of a new test for the diagnosis of PROM based on the determination of hCG in the washing fluid of the posterior vaginal fornix. *Minerva Ginecol* 2000;52:185-8.
  17. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-HCG in vaginal washing fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:37-40.
  18. Ni CY, JiaWX, Yi WM, FengLH, Yu LZ. Practicability of using vaginal fluid markers in detecting premature rupture of membranes. *Ann Clin Biochem* 2003;40:542-5.
  19. Bahasadri S, Kashanian M, Khalili S. Evaluation of vaginal fluid  $\beta$ -human chorionic gonadotropin for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:777-82.
  20. Temel O, Çöğendez E, Selçuk S, ReşitAsoğlu N, Kaya E.  $\beta$ -human chorionic gonadotropin assay in vaginal washing fluid for the accurate diagnosis of premature rupture of membranes during late pregnancy. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2013;14:201-4.
  21. Bufalino-Fianchino G, Aponte-Cubillán A, Carrillo-García H, Bello F, Fabrega-Trueba R, Adrián-Pineda C.  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales como marcador de rotura prematura de membranas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2003;63:181-6
  22. Méndez-González J, Aguirre-Ramos G, Álvarez-Valero R, Velázquez-Magaña M, Rojas-Poceros G. Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas. *AnMed (Mex)* 2007;52:22-6.
  23. Ramírez-Martínez JJ, Soria-López JA, Ambriz-López R, Iglesias-Benavides JL. Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80:195-200.
  24. Cooper AL, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionic gonadotropin testing of cervico vaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:593-6.
-

## Casos Clínicos

# Embarazo abdominal calcificado con 44 años de evolución

Isabella Carvalho Oliveira<sup>a</sup>, Pablo Henrique Coelho Bringel<sup>a</sup>, Denise Borba Galdino<sup>a</sup>, Anselmo Fernandes Rezende de Oliveira<sup>a</sup>, Viviane Tiemi Kenmoti<sup>1</sup>, Luciano Augusto de Pádua Fleury Neto<sup>2</sup>, Gesneria Saraiva Kratka.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía, Hospital Regional de Porto Nacional; <sup>2</sup>Servicio de Imagenología, Hospital General de Palmas; <sup>3</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Regional de Porto Nacional. Brasil.

<sup>a</sup>Alumna/o, Escuela de Medicina, Universidad Federal de Tocantins. Brasil.

## RESUMEN

Lithopedion (litho = piedra, pedion = niño), es el término utilizado para describir un feto intrabdominal calcificado. Es un evento raro, con aproximadamente 300 casos descritos en la literatura internacional. Este artículo trata del caso de una mujer de 84 años con dolor abdominal, donde se evidenció en el examen físico, una masa abdominal de consistencia pétreo, con dimensiones de 23 cm de altura y 32 cm de longitud. El examen radiológico del abdomen reveló la presencia de imagen de densidad ósea, sugiriendo la existencia de un feto abdominal calcificado. La tomografía computarizada confirmó tratarse de un litoquelifopedion de 29-30 semanas, con aproximadamente 44 años de evolución.

**PALABRAS CLAVE:** *Lithopedion, feto, tumor abdominal, litoquelifopedion*

## SUMMARY

Lithopedion (litho = stone, pedion = child) is the term used to describe an intra-abdominal calcified fetus. In the international literature, about 300 cases were described. In this case, an 84-year old woman was admitted with abdominal pain and the abdominal physical examination showed a mass with hard consistency with 23 cm height and 32 cm width. The abdominal x-ray examination showed the presence of bone density image suggesting an intra-abdominal calcified fetus. The computer tomography confirmed that it was a litoquelifopedion of 29-30 weeks of pregnancy and with about 44 years of evolution.

**KEY WORDS:** *Lithopedion, fetus, abdominal tumor, litoquelifopedion*

## INTRODUCCIÓN

La gestación ectópica es una complicación que puede ocurrir en el primer trimestre del embarazo y es una causa frecuente de dolor abdominal agudo (1). En el 95% de los casos de gestación ectópica la implantación ocurre en las tubas y el 5% restantes en los ovarios, en el canal cervical, en la cicatriz de cesárea o en la cavidad peritoneal (2).

La implantación intrabdominal del feto generalmente resulta en la muerte del concepto por insuficiencia placentaria (3,4). Ese contenido puede ser nuevamente absorbido o dar inicio a un proceso de deshidratación, momificación y calcificación, formando un lithopedion (litho = piedra, pedion = niño). Esa condición ocurre en 0,0054% de todas las gestaciones y en 1,5% al 1,8% de las gestaciones abdominales (5,6).

En la literatura internacional, durante los últimos 400 años, fueron descritos más de 300 casos de lithopedion (5,7,8). El relato médico más antiguo tiene fecha del siglo X y comunicado por el cirujano árabe, Albucasis, en una enciclopedia médica árabe (9). En el Brasil, desde 1983 hasta el momento, se publicaron (indexados a la Biblioteca Virtual en Salud) cinco casos de lithopedion, siendo el más antiguo de 1983 (10).

En virtud de lo raro y de la importancia del embarazo ectópico y de su evolución hacia la calcificación, describimos un caso de lithopedion retenido por 44 años en una paciente de 84 años de edad.

### Caso clínico

Mujer de 84 años, viuda, que nació y vive en Natividade, Tocantins, Brasil. La paciente se registró en el Hospital Regional de Porto Nacional, Tocantins, por recomendación del Hospital Regional de Natividade, Tocantins, con histórico de epigastralgia de 15 días de evolución, de carácter persistente e intenso, que calma con el uso de téis caseros (naranja y hierba cidrera) y sin elementos de agravamiento. Asociado a ello, reportó episodios eméticos y distensión abdominal. Niega presencia de fiebre, alteraciones de hábitos intestinal y urinario. Relata que estos episodios eran frecuentes y recurrentes desde hace más de 40 años. La persistencia de estos síntomas hizo que buscara atención médica, y se constató masa abdominal de consistencia pétreo. Se realizó radiografía de abdomen y fue enviada a Porto Nacional, Tocantins, para aclaración del diagnóstico.

La paciente reportó que hace 44 años pasó por un periodo de amenorrea por más de tres ciclos consecutivos, siendo que antes poseía ciclos menstruales regulares y no hacía uso de métodos contraceptivos. Durante ese periodo notó el aumento del volumen abdominal y el surgimiento de movimientos fetales similares a las gestaciones anteriores, pero no procuró atención médica. Además, presentó episodios de dolor abdominal intenso. El más importante ocurrió con dolor en puntada en fosa iliaca izquierda que irradiaba difusamente por el abdomen, asociado a náuseas, astenia, hiporexia y síncope. Esa condición llevó a la paciente a quedarse acostada en su casa durante más de 15 días. Después del uso de medicinas caseras durante 30 días, volvió el ciclo menstrual regular y hubo mejoría en los síntomas reportados. Sin embargo, después de algún tiempo, la paciente notó la aparición de una masa abdominal de consistencia pétreo y la ausencia de los movimientos fetales que había notado antes.

La paciente relató que tuvo dos embarazos anteriores, con hijos nacidos vivos de partos normales. En los antecedentes personales patológicos la paciente negó comorbilidades y cirugías previas. En el momento del examen físico abdominal, la paciente presentó a la inspección un abultamiento que se extendía, longitudinalmente, del hipogastrio hasta aproximadamente 10 cm arriba de la cicatriz umbilical y, transversalmente, de la fosa iliaca derecha (FID) hasta la fosa iliaca izquierda (FIE), con compromiso de la porción superior del flanco izquierdo. Durante la auscultación abdominal se observó la ausencia de ruidos hidro-aéreos en toda la región abdominal izquierda. En la percusión se observó que la región entre FID y FIE era sólida. La palpación evidenció masa de consistencia pétreo, con dimensiones de 23 cm de altura y 32 cm de longitud. Al examen ginecológico, presenta útero en retroversión, central, con paredes lisas, consistencia levemente aumentada, de tamaño y volumen normales para la edad. Colon uterino de proporciones y consistencia normales para la edad y orificio externo cerrado.

Se realizaron radiografías del abdomen (Figura 1), ultrasonografía y tomografía computarizada (Figura 2, 3, 4 y 5), que evidenciaron la presencia de feto intraabdominal calcificado.



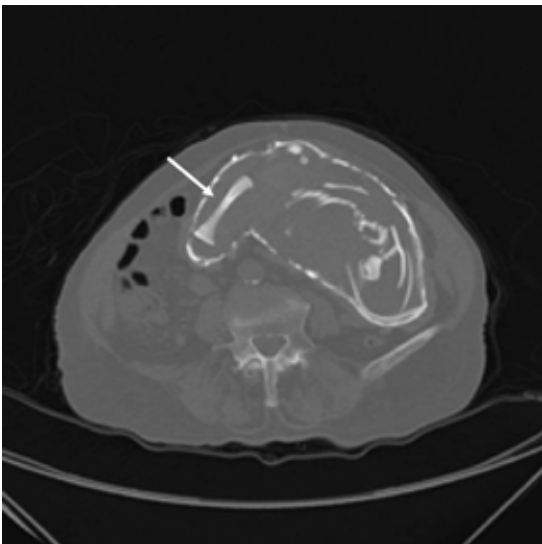
Figura 1. Radiografía que muestra feto y las membranas del saco amniótico calcificadas en posición longitudinal y presentación pélvica.



*Figura 2.* Tomografía computarizada, corte coronal, ventana de partes flexibles, evidenciando la presencia de imágenes calcificadas groseras, siendo una intrauterina (flecha blanca) y otra parauterina a la derecha (flecha negra).



*Figura 4.* Tomografía computarizada, corte sagital, ventana de partes flexibles. Presencia de saco gestacional intraabdominal de paredes calcificadas (flecha blanca) cuyo feto se encuentra en situación longitudinal y presentación pélvica con edad gestacional estimada en 29-30 semanas.



*Figura 3.* Tomografía computadorizada, corte axial, ventana de hueso. Presencia de saco gestacional intraabdominal de paredes calcificadas cuyo feto se encuentra en situación longitudinal y presentación pélvica, edad gestacional estimada de 29-30 semanas según medidas óseas. El fémur se visualiza longitudinalmente (flecha blanca).



*Figura 5.* Tomografía computarizada con reconstrucción en 3D. Visualización del feto en situación longitudinal y presentación pélvica en la cavidad abdominal.



## DISCUSIÓN

El lithopedion resulta de un embarazo intrabdominal avanzado, donde el feto queda retenido en la cavidad abdominal materna y sufre deshidratación y calcificación (11). De acuerdo con las estructuras calcificadas, los litopediones pueden clasificarse en tres tipos: a. lithoquelifo (26%), cuando hay sólo calcificación de las membranas, b. lithoquelifopedion (31%) cuando el feto y las membranas están calcificadas, y lithopedion verdadero (34%) cuando sólo el feto se encuentra calcificado (11).

Para que ocurra la gestación intrabdominal calcificada es necesario que los siguientes eventos estén presentes: embarazo extrauterino, donde la muerte fetal ocurre después de las 13 semanas de gestación, que ese feto sea estéril, que haya condiciones propicias para la deposición de calcio y que el embarazo no sea diagnosticado y tratado (11). Algún tiempo después de la muerte fetal, se inicia el proceso de petrificación (11).

El tiempo de retención fetal varía, de acuerdo con la literatura, entre 4 y 60 años, con promedio de 25 años (11,12). En 43% de los casos de lithoquelifopediones, el feto tiene características de 37-40 semanas de edad gestacional, mientras que en 27% de los casos el feto presenta edad gestacional entre 28 y 32 semanas, y en 20% entre 12 y 24 (11).

Relatos publicados sugieren que el embarazo abdominal avanzado está invariablemente asociado a bajas condiciones socioeconómicas (falta de recursos e instrucción) y acceso precario a cuidados prenatales (13,14). En la época del surgimiento de los primeros síntomas gestacionales, la paciente no contaba con asistencia médica, lo que la llevó a buscar "curanderos" para resolución de su problema.

Lithopediones son, generalmente, asintomáticos, sin embargo, pueden llevar al surgimiento de dolor pélvico, malestar abdominal, síntomas comprensivos (urinarios o gastrointestinales), y una serie de complicaciones que abarcan desde infecciones, necrosis, abscesos pélvicos, fístulas, perforación rectal y vesical, eliminación de partes fetales a través de la pared abdominal, recto o vagina, como también obstrucción y vólvulo intestinal (2,8,11,15).

En ese caso, la paciente presentó como síntoma un dolor epigástrico crónico recurrente por 44 años. En los 15 días anteriores a la internación, ese dolor evolucionó con empeoramiento asociado a distensión abdominal, náuseas y vómitos, pero fue constatado posteriormente que se trataba de un cuadro de coledocistitis. A pesar del tiempo prolongado de retención del feto, la paciente no presentó ninguna complicación citada en la literatura.

El diagnóstico de lithopedion ocurre, casi siem-

pre, accidentalmente por palpación de la masa abdominal durante el examen físico, por radiografía abdominal o cirugía realizados por otros motivos o durante la necropsia (11). Los exámenes que pueden ser solicitados para confirmar el diagnóstico son: 1) Radiografía de abdomen: es suficiente para la confirmación de esa condición (Figura 1) (11) En el caso reportado, la radiografía del abdomen reveló la presencia de imagen de densidad ósea con señales de calota craneana, fémures y huesos del miembro superior, arcos costales débiles, delimitamiento de la columna cervical, torácica, lumbar y sacral. 2) Tomografía computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM), las que definen claramente la patología y ayudan en la programación de la estrategia terapéutica, en la pesquisa de adherencias y de compromiso de otros órganos. Sin embargo, esos exámenes no son absolutamente necesarios (2,8,11,15). Cuando se hizo la TC se evidenció la presencia de saco gestacional intra abdominal de paredes calcificadas cuyo feto se encontraba en situación longitudinal y presentación pélvica con edad gestacional estimada en 29-30 semanas a través de medidas óseas (Figuras 3, 4 y 5). De acuerdo con este examen, el caso fue clasificado en lithoquelifopedion, debido a la presencia de feto y de saco gestacional intraabdominal calcificados. No fueron demostradas complicaciones como adherencia intestinal o compresión de órganos abdominales.

Fue posible evidenciar también la presencia de imágenes calcificadas groseras, una intrauterina y otra parauterina a la derecha (Figura 2). El equipo no logró concluir con precisión si esa última se trataba de otro feto o de partes de lo que se describe arriba. Para dicha precisión sería necesaria una laparotomía exploratoria, pero, en virtud de las condiciones clínicas de la paciente, agravadas en virtud de tratarse de una anciana, se refutó esa opción.

Hay una divergencia en la literatura sobre el tratamiento en casos de lithopedion asintomático. Algunos autores consideran que la intervención por intermedio de cirugía en esos casos es necesaria, pero otros no observaron efectos indeseables en pacientes que no se sometieron a ese procedimiento (15). La morbilidad aumenta cuando se realiza la operación en una paciente anciana (16). De acuerdo a esas informaciones, los médicos concordaron que la cirugía no era necesaria, una vez que se trataba de una paciente anciana y sin complicaciones, a pesar de los episodios recurrentes de dolor abdominal durante años. La paciente fue orientada en cuanto a posibles complicaciones y riesgos de la cirugía en la extracción del feto calcificado y optó por la mantención del feto en su abdomen. Actualmente la paciente está en buen estado general y asintomática, y en seguimiento ambulatorio en el Programa de Salud de la Familia.

**REFERENCIAS**

1. Lin EP, Bhatt S, Dogra VS. Diagnostic clues to ectopic pregnancy. *Radiographics* 2008;28:1661-71.
  2. Irick MB, Kitsos CN, O'Leary JA. Therapeutic aspects in the management of a lithopedion. *Am Surg* 1970;36:232-4.
  3. Costa SD, Presley J, Bastert G. Advanced abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:515-25.
  4. Hincapie I, Navarro H, Mosquera J. Litopedion. Diagnóstico diferencial de tumor de ovário. Informe de um caso. *Colombia Médica* 1995;26:30-2.
  5. Febronio EM, Rosas QG, Cardia PP, D'Ippolito G. Gravidez ectópica: ensaio iconográfico com enfoque em achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Radiol Bras* 2012;45:279-82.
  6. White RG. Advanced abdominal pregnancy – a review of 23 cases. *Ir J Med Sci* 1989;158:77-8.
  7. Mbura JS, Mgaya HN. Advanced abdominal pregnancy in Muhimbili Medical Centre, Tanzania. *Int J Gynecol Obstet* 1986;24:169-76.
  8. Spiritos NM, Eisenkop SM, Mishell DR. Lithokelyphos: a case report and literature review. *J Reprod Med* 1987;32:43-6.
  9. Rahman MS, Al Suleiman AS, Rahman J, Al Sibai MH. Advanced abdominal pregnancy – observations in 10 cases. *Obstet Gynecol* 1982;59:366-72.
  10. Rache JE, Cardozo MA, Sauer H, Weimann JO, Rache AS, Nardin MT. Abdomine agudo obstrutivo causado por gestação abdominal com litopédio "em formação". *Rev Bras Ginecol Obstet* 1989;11(10):206-7.
  11. Gonçalves C, Pimentel A, Leitão S, Santos RM, Costa JN. Caso Clínico: Litoquelifopédio. *Acta Med Port* 2011;24:621-4.
  12. Pasini R, Knobel R, Parpinelli MA, Gonçalves B, Amaral E, de Castro FG, de Araujo CR. Calcified abdominal pregnancy with eighteen years of evolution: case report. *Sao Paulo Med J* 2000;118:192-4.
  13. Lachman N, Satyapal KS, Kalideen JM, et al. Lithopedion: A case report. *Clin Anat* 2001;14:52-4.
  14. Zvandasara P. Advanced extrauterine pregnancy. *Cent Afr J Med* 1995;41:28-34.
  15. Frayer CA, Hibbert ML. Abdominal pregnancy in a 67-year-old woman undetected for 37 years: a case report. *J Reprod Med* 1999;44:633-5.
  16. Kim MS, Park S, Lee TS. Old abdominal pregnancy presenting as an ovarian neoplasm. *J Korean Med Sci* 2002;17: 274-5.
-

## Casos Clínicos

# Maduración in vitro de ovocitos humanos: una opción para preservar la fertilidad de las mujeres. Reporte del primer caso realizado en Chile

Carolina Ortega-Hrepich<sup>1</sup>, Luis Guzmán M.<sup>2</sup>, Begoña Argüello<sup>1</sup>, Ricardo Pommer T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica Monteblanco, Santiago, Chile. <sup>2</sup>Grupo de Reproducción Asistida PRANOR, Lima, Perú.

## RESUMEN

La maduración in vitro (MIV) de ovocitos humanos es parte de las técnicas de fecundación in vitro, que consiste en la aspiración de ovocitos inmaduros. Es ofrecida principalmente a pacientes con alto riesgo de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica, especialmente pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Adicionalmente, es un método ofrecido a las pacientes oncológicas para preservar su fertilidad. Presentamos el primer caso de MIV realizado en Chile, en la Unidad de Medicina Reproductiva de Clínica Monteblanco, en una paciente con sospecha de resistencia ovárica a la FSH y quien, con el consentimiento de sus padres, realizó este procedimiento para preservar su fertilidad a futuro.

**PALABRAS CLAVE:** *Maduración in vitro de ovocitos, preservación de fertilidad, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de hiperestimulación ovárica*

## SUMMARY

Oocyte in vitro maturation (IVM) is an assisted reproductive technology in which immature oocytes are retrieved from antral follicles. It has been applied mainly in patients with an increased risk of ovarian hyperstimulation syndrome, particularly in patients with polycystic ovarian syndrome. Moreover, it has been proposed as an alternative approach for fertility preservation for oncological patients. We report the first IVM case in Chile, performed at the Centre for Reproductive Medicine at Clínica Monteblanco, in a patient with suspected ovarian resistance to FSH, who with the consent of her parents, performed IVM to preserve her fertility.

**KEY WORDS:** *Oocyte in vitro maturation, fertility preservation, polycystic ovarian syndrome, ovarian hyperstimulation syndrome*

## INTRODUCCIÓN

La maduración in vitro de ovocitos humanos (MIV) consiste en obtener ovocitos maduros a partir del cultivo in vitro de ovocitos inmaduros; los que son recuperados desde folículos antrales por vía transvaginal luego de una estimulación ovárica nula

o mínima (1). Los ovocitos inmaduros recuperados son cultivados con el fin de reiniciar la meiosis y fecundarlos in vitro.

La MIV se ofrece principalmente a pacientes con alto riesgo de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) como las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Adicionalmente,

es un método que puede ser ofrecido a las pacientes oncológicas quienes desean preservar su fertilidad y que deben iniciar radio/quimioterapia de forma inmediata.

Debido a que la aspiración folicular puede ser realizada tanto en la fase folicular como en la fase lútea se puede realizar un ciclo de MIV en diferentes etapas del ciclo menstrual. A continuación, reportamos el primer caso exitoso de MIV realizado en Chile en una paciente con una posible resistencia ovárica a la FSH y quien, con el consentimiento de sus padres, se realizó este procedimiento para preservar su fertilidad futura.

### Caso clínico

Paciente de 15 años con antecedente de pubertad precoz, tratada con acetato de leuprolide desde los 8 años por 2 años. Cinco años después de la menarquia, presentó ciclos de amenorrea, tratados con progesterona para inducir menstruación.

El análisis inicial reveló: FSH 118,5 mUI/mL; estradiol 25 pmol/mL; AMH 6,82; anticuerpos anti-nucleares 1:640, 1:80 patrón moteado; anticuerpos antitiroglobulina 23,3; antiTPO 29,3; cariograma 46 XX; síndrome de X frágil negativo. Ecografía transrectal reveló 25 folículos antrales.

Debido a FSH elevada y recuento de folículos antrales normal para la edad, se sospecha una resistencia ovárica a la FSH. La paciente desea preservar su fertilidad pero debido a la resistencia ovárica a la FSH, un tratamiento convencional de FIV no será adecuado para la estimulación ovárica y aspiración de ovocitos maduros. Se discute el caso con la paciente y con sus padres y se sugiere criopreservar ovocitos utilizando la técnica de MIV.

La paciente se realiza un primer ciclo de MIV, estimulando con 150 UI de r-FSH por 3 días, e induciendo maduración final con 5000 UI hCG. La aspiración folicular se realizó 36 horas post-hCG, sin complicaciones. Se obtienen 14 ovocitos en estadio de vesícula germinal (VG) (Figura 1) que fueron madurados en medio de cultivo.

A las 30 horas de cultivo in vitro, se identifica un ovocito maduro que es criopreservado (Figura 2). Los demás ovocitos se reevalúan a las 48 horas, identificando otros 3 ovocitos maduros, que son criopreservados.

Un mes después la paciente se realiza un segundo ciclo de MIV, administrando únicamente 5000 UI de hCG 36 horas antes de la aspiración folicular. De los 14 ovocitos recuperados en VG, 4 maduraron in vitro y fueron criopreservados. De este modo, la paciente ha criopreservado 8 ovocitos, los cuales serán desvitrificados y micro inyectados cuando la paciente desee embarazarse.

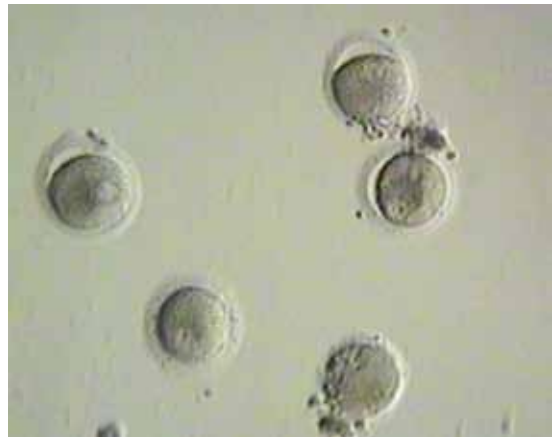


Figura 1. Ovocitos inmaduros (vesícula germinal).



Figura 2. Ovocito maduro (metafase II).

### DISCUSIÓN

Actualmente, la estimulación ovárica controlada con gonadotrofinas exógenas es el pilar fundamental para la obtención de ovocitos maduros durante los tratamientos de FIV. Sin embargo, el uso de gonadotrofinas con el consecuente desarrollo de múltiples folículos, puede provocar SHO (2).

Entre las estrategias para evitar el SHO, la MIV provee la mejor alternativa ya que disminuye el riesgo a un 0% (3-5). Por este motivo, la MIV está principalmente dirigida a pacientes con alto riesgo de desarrollar SHO, como el SOP (6-12). Las pacientes con ciclos menstruales regulares también se benefician (13,14), como pacientes oncológicas

que desean preservar su fertilidad (15). Basados en la teoría de Baerwald y cols, quienes sugieren que existiría más de una ola de crecimiento folicular durante el ciclo menstrual y que el crecimiento de folículos antrales podría iniciarse y continuarse en cualquier momento del ciclo menstrual (16), Demirtas y cols y Maman y cols demostraron que ovocitos inmaduros aspirados durante la fase lútea eran capaces de madurar in vitro (17,18). Por lo tanto, pacientes oncológicas quienes desean preservar su fertilidad, pueden aspirarse ovocitos inmaduros en cualquier fase del ciclo ovárico para luego realizar una MIV, sin retardar el inicio de su tratamiento.

El protocolo de estimulación dependerá del diagnóstico de la paciente, del centro y, principalmente de la experiencia del equipo tratante. La diferencia más importante radica en el uso de hCG. Al no administrar hCG se evita la reactivación prematura de la meiosis manteniéndose la comunicación entre las células del cúmulo y el ovocito (19) obteniendo así, una cohorte de ovocitos aspirados totalmente homogénea. Por lo tanto, todos los ovocitos madurarán in vitro al mismo tiempo y en el caso de realizar una inyección intracitoplasmática de espermio, el procedimiento será realizado en un único momento. Sin embargo, al no administrar hCG, la receptividad endometrial está aparentemente comprometida.

De forma contraria, al administrar hCG se pierden la comunicación entre el cúmulo y el ovocito obteniendo diferentes poblaciones de ovocitos, aquellos que maduraron in vivo y aquellos que deberán madurar in vitro en los medios de cultivo de MIV, lo que conllevará a que la inseminación se realice en tiempos diferentes.

Igualmente, la aspiración folicular puede realizarse sin ningún tipo de estimulación. Este protocolo es especialmente útil en pacientes oncológicas ya que no hay exposición a gonadotropinas.

Los resultados clínicos de MIV dependen principalmente del uso o no de hCG antes de la aspiración folicular. En pacientes con SOP a las cuales se les administró hCG previa aspiración folicular, y en quienes se transfirieron embriones derivados de VG y de ovocitos madurados in vivo, Son y cols reportan una tasa de embarazo clínico de 23,3% y 40% respectivamente (20).

En pacientes con SOP en quienes no se administró hCG, De Vos y cols reportan una tasa de embarazo con transferencia embrionaria en ciclos frescos inferiores al 10%, la cual aumenta de forma significativa al transferir embriones desvitrificados en ciclos diferidos con preparación endometrial artificial de 9,4% a 31,8% ( $p=0,033$ )(6), y de 5,4% a 37,5% ( $p=0,004$ ) (21).

Este resultado fue confirmado por Ortega-Hrepich y cols al publicar los resultados clínicos en pacientes con SOP en quienes se transfirieron embriones derivados de ciclos de MIV sin hCG, los

cuales fueron todos vitrificados y transferidos en ciclos posteriores (22), reportando una tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo de 35,9% y 21,8% respectivamente.

Actualmente, se considera que el número de niños sanos nacidos de MIV sobrepasa los 2000 (23) y hasta la fecha, no se han reportado informes alarmantes sobre la seguridad de la técnica (24). Además, Guzmán y cols demostraron que se pueden obtener embarazos sanos provenientes de folículos menores de 6 mm (25).

## CONCLUSIÓN

La MIV ofrece algunas ventajas sobre los ciclos de reproducción asistida convencional, debido principalmente a la reducción de costos, uso limitado de gonadotropinas, y la eliminación completa del riesgo de hiperestimulación ovárica (26). La MIV no debe ser comparada a las técnicas clásicas de FIV, sino que considerada como un tratamiento complementario a la FIV, especialmente para pacientes con alto riesgo de desarrollar SHO y pacientes oncológicas que deseen preservar su fertilidad.

## REFERENCIAS

1. Edwards RG. Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *Lancet* 1965;2(7419):926-9.
2. Yarali H, Zeyneloglu HB. Gonadotrophin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8(5):528-37.
3. Huang J, Chian R-C, Tan S. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: in vitro maturation. *Semin Reprod Med* 2010;28(06):519-31.
4. Junk SM, Yeap D. Improved implantation and ongoing pregnancy rates after single-embryo transfer with an optimized protocol for in vitro oocyte maturation in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012;98(4):888-92.
5. Lindenberg S. New approach in patients with polycystic ovaries, lessons for everyone. *Fertil Steril* 2013;99(5):1170-2.
6. De Vos M, Ortega Hrepich C, Albus FK, Guzman L, Polyzos NP, Smits J, *et al.* Clinical outcome of non-hCG-primed oocyte in vitro maturation treatment in patients with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;96(4):860-4.
7. Le Du A, Kadoch IJ, Bourcigaux N, Doumerc S, Bourrier M-C, Chevalier N, *et al.* In vitro oocyte maturation for the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome: the French experience. *Hum Reprod* 2005;20(2):420-4.
8. Soderstrom-Anttila V. Favourable pregnancy results with insemination of in vitro matured oocytes from unstimulated patients. *Hum Reprod* 2005;20(6):1534-40.
9. Child TJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL. In vitro maturation and fertilization of oocytes from uns-

- stimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76(5):936-42.
10. Mikkelsen AL, Lindenberg S. Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: a randomized prospective study. *Reproduction* 2001;122(4):587-92.
  11. Chian R-C, Buckett WM, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000;15(1):165-70.
  12. Jurema MW, Nogueira D. In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction. *Fertil Steril* 2006;86(5):1277-91.
  13. Fadini R, Canto MD, Renzini MM, Brambillasca F, Comi R, Fumagalli D, *et al.* Effect of different gonadotrophin priming on IVM of oocytes from women with normal ovaries: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2009;19(3):343-51.
  14. Fadini R, Mignini Renzini M, Dal Canto M, Epis A, Crippa M, Caliarì I, *et al.* Oocyte in vitro maturation in normo-ovulatory women. *Fertil Steril* 2013;99(5):1162-9.
  15. Chian R-C, Uzelac PS, Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril* 2013;99(5):1173-81.
  16. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 2003;80(1):116-22.
  17. Demirtas E, Elizur SE, Holzer H, Gidoni Y, Son W-Y, Chian R-C, *et al.* Immature oocyte retrieval in the luteal phase to preserve fertility in cancer patients. *Reprod Biomed Online* 2008;17(4):520-3.
  18. Maman E, Meior D, Brengauz M, Raanani H, Dor J, Hourvitz A. Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertil Steril* 2011;95(1):64-7.
  19. Albertini DF, Combelles CM, Benecchi E, Carabatsos MJ. Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development. *Reproduction* 2001;121(5):647-53.
  20. Son W-Y, Chung J-T, Demirtas E, Holzer H, Sylvestre C, Buckett W, *et al.* Comparison of in-vitro maturation cycles with and without in-vivo matured oocytes retrieved. *Reprod Biomed Online* 2008;17(1):59-67.
  21. Guzman L, Ortega Hrepich C, Albuz FK, Verheyen G, Devroey P, Smitz J, *et al.* Developmental capacity of in vitro-matured human oocytes retrieved from polycystic ovary syndrome ovaries containing no follicles larger than 6 mm. *Fertil Steril* 2012;98(2):503-7.e1-2.
  22. Ortega Hrepich C, Stoop D, Guzman L, Van Landuyt L, Tournaye H, Smitz J, *et al.* A "freeze-all" embryo strategy after in vitro maturation: a novel approach in women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2013;100(4):1002-7.
  23. Suikkari AM. In-vitro maturation: its role in fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(3):242-8.
  24. Fadini R, Mignini Renzini M, Guarnieri T, Dal Canto M, De Ponti E, Sutcliffe A, *et al.* Comparison of the obstetric and perinatal outcomes of children conceived from in vitro or in vivo matured oocytes in in vitro maturation treatments with births from conventional ICSI cycles. *Hum Reprod* 2012;27(12):3601-8.
  25. Guzman L, Adriaenssens T, Ortega-Hrepich C, Albuz FK, Mateizel I, Devroey P, *et al.* Human antral follicles <6 mm: a comparison between in vivo maturation and in vitro maturation in non-hCG primed cycles using cumulus cell gene expression. *Mol Hum Reprod* 2012;19(1):7-16.
  26. Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, Huang J, Holzer H, Chian R-C, *et al.* Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. *Reprod Biomed Online* 2010;21(4):566-71.
-

## Casos Clínicos

# Teratoma inmaduro con gliomatosis peritoneal y embarazo

Agustina Franciulli M.<sup>1</sup>, Diego Greif W.<sup>2</sup>, Fernanda Nozar C.<sup>3</sup>, Verónica Fiol L.<sup>3</sup>,  
Daniel Mazal I.<sup>4</sup>, Isabel Alonso F.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Residente de Clínica Ginecotocológica "A", <sup>2</sup>Asistente de Clínica Ginecotocológica "A", <sup>3</sup>Profesor Adjunto Clínica Ginecotocológica "A", <sup>4</sup>Profesor Adjunto de Anatomía Patológica, <sup>5</sup>Jefa del Departamento de Oncología Clínica. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

## RESUMEN

Presentamos el caso clínico de una paciente de 18 años sin antecedentes a destacar. Cursando las 30 semanas de embarazo se constata una tumoración abdominal que requirió tratamiento quirúrgico y se diagnosticó un teratoma inmaduro grado 3, asociado a gliomatosis peritoneal. Se realizó una cesárea al término y se instauró el tratamiento con quimioterapia presentando una recidiva a los siete meses que requirió tratamiento quirúrgico conservador y nuevo plan de quimioterapia estando actualmente libre de enfermedad y en seguimiento. Lo infrecuente de esta patología y asociada a embarazo, motivó su comunicación.

**PALABRAS CLAVE:** *Embarazo, teratoma inmaduro, gliomatosis*

## SUMMARY

We report the case of a healthy 18-year old patient with adnexal mass diagnosed by her 30th week of pregnancy. It required surgical treatment and a grade 3 immature teratoma associated with peritoneal gliomatosis was diagnosed. A cesarean section was performed at term and subsequently chemotherapy was established. The patient presented a recurrence seven months later, which required fertility-sparing surgery and a new chemotherapy plan. The patient is currently disease-free and under surveillance. The infrequency of this disease and associated with pregnancy, led to their communication.

**KEY WORDS:** *Pregnancy, immature teratoma, gliomatosis*

## INTRODUCCIÓN

El teratoma inmaduro de ovario es un tumor maligno formado por tejidos de las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo, siendo característica la presencia de estructuras embrionarias por lo general de origen neuro-ectodérmico. Constituye el 0,5% de los cánceres de ovario, 3% de todos los teratomas y el 20% de los germinales (1).

Afecta sobre todo a pacientes jóvenes con un promedio de 19 años, siendo muy infrecuente su

asociación con el embarazo, y existiendo pocos casos publicados. Se ha descrito que la incidencia de teratoma inmaduro y embarazo sería del 0,07% (1). Muchas veces estos tumores son un hallazgo ecográfico durante el embarazo, ya que la mayoría son asintomáticos. A diferencia del cáncer epitelial de ovario, los tumores germinales suelen diagnosticarse en estadios precoces y suelen tener una excelente sobrevida (2).

El tener que definir el tratamiento de una probable patología maligna durante el embarazo es un

hecho que afecta la sensibilidad del obstetra, dado que algunas de ellas sólo pueden llevarse a cabo con el riesgo de las complicaciones fetales o retrasos inaceptables en el tratamiento. Actualmente debido a su ocurrencia a una edad temprana, el tratamiento quirúrgico estándar del teratoma inmaduro de ovario tiende a ser conservador, con el fin de preservar la fertilidad, requiriendo en su mayoría tratamiento adyuvante con quimioterapia (2).

El objetivo de esta comunicación es reportar el caso de un teratoma inmaduro con gliomatosis peritoneal durante el embarazo.

### Caso clínico

Primigesta de 18 años, sin antecedentes personales a destacar, que cursando 30 semanas de embarazo es derivada a nuestro Servicio por el hallazgo ecográfico de una tumoración abdominal. De la gestación actual se destaca el antecedente de amenaza de parto prematuro a las 28 semanas realizándose inducción de la maduración pulmonar fetal.

La paciente estaba asintomática, y la ecografía obstétrica informaba crecimiento fetal y líquido amniótico normal y se visualizaba una tumoración que ocupaba la totalidad del abdomen, quística, multitabizada, con espesor máximo de 7 mm, con un sector sólido de 15 por 9 cm con escasa vascularización al Doppler y sin ascitis. Se realiza una resonancia nuclear magnética que informa una tumoración abdominal de 21 por 29 centímetros, sólido-quística con múltiples tabiques en su interior. Sin ascitis ni adenomegalias, no se visualizan los ovarios (Figura 1). Se solicitaron marcadores tumorales: CEA, Ca 125 Ca 19,9 y LDH, estando elevados el Ca 19,9 y Ca 125 con valores de 291 y 127 U/ml, respectivamente. A las 32 semanas de gestación la paciente inicia disnea de decúbito y la plenitud precoz que se interpreta como debido a compresión extrínseca por la tumoración, por lo que se decide realizar una laparotomía exploradora. Del acto operatorio se destaca una tumoración sólida-quística de ovario izquierdo de 30 centímetros con su cápsula rota y la presencia de múltiples implantes a nivel del epiplón. El anexo derecho era normal y no presentaba ascitis. Se realiza lavado peritoneal para estudio citológico, anexectomía izquierda, omentectomía inframesocólica y biopsias de las goteras parietocólicas, cúpula diafragmática y fondo de saco vesicouterino, con fines estadificadores enviándose a estudio anatomopatológico diferido (Figura 2).

Cursa un postoperatorio sin complicaciones médicas ni obstétricas. Se realiza tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular. Alta hospitalaria al noveno día, continuando el control obstétrico en nuestra institución.

*Informe anatomopatológico:* Proliferación celular de estirpe germinal que recapitula las tres hojas germinales embrionarias. Presenta áreas de revestimiento formado por epidermis y anexos cutáneos, estructuras glandulares de origen digestivo, respiratorio, salival y tejido mesenquimático, integrado por tejido vascular, muscular, cartilaginoso y óseo; existe neuroepitelio inmaduro en más de cuatro campos de bajo aumento. Se constatan micronódulos en el epiplón formados por células de tipo glial maduras, presentes también en gotera parietocólica izquierda y fondo de saco vesicouterino.

La citología del líquido peritoneal fue negativa para malignidad, por lo que se trata de un teratoma inmaduro Grado 3 asociado a una gliomatosis peritoneal; tratándose de un estadio IC según la clasificación FIGO (Figuras 3-7).

A las 38 semanas de gestación se realiza una cesárea de coordinación obteniéndose un recién nacido vigoroso de sexo femenino de 2.735 gramos. Se constatan implantes peritoneales que se biopsian tratándose de implantes teratomatosos maduros sin atipias.

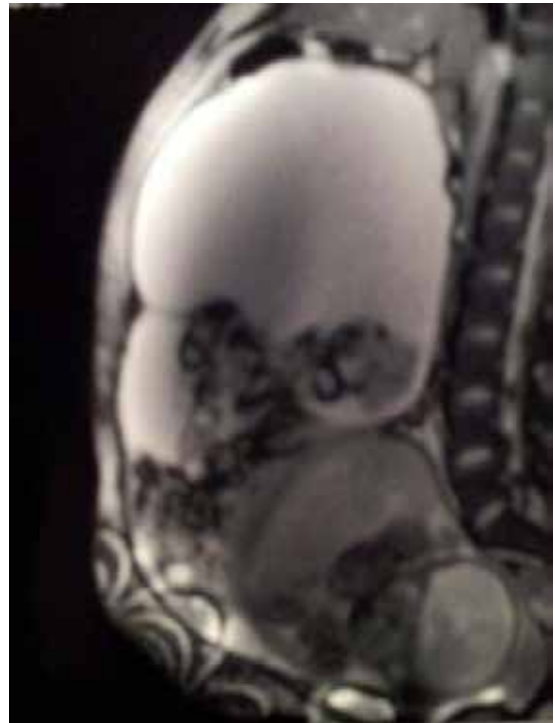
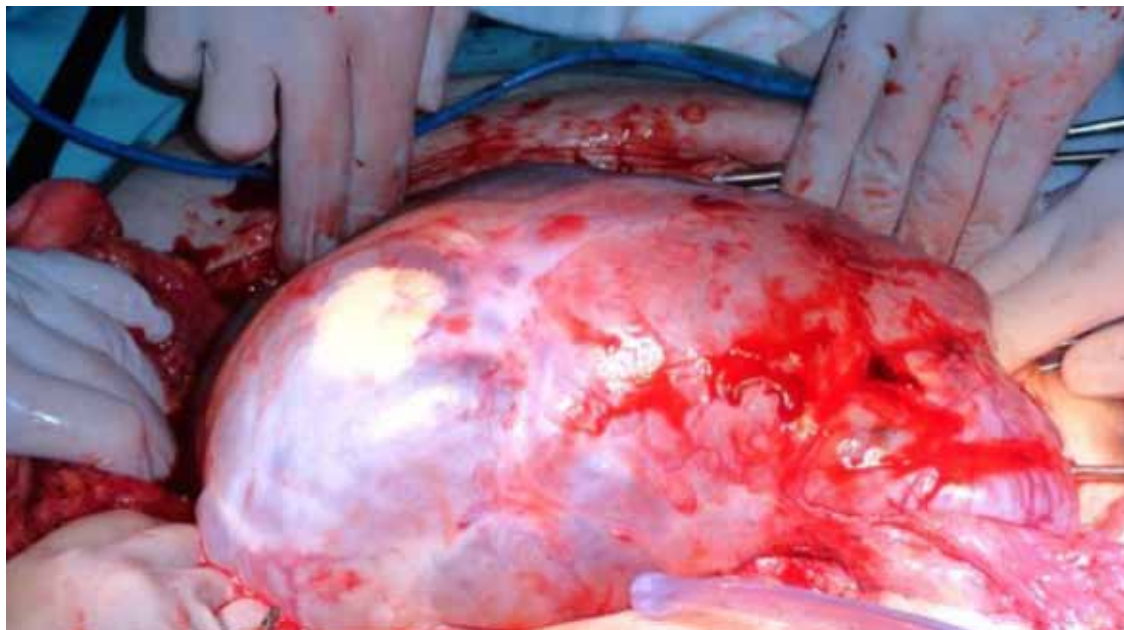


Figura 1. Resonancia nuclear magnética. Tumoración abdominal de 21 x 29 cm, sólido – quística con múltiples tabiques en su interior.





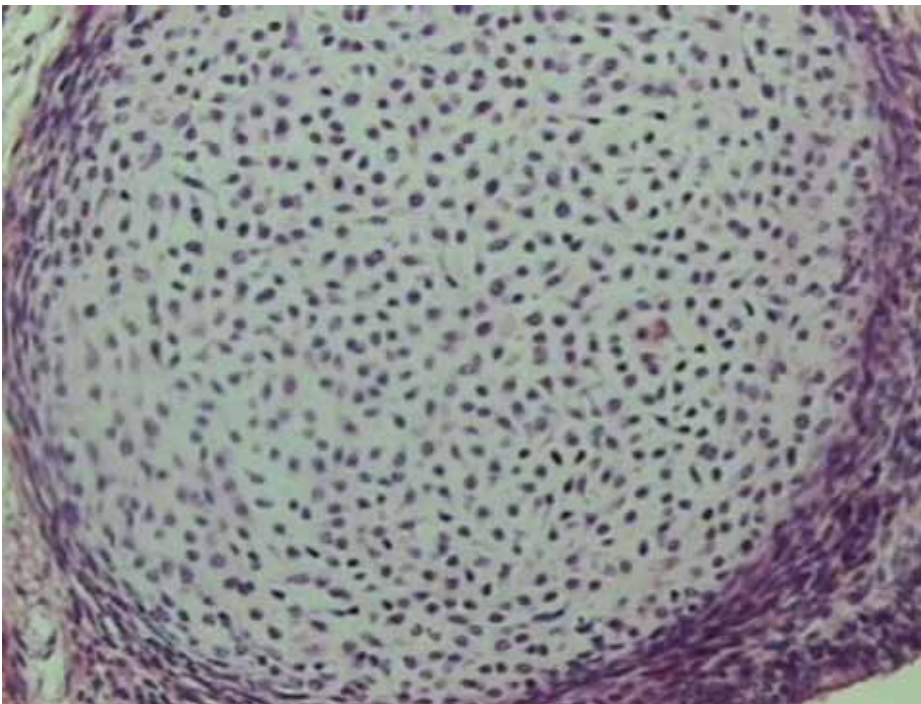
*Figura 2.* Tumoración sólido-quística de ovario izquierdo de 30 cm.



*Figura 3.* Anatomía patológica. Macroscopia tumor de ovario.

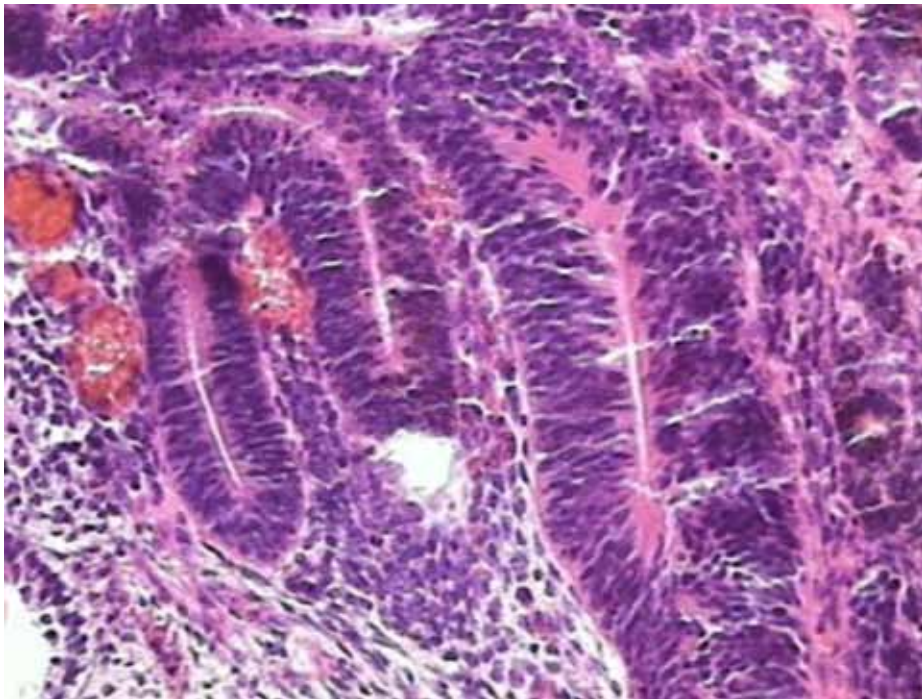


*Figura 4.* Anatomía patológica. Macroscopia epiplón inframesocólico con sus implantes

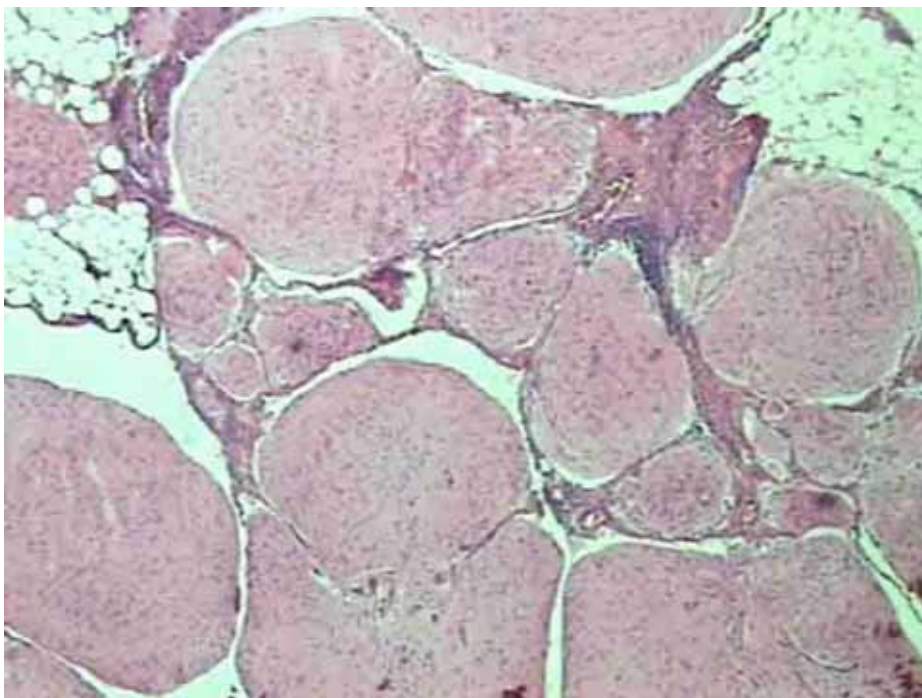


*Figura 5.* Anatomía patológica. Cartílago inmaduro. 200x





*Figura 6.* Neuroepitelio inmaduro. 200x.



*Figura 7.* Anatomía patológica. Gliomatosis. 40x.

Al mes se inicia quimioterapia con cuatro ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina (PEB). Se realizó seguimiento con marcadores tumorales como Ca 125, alfafetoproteína, BHCG y LDH cuyos valores fueron normales. Durante la quimioterapia se realiza una tomografía de control que visualiza en la región retrouterina una imagen quística heterogénea con calcificaciones y grasa en su interior que mide 4 x 3 centímetros. Se finalizó la quimioterapia y el PET SCAN informa que se trata de una tumoración hipercaptante. A los 7 meses del diagnóstico se realiza una nueva laparotomía exploradora frente a la posibilidad que se trate de una recidiva. Del acto operatorio se destaca una tumoración peritoneal en el fondo de saco de Douglas de aproximadamente 7 centímetros sólida polilobulada. El útero y ovario derecho eran normales y presentaba múltiples implantes por toda la cavidad peritoneal que se biopsian. Se realiza la resección de la tumoración y se envía a consulta intraoperatoria que confirma un teratoma inmaduro de alto grado. Las biopsias de los implantes peritoneales informan una gliomatosis.

La paciente cursa un postoperatorio sin complicaciones y a los dos meses recibe tres ciclos de quimioterapia combinada de etopósido, ifosfamida, y cisplatino (VIP) con buena tolerancia. Actualmente se encuentra libre de enfermedad a los dieciséis meses del diagnóstico permaneciendo en seguimiento.

## DISCUSIÓN

Se estima la presencia de 0,05 a 0,1% de patologías malignas durante el embarazo (3). La incidencia de tumoraciones anexiales en el embarazo es de 1 a 2% siendo en el 95% de las veces asintomáticas y unilaterales y un 20 % de las veces superan los 10 cm. Solo un 2 a 3% son malignas (4,5).

La presencia de una tumoración anexial durante el embarazo plantea desafíos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. En lo que respecta al estudio de tumoraciones anexiales durante el embarazo la ecografía con Doppler es sin duda el procedimiento diagnóstico de elección, ya que proporciona imágenes que orientan si la masa es benigna o maligna, con una sensibilidad para malignidad de 96,8%, especificidad de 77%, y valor predictivo positivo y negativo de 29,4% y 89,6% respectivamente (5). La resonancia nuclear magnética es un estudio que no ha demostrado efectos deletéreos para el feto, por lo que se debe solicitar para acercarnos a la naturaleza de estas tumoraciones. El aspecto del teratoma inmaduro en la ecografía y resonancia suele ser característico (1-6).

Los estudios sobre marcadores tumorales y embarazo son limitados. Durante el embarazo varios marcadores pueden estar elevados (hCG, alfafetoproteína, CA 15.3, y CA 125). Se ha descrito

que hasta un 35% de los niveles de CA 125 están por encima del nivel de corte durante el embarazo, lo que limita su uso (7).

El potencial maligno del teratoma inmaduro depende directamente del grado de neuroepitelio inmaduro. La clasificación de Norris y O'Connor los divide en tres grados según este presente en menos de 1, 1 a 3 o más de 3 campos de bajo aumento. Una nueva nomenclatura los clasifica en bajo grado (grado 1) y alto grado (grado 2 o 3) (1).

La gliomatosis peritoneal es una forma de extensión poco frecuente de los teratomas ováricos generalmente inmaduros. Se caracteriza por la implantación miliar de tejido glial dentro de la cavidad peritoneal que puede semejar un cuadro de carcinomatosis. No afecta el pronóstico si los implantes de tejido glial son de tejido maduro (8).

Frente a una tumoración abdominal sospechosa de malignidad el tratamiento quirúrgico es necesario para el diagnóstico, estadificación y tratamiento. La bibliografía plantea varias opciones para la oportunidad del mismo. La mayoría plantea la laparotomía luego de la semana 16 de gestación para disminuir el riesgo de aborto involuntario. Otros plantean que si el diagnóstico se realiza en el tercer trimestre se puede realizar el tratamiento luego del nacimiento. Existiendo autores que plantean que la cirugía no debe retrasarse si hay alta sospecha de malignidad o si la condición clínica de la paciente requiere cirugía urgente (1-3).

Existe consenso en que en pacientes jóvenes con cáncer de ovario germinal se debe instaurar un tratamiento quirúrgico conservador, con la finalidad de preservar la fertilidad incluso en estadios avanzados. Este incluye la citología de líquido peritoneal, anexectomía unilateral, biopsias peritoneales y omentectomía (2-9).

En cuanto al momento de finalizar el embarazo la mayoría de las publicaciones están de acuerdo en evitar la prematuridad iatrogénica planificando la interrupción al término del embarazo, siempre que el estado materno lo permita (3).

La quimioterapia adyuvante está indicada en la mayoría de los casos, excepto aquellas que presentan un estadio IA grado histológico 1, en las cuales se puede plantear únicamente el tratamiento quirúrgico y seguimiento (2-9).

Existen múltiples regímenes de quimioterapia basados en cisplatino con los cuales se ha logrado hasta un 90% de sobrevida a largo plazo en estadios precoces. El régimen de elección es cisplatino, etopósido y bleomicina por tres o cuatro ciclos. La mayoría de las pacientes recuperan su función ovárica luego de la quimioterapia (2).

Las recidivas pueden diagnosticarse por el aumento de marcadores tumorales, por hallazgo clínico o imágenes. En pacientes jóvenes se puede intentar la resección de la recidiva y se realiza quimioterapia de segunda línea aunque no dispone

mos de estudios de buena calidad (2).

## CONCLUSIÓN

La asociación de cáncer de ovario y embarazo es muy infrecuente, siendo los de estirpe germinal los más frecuentes en pacientes jóvenes. En este caso se trató de un teratoma inmaduro de alto grado, con gliomatosis peritoneal, que presentó una recidiva que sucede en el 30% de estos tumores, pudiéndose realizar un tratamiento conservador dado los buenos resultados que ha demostrado la quimioterapia.

## REFERENCIAS

1. Mourali M, Ben Haj Hassine A, El Fekih CH, Essoussi-Chikhaoui J, Binous N, Ben Zineb N, *et al.* Tératome Immature De L'ovaire Et Grossesse. *Tunis Med* 2010;88(7):507-12.
2. Gershenson D, Taylor J. Wharton Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. [www.uptodate.com/contents/treatment-of-malignant-germ-cell-tumors-of-the-ovary/contributors](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-malignant-germ-cell-tumors-of-the-ovary/contributors). Acceso el 2 de Julio 2014.
3. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok CH, Van Calsteren K, *et al.* Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of a Second International Consensus Meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3):394-403. Erratum in *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(4):819.
4. Agarwal N, Parul, Kriplani A, Bhatla N, Gupta A. Management and outcome of pregnancies complicated with adnexal masses. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267(3):148-52.
5. Timor-Tritsch IE, Lener JP. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and amorphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:909-13.
6. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, *et al.* ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1447-74.
7. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van CK, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2012;10:86.
8. Gorostidi M, Ruiz I, Belar M, Navarrina J, Arruea M. Implantas peritoneales de tejido glial maduro (gliomatosis peritoneal) y de otros tejidos maduros asociados a teratoma ovárico inmaduro *Prog Obstet Ginecol* 2008;51(10):622-7
9. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89(2):391-8.

## Casos Clínicos

# Percretismo placentario: manejo con oclusión de arterias ilíacas internas, embolización de arterias uterinas y oclusión de arterias ilíacas comunes

Jorge Hasbun H.<sup>1</sup>, Patricio Palavecino R.<sup>2</sup>, Raúl Osorio P.<sup>1</sup>, Cesar Moral B.<sup>1</sup>,  
Claudia Morales H.<sup>3</sup>, Cristián Palma C.<sup>4</sup>, Mario Salamanca Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología. <sup>2</sup>Departamento de Radiología e Imágenes. <sup>3</sup>Departamento de Anatomía Patológica. <sup>4</sup>Departamento de Urología. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

## RESUMEN

Presentamos el caso de una embarazada con placenta ístmica, percreta, previa central, con extensas anastomosis vasculares y flujo de alta velocidad. En la resolución mediante cesárea-histerectomía, para prevenir la hemorragia intraoperatoria, se utilizó una intervención radiológica en secuencia de oclusión temporal de las ilíacas internas, embolización de las arterias uterinas, reposicionamiento e insuflación de balones en ilíacas comunes. Se logró mantener estabilidad hemodinámica y el control del sangrado; estando ocluida la circulación uterina hubo pérdidas moderadas en la parte final de la operación. Se discuten la característica poco común de la implantación y percretismo ístmico, y el beneficio del uso combinado de la oclusión vascular con la cirugía expedita para minimizar el riesgo materno.

**PALABRAS CLAVES:** *Placenta previa percreta, embolización arterias uterinas, hemorragia obstétrica, radiología vascular intervencional*

## SUMMARY

We present a patient with placenta previa percreta and occlusive. It had extensive vascular anastomosis with high velocity flow, in which resolution by cesarean-hysterectomy was done for bleeding control and followed by temporal occlusion of iliac arteries, embolization of uterine arteries, reposition and insufflation of balloons in common iliac arteries. The patient was stable and moderated bleeding happened to the end of intervention when the uterine arterial circulation was occluded. We discuss the uncommon of isthmic implantation and percretism and the benefits of both vascular occlusion and expedite surgery for to minimize maternal compromise or damage.

**KEY WORDS:** *Placenta previa percreta, uterine artery embolization, obstetric hemorrhage, vascular interventional radiology*

## INTRODUCCIÓN

La cesárea-histerectomía programada ha contribuido a reducir la mortalidad materna por hemorragia obstétrica en los casos de riesgo, sin

embargo la intervención se asocia a morbilidad materna grave, riesgo de infección, daño de órganos vecinos y reintervenciones (1,2), lo que ha estimulado el desarrollo de técnicas complementarias para mejorar su eficiencia.

En placenta acreta (PA) se han descrito pérdidas sanguíneas promedio de  $12.140 \pm 8.343$  ml en percretismo y  $3.630 \pm 2.216$  ml en incretismo (3). Para disminuir la hemorragia actualmente se utiliza la cesárea fúndica, seguida de histerectomía total o subtotal, sin remoción placentaria, y el sangrado intraoperatorio se ha controlado por oclusión vascular extraluminal (sutura o pinzamiento) o intravascular (oclusión por balones) (4).

La radiología intervencional ha aportado el uso de catéteres intraarteriales con balones de oclusión colocados en el preoperatorio en ambas arterias ilíacas internas (All) e insuflados después del nacimiento y ligadura del cordón umbilical para reducir la hemorragia, los que se retiran ya confirmada la hemostasia definitiva (5).

Este procedimiento disminuye la hemorragia intraoperatoria, facilitando una intervención eficiente, con menos complicaciones (6) y evita la oclusión extraluminal (ligadura de hipogástricas o pinzamiento de la aorta abdominal). Los resultados con esta técnica han sido alentadores, sin embargo se han descrito algunos casos de fracaso (7,8), siendo un factor a considerar la presencia de una red anastomótica distal (entre los sistemas arteriales vaginal y uterino), con flujo desde la vagina hacia el útero y que no depende directa o exclusivamente de las All (9,10,11). Estas anastomosis, no serían bloqueadas con las técnicas habituales aún correctamente aplicadas, explicando sus fracasos más o menos frecuentes y la recurrencia de la hemorragia (2,6,7,12).

Presentamos el caso clínico de un embarazo ístmico que demostró tempranamente imágenes de acretismo Grado 3 (13,14), con lagunas placentarias numerosas y desarrollo vascular subplacentario, de

flujo turbulento y alta velocidad en dirección a los parametrios, de extensión progresiva con la edad gestacional, asociada a dolor en hipogastrio con sospecha inminente de rotura uterina.

El extenso desarrollo vascular, de magnitud no observada en nuestra experiencia previa, fue interpretado como una red anastomótica con mayor potencial de hemorragia, eventualmente no controlable con los procedimientos habituales y riesgo materno grave (near miss).

Con el objetivo de controlar mejor la hemorragia intraoperatoria y prevenir una pérdida sanguínea masiva, se diseñó una estrategia mejorada en que la cesárea-histerectomía, protegida con la oclusión inicial de ambas All mediante balones, se agregó como modificación, la embolización supraselectiva de las arterias uterinas (AU). Luego, en secuencia, se efectuó el reposicionamiento de los balones desde las All a ambas ilíacas primitivas (AIP) (15) y su insuflación para bloquear un flujo sanguíneo anastomótico distal, eventualmente indiferente a la oclusión de All. Esta intervención radiológica se aplicó durante la fase inicial de la histerectomía antes de la sutura de los pedículos vasculares uterinos.

### Caso clínico

Gestante de 30 años, gesta 3, para 1, con antecedente de cesárea anterior y un aborto espontáneo. En la novena semana de gestación se observó implantación ístmica con desarrollo vascular subplacentario y posteriormente se confirmaron numerosas lagunas vasculares con flujo turbulento de alta velocidad y placenta previa central percreta (Figuras 1, 2 y 3).



*Figura 1.* Embarazo en semana 8: se observa imagen uterina abalonada o en "guitarra", implantación ovular ístmica y cavidad uterina del fondo vacía.



Figura 2. Embarazo ístmico en semana 9 con extensa vascularización anormal bajo el trofoblasto.



Figura 3. Se observa placenta previa con lagunas vasculares numerosas y proyección anormal de vasos hacia parametrio.



El crecimiento fetal fue adecuado y la evolución del embarazo sin incidentes agudos, destacando la magnitud de la vascularización en las imágenes y la aparición progresiva desde las 27 semanas, de dolor hipogástrico punzante, mal tolerado y que cedía parcialmente a analgésicos. Esto determinó la hospitalización preventiva en la semana 32 y la interrupción del embarazo por incremento del dolor en la semana 34. La estrategia del manejo perioratorio fue:

- a. Evaluar invasión vesical o rectal (citoscopia y rectoscopia).
- b. Colocación preoperatoria de catéteres ureterales.
- c. Instalación preoperatoria de catéteres con balones en AII vía femoral.
- d. Inicio de cesárea con protocolos diseñados para cirugía y anestesia de PA.
- e. Insuflación de balones en AII después del nacimiento.
- f. Histerorrafia con placenta in situ e inicio de histerectomía con disección de ligamentos anchos, de los pedículos vasculares y detención de la intervención.
- g. Embolización de AU.
- h. Retiro de catéteres desde AU y reposicionamiento en AIP bajo visión fluoroscópica (arco C).
- i. Insuflación de balones en AIP.
- j. Reinicio y conclusión de histerectomía total.

En el preoperatorio, en sala de angiografía, con anestesia epidural y bajo visión ecográfica con técnica de Seldinger se puncionó ambas arterias femorales comunes instalando balones de oclusión selectivamente en la división anterior de ambas AII y se trasladó a pabellón de maternidad.

Con laparotomía media y prolongación paraumbilical de 4 cm, se exteriorizó útero, histerotomía fúndica anteroposterior, extracción de feto en nalgas, ligadura funicular y se insuflan balones de oclusión con 1 ml de solución fisiológica y contraste yodado. Terminada la histerorrafia (Figura 4) se embolizan ambas AU con Gelfoam controlando con pulsos de radioscopias proporcionados por el arco C hasta lograr supresión bilateral del flujo (embolización completa); a continuación se reposicionan los catéteres y se inflan los balones en ambas AIP (Figura 5).

El procedimiento, efectuado por el radiólogo intervencionista, fue expedito, duró 20 minutos y los balones fueron retirados poscirugía, previa observación de hemostasia completa.

Durante la cesárea-histerectomía no hubo pérdida sanguínea importante ni dificultades técnicas; llamó la atención la gran distensión inferior del segmento e istmo, por debajo de los pedículos vasculares ya ligados y con extensión de vasos



Figura 4. Inicio de histerectomía: se observa cesárea fúndica e histerorrafia antero-posterior, con placenta in situ, previa, percreta.

sanguíneos a paracolpos, que requirió sección y hemostasia desde lateral a línea media, quedando incluido el cuello uterino y 2 cm de vagina proximal. La placenta previa central se observó percreta ístmica extensa con signos sugerentes de inminencia de rotura uterina (Figuras 6 y 7).

La hemodinamia materna se mantuvo estable y el tiempo operatorio fue de 120 minutos. La pérdida sanguínea evaluada fue de 2.500 ml y el aporte de volumen (relación cristaloides/hemorragia: 3/1) fue de 5.000cc (Ringer lactato 2500 ml, Ringer 1000 ml, coloides 1000 ml y glóbulos rojos 2 unidades, 500 ml) con hematocrito de 31% al egreso de pabellón.

El postoperatorio fue sin incidentes (primer día en la UCI), con retiro de los catéteres ureterales a las 36 horas, comienzo de lactancia natural y recuperación rápida (un proceso inflamatorio menor de la cúpula vaginal remitió con antibioticoterapia).

El recién nacido pesó 2.100 gramos, Apgar 9-9, adecuado para la edad gestacional y evolucionó sin complicaciones.

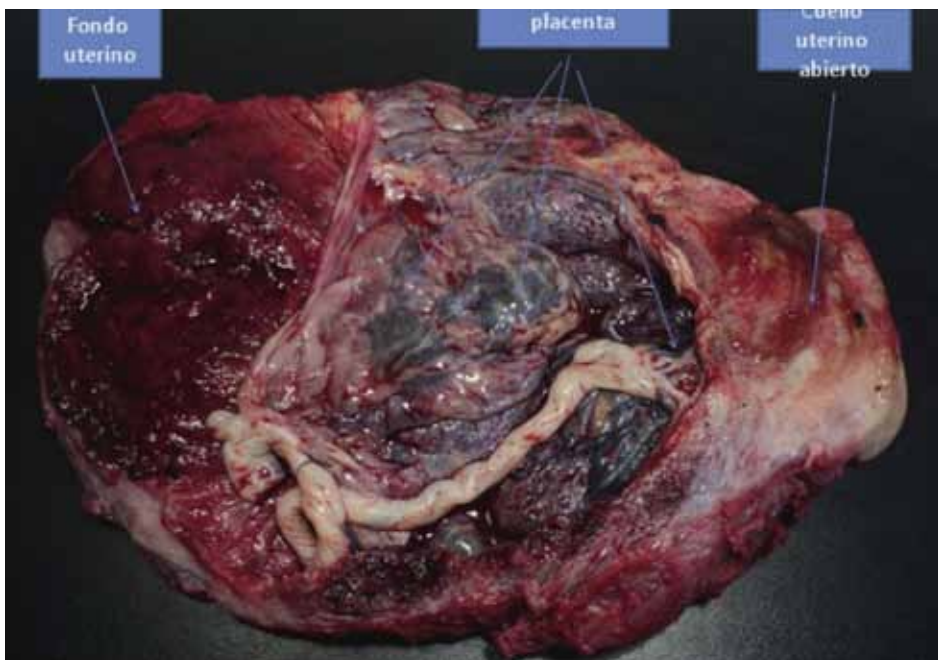
## DISCUSIÓN

**Acretismo:** Fue un diagnóstico temprano en el primer trimestre, con inserción ístmica total del trofoblasto, llamando la atención los siguientes hechos:

- a) La cavidad corporal uterina se mantuvo vacía y el crecimiento placentario focalizado en el segmento. Evolucionó con una expansión circunferencial, dando al útero una "forma de guitarra" que se mantuvo hasta el parto, con distensión máxima e inminencia de rotura uterina espontánea (Figura 7).



*Figura 5.* Se observan balones insuflados en la proyección de arterias ilíacas primitivas. En el campo operatorio se visualizan pinzas, compresas y materiales quirúrgicos.



*Figura 6.* Sección longitudinal de útero con placenta previa que compromete todo el espesor de la pared miometrial.

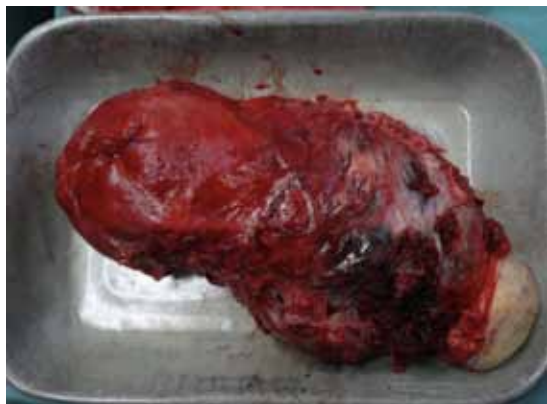


Figura 7. Pieza operatoria de cesárea-histerectomía: útero con placenta in situ, ístmica, percreta, con signos de rotura inminente. Forma uterina evoca imagen ultrasónica de la Figura 1.

b) No hubo migración placentaria ascendente ni percretismo a vejiga o cicatriz uterina, ni metrorragia antenatal, pese a las contracciones de Braxton y a la posición previa central, hecho infrecuente y que representa una adherencia placentaria selectiva, más firme y profunda. La migración, invasión y orientación de la penetración del trofoblasto está regulada por una variedad de factores (proteínas vasoactivas, citoquinas, proteasas, factores de crecimiento y otras) (16) y por la presión parcial de oxígeno tisular que influye en su expresión (17). En placenta previa es frecuente una invasión trofoblástica excesiva asociada a factores de riesgo conocidos (cesárea anterior, raspados, edad avanzada, tabaquismo, drogas, embarazos múltiples). En la cicatrización por cesárea o raspado, hay una secuela de vascularización anormal con hipoxia localizada, determinante de una decidualización defectuosa con invasión trofoblástica en profundidad y adherencia anormal del blastoquiste al tejido cicatricial. Otro mecanismo de penetración descubierto es una diferenciación celular anormal del trofoblasto que adquiere un fenotipo invasor (transición epitelio-mesenquimática) propio de las células tumorales (cambian su forma, pierden polaridad, aumentan su motilidad) (18). En el caso presentado, con antecedente de un raspado uterino por aborto previo, este procedimiento pudo comprometer con mayor fibrosis una cicatriz ístmica muy baja de la cesárea anterior, explicando la ubicación actual de la placenta ya que en el estudio histológico randomizado de pared uterina del segmento no se identificó la cicatriz antigua.

c) El desarrollo vascular subplacentario de las imágenes fue evaluado subjetivamente como "extenso o muy extenso", porque es el mayor obser-

vado en nuestra experiencia, estuvo localizado en la mitad inferior del útero, con expansión notable a ambos parametrios y con flujo de alta velocidad, sugiriendo percretismo ístmico. Estudios en arteriografías y en cadáveres (9,10) demuestran que la irrigación más baja o inferior del útero es abastecida por 3 pedículos principales: el superior, que depende de la arteria uterina, el medio que depende de la arteria cervical y el pedículo inferior que recibe sangre de las arterias vaginales, existiendo anastomosis variadas y conexiones ístmico-vaginales mediales y en bordes. En este caso, la ubicación placentaria y las imágenes sugerían este tipo de anastomosis requiriendo un área mayor de oclusión vascular y se planificó la intervención radiológica en la secuencia descrita según la etapa quirúrgica. La oclusión lograda se interpretó como eficiente por la hemodinamia materna estable y mejor control de la pérdida sanguínea con volumen total de 2.500ml, inferior al promedio descrito (3), y evitó la necesidad del pinzamiento de la aorta (19). Sin embargo, esta pérdida observada se inició en la etapa final de la histerectomía, con las AU embolizadas, los pedículos vasculares ligados y las AIP ocluidas, indicando el gran potencial hemorrágico de las extensas anastomosis y que fue atenuado por los procedimientos aplicados.

*Intervención radiológica:* La técnica utilizada es relativamente simple y como otras es dependiente de la experiencia del operador. Tiene una baja tasa de complicaciones y su costo no es tan alto. El caso demuestra que la planificación quirúrgica y radiológica de la intervención evita las dificultades de la improvisación (materiales inadecuados por carencia en stock de urgencia, mesa quirúrgica inapropiada y otros) y favorece el resultado exitoso.

Las diferentes técnicas utilizadas en el manejo de la hemorragia obstétrica han demostrado resultados variables que no parecen deberse a la superioridad de una sobre otra (20), sino que dependen de otros factores como la experiencia de los operadores (cirujanos y radiólogo intervencionista), la oportunidad del procedimiento (programado o de urgencia) y en la paciente misma, de la extensión del acretismo (localización, profundidad e invasividad) evaluado con US, Doppler y eventualmente resonancia.

La evaluación cuidadosa de estos factores en cada caso y la planificación con equipo multidisciplinario pueden reducir el riesgo materno y mejorar los resultados.

Creemos que la expresión observada del acretismo es infrecuente, requiere diagnóstico antenatal oportuno y una adecuada planificación quirúrgica en la interrupción del embarazo. Resumimos el caso clínico en los siguientes puntos:

1. Un caso de percretismo ístmico fue diagnosticado precozmente con el uso de las imágenes.
2. Se detectó un extenso desarrollo vascular en

parametrios de gran potencial hemorrágico e inminencia de rotura uterina.

3. Para el control hemostático optimizado se efectuó cesárea-histerectomía planificada con secuencia de intervención radiológica: oclusión AII, embolización de AU y oclusión de AIP.

4. El volumen de pérdida fue 2.500 ml, con estabilidad hemodinámica y hemostasia satisfactoria.

5. No hubo complicaciones con los procedimientos quirúrgico y radiológico.

6. El manejo combinado quirúrgico y radiológico utilizado es recomendable en este tipo de casos.

7. El estudio histopatológico de la pieza operatoria confirmó la interpretación antenatal de las imágenes y la sospecha clínica de posible rotura uterina.

## CONCLUSIONES

El manejo multidisciplinario permite reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad materna grave, en patología obstétrica con potencial hemorrágico grave, como son los casos de percreetismo placentario severo.

## REFERENCIAS

- Zelop CM, Harlow BL, Frigoletto, et al. Emergency peripartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1443-8.
- Vedantham S, Goodwin SC, McLucas B, Mohr G. Uterine artery embolization: an underused method of controlling pelvic hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:938-48.
- Sumigama S, Ikakura A, Ota T, et al. Placenta increta/percreta in Japan: a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course. *J Obstet Gynecol Res* 2007;33:606-11.
- Belfort MA. Placenta accreta. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:430-9.
- Bodner LJ, Noshier JL, Gribbin C, et al. Balloon-assisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:354-61.
- Tan Ch H, Tay KH, Shea K, et al. Perioperative endovascular internal iliac artery occlusion balloon placement in management of placenta accreta. *AJR* 2007;189:1158-63.
- Chou YJ, Cheng YF, Shen CC, et al. Failure of uterine arterial embolization: placenta accreta with profuse postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:688-90.
- Shirvastava V, Nageotte M, Major C, et al. Case control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:402.e1-e5
- Palacios JM, García R, Barbosa N, et al. Lower uterine blood supply: extrauterine anastomotic system and its application in surgical devascularization techniques. *Acta Obstet Gynecol* 2007;86:228-34.
- Rohen JW, Yokochi Ch, Lütjen-Dreecool E. Atlas de anatomía humana: estudio fotográfico del cuerpo humano. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2003.
- Chait A, Molt A, Nelson JH. The colateral arterial circulation in the pelvis. *AJR* 1968;102:392-400.
- Evans S, McShane P. The efficacy of internal iliac artery ligation in obstetric hemorrhage. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:250-3.
- Comstock C, Love J, Bronsteen RA, et al. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1135-40.
- Yang JL, Lim YK, Kim KH, et al. Sonographic findings of placental lacune and the prediction of adherent placenta in women with placenta previa totalis and prior cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:178-82.
- Shih JC, Liu KL, Shyu MK. Temporary balloon occlusion of the common iliac artery: new approach to bleeding control during cesarean hysterectomy for placenta percreta. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1756-8.
- Knöflfler M. Critical growth factors and signaling pathways controlling human trophoblast invasion. *Int J Dev Biol* 2010;54:269-80.
- Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen-a-review. *Placenta* 2000;21(Suppl):S16-24.
- Wehrum M, Buhimschi I, Salafia C, et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*;204:411.e1-11
- Chou MM, Ke YM, Wu HC, et al. Temporary cross-clamping of the infrarenal abdominal aorta during cesarean hysterectomy to control operative blood loss in placenta prevaiincreta/percreta. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010;49:72-6.
- Doumouchstsis SK, Papageorghiou A, Arulkumuran S. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstet Gynecol Survey* 2007;62:540-7

## Artículo de Revisión

## Anestesia neuroaxial en trabajo de parto y cesárea en pacientes con antecedentes de mielomeningocele operado

Andrea González S.<sup>1</sup>, Claudio Nazar J.<sup>2</sup>, Javier Bastidas E.<sup>1</sup>, Maximiliano Zamora H.<sup>a</sup>,  
Patricio Mellado T.<sup>3</sup>, Héctor Lacassie Q.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Posgrado en Anestesiología, <sup>2</sup>División de Anestesiología, <sup>a</sup>Alumno de Medicina, <sup>3</sup>Departamento de Neurología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>a</sup> Alumno, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## RESUMEN

Los desórdenes del desarrollo del tubo neural son el segundo mayor grupo de malformaciones congénitas conocidas y con una incidencia de 1/1000 nacidos vivos. El meningomielocelo es una de las malformaciones más frecuentes. Se define como una falla en el cierre del tubo neural con herniación de meninges y elementos neurales. El embarazo en estas pacientes es complicado por las deformidades físicas y complicaciones neurológicas secundarias, pudiendo dificultar la técnica anestésica neuroaxial en el trabajo de parto y operación cesárea. Existen escasos reportes de pacientes con meningomielocelo en trabajo de parto y analgesia neuroaxial. Presentamos una revisión de esta patología y las técnicas anestésicas utilizadas en el trabajo de parto y operación cesárea de pacientes con antecedente de meningomielocelo, basados en un caso clínico del cual participamos.

**PALABRAS CLAVE:** *Meningomielocelo, embarazo, anestesia obstétrica, anestesia epidural, trabajo de parto*

## SUMMARY

Neural tube defects are the second most common type of congenital birth defects with an incidence of 1/1000 newborns. Meningomyelocele is one of the most common clinical presentations. It is defined as a failed closure of the neural arch with herniation of the meninges and neural elements. Pregnancy among these patients can be complicated with physical deformity and coexisting neurological defects, which may challenge neuroaxial anesthetic technique in obstetric labor and cesarean delivery. There are few reports involving patients with meningomyelocele in obstetric labor and neuroaxial anesthesia. We discuss some key points of this disease and the anesthetic technique of choice in obstetric labor and cesarean delivery in patients with history of meningomyelocele, based on a case in which we participated.

**KEY WORDS:** *Meningomyelocele, pregnancy, obstetrical anesthesia, epidural anesthesia, obstetric labor*

## INTRODUCCIÓN

Los desórdenes del desarrollo del tubo neural son el segundo grupo de malformaciones congénitas más comunes, después de las malformaciones cardíacas. Tienen una incidencia de 1/1000 nacidos vivos (1), siendo más común en niñas que niños. El espectro de anomalías comprende desde defectos del segmento cefálico incompatibles con la vida extrauterina (como la anencefalia) hasta la espina bífida oculta (descubierta al azar en una radiografía simple pélvica) (2). La etiología del defecto del tubo neural es heterogénea y compleja, con factores ambientales y genéticos involucrados en su patogenia. Sin embargo, la causa exacta no es conocida en la mayoría de los casos. La prevalencia de defectos del tubo neural varía a través del tiempo, región y etnia (2). Una de las presentaciones más comunes de defecto del tubo neural clínicamente significativo es la espina bífida cística, siendo el mielomeningocele la forma más frecuente.

La historia de anencefalia y espina bífida familiar es el factor de riesgo más preponderante para estos defectos. Otros factores de riesgo incluyen: diabetes mellitus pregestacional y gestacional, bajo consumo de ácido fólico y uso materno de drogas anticonvulsivantes (ácido valproico y carbamazepina) (3).

Actualmente, gracias a los avances en la medicina, muchas pacientes que fallecían a temprana edad han alcanzado la edad adulta, pudiendo embarazarse durante su época fértil. El embarazo en estas pacientes es complicado por las deformidades físicas y las complicaciones neurológicas secundarias. En la actualidad, se presenta un nuevo desafío para el equipo obstétrico, especialmente en relación al manejo de la analgesia durante el trabajo de parto y en la elección de la mejor técnica anestésica para una operación cesárea en las pacientes con el antecedente de mielomeningocele, debiendo existir una precoz y adecuada comunicación entre obstetras y anestesiólogos.

El objetivo de esta publicación es realizar una revisión de la evidencia médica existente sobre mielomeningocele y sus implicancias en las técnicas anestésicas a utilizar en el trabajo de parto y operación cesárea en este tipo de pacientes, la cual fue motivada por un caso clínico atendido en la institución.

### Caso clínico

Paciente de 20 años, 65 kg de peso y altura de 154 cm, que cursó un embarazo fisiológico de 40 +1 semanas por fecha de última menstruación. El único antecedente que describió fue un mielomeningocele bajo L3, operado a los 10 días de vida, sin secuelas neurológicas, disfunción intestinal ni urinaria postoperatoria. A las 33 semanas de gestación

fue evaluada electivamente por un anestesiólogo de nuestra institución. Destacó al examen físico una cicatriz vertical de 3 cm de longitud en la línea media de la región lumbosacra. El examen neurológico fue normal (con movilidad, sensibilidad y potencia muscular de las extremidades inferiores conservadas). Se solicitó una resonancia nuclear magnética (RM) dorsolumbar que se realizó a las 34 semanas de gestación, la cual demostró un cono medular en nivel L3, con un filum terminale engrosado, concluyendo alteraciones compatibles con médula anclada (Figura 1). Se explicó a la paciente los beneficios y riesgos de la anestesia neuroaxial (epidural en caso de trabajo de parto, espinal en caso de cesárea electiva), con énfasis en el mayor riesgo de punción de duramadre-aracnoides con la técnica epidural, los que entendió y aceptó. En conjunto con su obstetra tratante, se programó para parto vaginal con analgesia epidural (evolución espontánea o inducción a las 41 semanas).

La paciente ingresó a la maternidad de la institución a las 40 +1 semanas de gestación en trabajo de parto espontáneo. Al examen obstétrico se constató dinámica uterina de 2 en 10 minutos, membranas íntegras, cuello 100% borrado y 4 cm de dilatación cervical. El feto estaba en presentación cefálica y con latidos cardíacos fetales normales. A los 60 minutos de su ingreso, la paciente solicitó analgesia epidural.



*Figura 1.* Resonancia magnética dorsolumbar de la paciente. Descripción: imagen en T2, corte sagital a nivel de línea media. Se observa un cono medular en nivel L3 (flecha), con un filum terminale engrosado, compatibles con el diagnóstico de médula anclada.



Se puncionó en el espacio intervertebral L2-L3, con técnica de pérdida de resistencia con solución salina, encontrándose el espacio epidural a 5 cm desde la piel. Se introdujo un catéter peridural N° 18G en dirección cefálica, fijándose a 9 cm en piel. Se administraron dosis sucesivas en bolos por el catéter peridural con buena respuesta analgésica.

Después de aproximadamente 8 horas de trabajo de parto, estando la paciente con dilatación cervical completa y en plano espinas cero durante más de 1 hora, el obstetra decidió realizar una operación cesárea por falla en el descenso fetal. El anestesiólogo tratante decidió utilizar el catéter epidural para anestesia de cesárea. Se inyectaron 10 ml de lidocaína al 2% más fentanyl 50 µg en un volumen total de 11 ml. Luego de 20 minutos se alcanzó un nivel anestésico sensitivo T4 y se inició la cirugía. La paciente se mantuvo hemodinámicamente estable con cohidratación con cristaloideos e infusión de fenilefrina endovenosa por bomba de jeringa a  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  inicial y ajustando para una presión arterial media (PAM)  $\pm 20\%$  de la basal. Al ingresar el obstetra a la cavidad abdominal, la paciente refirió dolor por lo que se administró remifentanilo endovenoso por bomba de jeringa a  $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , mejorando considerablemente la analgesia. A los 16 minutos de iniciada la cirugía se extrajo un recién nacido vivo, sexo femenino, de 3750 gramos y Apgar 8 - 9. El resto de la intervención quirúrgica se completó sin incidentes. Al finalizar la cirugía se suspendió la infusión endovenosa de remifentanilo. No hubo nuevos incidentes anestésicos. La paciente fue dada de alta a su pieza a las 2 horas post cirugía con recuperación completa sensitiva y motora de extremidades inferiores y sin incidentes. Se retiró el catéter epidural íntegro y sin problemas. Al tercer día postoperatorio la paciente fue dada de alta a su hogar, asintomática para ce-falea postpunción dural y sin alteraciones neurológicas, condición que se mantuvo sin cambios en los controles a los 7 y 30 días postoperatorios.

## DISCUSIÓN

La espina bífida describe un grupo de condiciones que están divididas en dos: espina bífida oculta (EBO) y espina bífida cística (EBC) (4).

**EBO:** Surge cuando las dos mitades del arco vertebral fallan en la unión en la línea media. La médula espinal y las raíces nerviosas son normales. No existe lesión externa visible y generalmente la piel que lo cubre es normal. Ésta es una condición benigna y no está asociada con ningún síntoma neurológico. Frecuentemente es sólo un hallazgo incidental en una radiografía y puede estar presente en hasta el 20% de la población (5). Comúnmente se observa en la región lumbosacra, pero también puede observarse en la región cervical.

**EBC:** Es un término colectivo que envuelve a las

dos formas más graves de espina bífida: Espina bífida con meningocele o con meningomielocelo (6). La característica común es la presencia de un saco que protruye a través del defecto óseo en la columna vertebral. En pacientes con meningocele, el saco que protruye contiene meninges y líquido cefalorraquídeo (LCR), sin involucrar elementos neurológicos. La médula espinal y las raíces nerviosas espinales están en su posición normal, pero pueden ser anormales. En la espina bífida con meningomielocelo, el saco que protruye tiene incorporado raíces nerviosas y médula espinal en grado variable y es usualmente una lesión abierta y expuesta.

El meningomielocelo es una de las formas de presentación más frecuente de las mielodisplasias y comprende a cerca del 95% de los casos de EBC. Es usual ver un déficit neurológico bajo el nivel del defecto, comprometiendo la deambulación y provocando alteraciones en el control de vejiga e intestino. Una combinación de parálisis flácida y espástica está presente en el 20 a 40% de los casos y requerirá de un tratamiento ortopédico-quirúrgico para permitir una deambulación funcional. Estos pacientes tienen una alta incidencia de malformaciones congénitas asociadas: defectos en el sistema respiratorio, músculo-esquelético, cardiovascular; además de una alta incidencia de escoliosis (sobre el 50%). Los pacientes con meningomielocelo se asocian, prácticamente en todos los casos, con malformación Arnold Chiari tipo II (herniación de la vermis cerebelosa por el foramen magnum).

La hidrocefalia y sus complicaciones son la mayor causa de muerte en los primeros años de vida. Las mayores causas de morbilidad y mortalidad después de los tres años son la pielonefritis y la insuficiencia renal. Estudios poblacionales demuestran un aumento en la sobrevida a largo plazo, gracias al diagnóstico antenatal, cirugía precoz (incluso intrauterina), y manejo temprano y adecuado de la hidrocefalia. Actualmente la sobrevida es de un 80%.

Es un consenso general que la severidad de la invalidez física de los pacientes con espina bífida que llegan a la adultez, está determinado por el grado del daño de tejido nervioso, ya sea como resultado del defecto primario o como consecuencia de la cirugía correctiva.

Un estudio retrospectivo realizado el año 2002, evaluó a los pacientes nacidos con espina bífida entre los años 1963 al 1971 y operados en los primeros días de vida. Se encontraron 117 pacientes y el 54% había muerto. Las causas más importantes de mortalidad fueron complicaciones cardiorrespiratorias, insuficiencia renal, hidrocefalia e infección del sistema nervioso central. Las lesiones bajo L3 tienen menor morbimortalidad que las sobre este nivel (7), lo que explicaría la buena evolución y el escaso compromiso neurológico de nuestra paciente.

El embarazo en pacientes con espina bífida es complicado por la deformidad física (escoliosis, cifosis, displasia de caderas, etc.), las cirugías urinarias y neurológicas previas, las válvulas derivativas ventrículo peritoneales para controlar la hidrocefalia, el grado variable de daño renal, hipertensión arterial y una alta incidencia de alergia al látex. Esta última debido a la sensibilización al agente producto del uso crónico de sondas vesicales de látex para vaciado vesical intermitente por la vejiga neurogénica secundaria al defecto neural.

No existe regla general que considere la vía del parto de estas pacientes. Cada paciente requiere un enfoque individual. Existen reportes de partos vaginales espontáneos normales. Dependiendo del nivel de la lesión, el pujo voluntario puede estar comprometido, requiriendo grandes episiotomías o la aplicación de fórceps para el expulsivo. La deformidad esquelética pélvica y vertebral puede provocar desproporción cefalopélvica y la necesidad de cesárea (8).

Actualmente se acepta que el estándar dorado para el diagnóstico de este tipo de patologías es la resonancia magnética (RM). Dentro de sus ventajas encontramos que es capaz de mostrar el nivel exacto del defecto espinal y su extensión. Además, no está contraindicada durante el embarazo y permite evaluar la factibilidad de utilizar una técnica regional para analgesia durante un trabajo de parto o anestesia para una operación cesárea, determinando el nivel al cual puede puncionarse (9-11).

Existen muy pocos casos publicados sobre el manejo analgésico y anestésico de estas pacientes en el trabajo de parto y operación cesárea. No existen metaanálisis ni guías clínicas que permitan orientarnos mejor y con buena evidencia en la administración de la analgesia-anestesia neuroaxial de las pacientes con espina bífida. La literatura médica sólo se refiere a reportes de casos aislados o grupos pequeños de pacientes (Tabla I) (12-16). Se ha reportado uso de analgesia-anestesia epidural, caudal, espinal, bloqueo simpático paravertebral, bloqueo paracervical y uso de analgesia controlada por paciente (PCA) endovenosa en base a opioides. Todas estas técnicas han sido asociadas a numerosas limitaciones y complicaciones en pacientes con espina bífida.

En pacientes con EBO la técnica espinal o peridural no está contraindicada y generalmente no

presenta mayores complicaciones. Sin embargo, es recomendable que la punción sea realizada sobre el nivel de la lesión y por un anestesiólogo con experiencia. Si se intenta colocar un catéter peridural en el nivel de la EBO, la punción dural y sus eventuales complicaciones son inevitables (17).

Es importante tener presente la posibilidad de disrafia espinal en las pacientes con EBO. Si en una paciente se presentan anomalías neurológicas, manifestaciones cutáneas, o la EBO involucra a más de una lámina vertebral, existe una incidencia entre 35 - 87% que la médula espinal termine por debajo de L2-L3 (6).

La incidencia de síndrome de médula espinal anclada después de cirugía correctiva del defecto del tubo neural es de alrededor de un 4%, pero la sintomatología de este síndrome puede ser mucho menor (18). Sin embargo, la incidencia de adhesión entre la médula espinal y la duramadre es casi del 100% cuando la paciente es evaluada con RM. El hecho de que la médula espinal y las raíces nerviosas terminen en un nivel más bajo que en los pacientes normales, incluso después de la cirugía correctiva (9), es un dato importante para el anestesiólogo, el cual debe considerar este hecho al momento de realizar la anestesia epidural, espinal y/o combinada.

## CONCLUSIONES

A medida que han mejorado las técnicas radiológicas, incluyendo la RM, y que han aumentado los reportes de casos de pacientes embarazadas con espina bífida, el manejo de la analgesia para el parto y anestesia para la operación cesárea con anestesia regional ha mejorado notablemente, con menor incidencia de punción dural, complicaciones neurológicas y resultados desfavorables, logrando analgesia satisfactoria en la mayoría de los casos. Es fundamental recalcar que para lograr en estas pacientes un parto y anestesia regional seguros, deben ser evaluadas tempranamente durante el desarrollo del embarazo por un equipo multidisciplinario (obstetra, matrona, neurólogo y anestesiólogo). Es responsabilidad del equipo obstétrico conocer y entender completamente la terminología y la extensión del defecto neurológico antes de planificar la vía de parto y realizar una anestesia neuroaxial (4,6).



**Tabla I**  
**LITERATURA MÉDICA SOBRE VÍA DEL PARTO Y ANALGESIA-ANESTESIA UTILIZADA EN PACIENTES CON ESPINA BÍFIDA**

Reporte (referencia)	Vía de parto (n)	Casos (n)	Técnica	Resultados
Vaagenes <sup>(12)</sup> (1981)	Vaginal	1	Peridural	Recién nacido vivo. Peso: 2730 g. Apgar 9-10. Madre satisfecha con analgesia durante expulsivo.
McGrady <sup>(13)</sup> (1988)	Cesárea	1	Peridural	Recién nacido vivo. Peso: 3100 g, Apgar 9-¿? Madre desarrolló cefalea post punción dural y se realizaron 2 parches de sangre (el segundo fue exitoso).
Tidmarsh <sup>(14)</sup> (1994 - 1996)	Vaginal	16	Peridural (10)	Seis pacientes: bloqueo sensitivo asimétrico sin extensión sobre T10. Cuatro pacientes restantes: una punción dural, un bloqueo asimétrico, un bloqueo excesivamente alto y una falla en el bloqueo. Conclusión de autores: analgesia peridural técnicamente dificultosa y con resultados imprevisibles.
Thompson <sup>(15)</sup> (1999)	Cesárea	1	Peridural	Recién nacido vivo. Peso 4100 g. Sano. Madre no presentó eventos durante hospitalización y fue dada de alta al cuarto día asintomática para cefalea post punción dural.
ASA <sup>(16)</sup> (1989 - 2001)	Cesárea (7) Vaginal (4)	11 (8 EBC + 3 EBO)	Peridural (4) Espinal (5) Combinada(1) General (1)	Única complicación descrita al realizar anestesia regional: mayor número de punciones en dos pacientes. Todos los bloqueos fueron exitosos con anestesia satisfactoria. No hubo cefalea post punción dural. Conclusión de autores: anestesia regional es efectiva y segura en pacientes obstétricas con antecedente de espina bífida.

## REFERENCIAS

- Kuczowski KM. Labor analgesia for pregnant women with spina bífida: what does an obstetrician need to know? Arch Gynecol Obstet 2007;275:53-6.
- Iglesias J, Ingilde M, Naddeo S, *et al.* Detección y tratamiento del mielomeningocele por un equipo interdisciplinario. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 2000;19:11-7.
- Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, *et al.* Spina bífida. Lancet 2004;364:1885-95.
- Ali L, Stocks GM. Spina bífida, tethered cord and regional anaesthesia. Anaesthesia 2005;60:1149-50.
- Page LK. Occult spinal dysraphism and related disorders. En: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. Neurosurgery. New York: McGraw-Hill, 1985: 2053-7.
- Wood GG, Jacka MJ. Spinal hematoma following spinal anesthesia in a patient with spina bífida occulta. Anesthesiology 1997;87:983-4.
- Hunt GM, Oakeshott P. Outcome in people with open spina bífida at age 35: prospective community based cohort study. BMJ 2003;326:1365-6.
- Rietberg CC, Lindhout D. Adult patients with spina

- bifida cystica: genetic counselling, pregnancy and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;52:63-70.
9. Jones R. Epidural analgesia for labour in a patient with neural tube defect. *Anaesthes Intensive Care* 2007;35:298-9.
  10. Roberts ND, May AE. Regional anaesthesia and spina bifida. *Int J Obstet Anesth* 2002;11:PD12. Disponible en: [http://www.obstetanaesthesia.com/article/S0959-289X\(02\)80024-3/pdf](http://www.obstetanaesthesia.com/article/S0959-289X(02)80024-3/pdf)
  11. Piatt JH, Jr. Syringomyelia complicating myelomeningocele: review of the evidence. *J Neurosurgery* 2004;100(2 Suppl Pediatrics):101-9.
  12. Vaagenes P, Fjaerestad I. Epidural block during labour in a patient with spina bifida cystica. *Anaesthesia* 1981;36:299-301.
  13. McGrady EM, Davis AG. Spina bifida occulta and epidural anaesthesia. *Anaesthesia* 1988;43:867-9.
  14. Tidmarsh MD, May AE. Epidural anaesthesia and neural tube defects. *Int J Obstet Anesth* 1998;7:111-4.
  15. Thompson MD, Vasdev GM, Findlay JY. Epidural blockade for labor and cesarean section with associated L4-5 lipomyelocele. *Anesthesiology* 1999;90:1217-8.
  16. Stehlikova Z, Mandell GL, Golebiewski KA. Twelve-year institutional experience with obstetric anesthesia in patients with spina bifida. *ASA Abstracts. Anesthesiology* 2003;99:A 1175.
  17. Rosaeg OP, Yarnell RW, Lindsay MP. The obstetrical anaesthesia assessment clinic: a review of six years experience. *Canadian J Anaesthes* 1993;40:346-56.
  18. Altamimi Y, Pavy TJ. Epidural analgesia for labour in a patient with a neural tube defect. *Anaesthes Intensive Care* 2006;34:816-9.
-

## Artículo de Revisión

# Obesidad y embarazo: implicancias anestésicas

*Claudio Nazar J.<sup>1</sup>, Javier Bastidas E.<sup>2</sup>, Maximiliano Zamora H.<sup>a</sup>, Héctor J. Lacassie.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>División de Anestesiología, <sup>2</sup> Programa de Posgrado en Anestesiología. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>a</sup>Alumno, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

### RESUMEN

La obesidad es una epidemia a nivel mundial, con más de 2.000 millones de adultos con sobrepeso u obesidad, por lo que cada vez es más probable enfrentarse a una embarazada obesa en la práctica clínica del equipo obstétrico. La obesidad incrementa los cambios fisiológicos del embarazo a nivel cardiovascular, respiratorio, metabólico y gastrointestinal, lo que tiene implicancias clínicas que aumentan los costos en salud y la morbimortalidad materna y fetal. Las embarazadas obesas son un constante desafío para el equipo obstétrico, anestesiológico y de salud, debiendo ser enfrentadas de forma multidisciplinaria para la obtención de mejores resultados obstétricos y perinatales. El anestesiólogo debe tener especial cuidado en el manejo analgésico del trabajo de parto y en la técnica anestésica para la operación cesárea. El objetivo central de la siguiente revisión es explicar, analizar y desarrollar las principales implicancias anestésicas a las cuales se ve enfrentado el especialista en una embarazada obesa.

**PALABRAS CLAVE:** *Obesidad, embarazo, trabajo de parto, cesárea, anestesia obstétrica, anestesia general*

### SUMMARY

Obesity is a global epidemic, with more than 2,000 million overweight or obese adults, so it is very likely to have an obese pregnant in the clinical practice of the anesthesiologist. Obesity increases the physiological changes of pregnancy in the cardiovascular, respiratory, metabolic and gastrointestinal system, which has clinical implications that increase health care costs and maternal and fetal morbidity and mortality. Obese pregnant are a constant challenge for the obstetric, anesthesiology and health team, and must be considered in a multidisciplinary way to obtain better maternal and perinatal outcomes. The anesthesiologist should take special care in the labor analgesia and anesthetic technique for caesarean section. The focus of the following review is to present and develop the main anesthetic implications to which the anesthesiologist is confronted in obese pregnant patient.

**KEY WORDS:** *Obesity, pregnancy, labor, cesarean section, obstetrical anesthesia, general anesthesia*

## INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha transformado en una verdadera epidemia a nivel mundial. Según estadísticas sanitarias del 2009, en el año 2005 habían 1600 millones de adultos con sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) > 25) y 400 millones de adultos obesos (IMC > 30) en el mundo (1). Chile ocupa el segundo lugar en Latinoamérica con los más altos índices de obesidad. Estudios locales arrojaron que más del 85% de los chilenos son sedentarios y dos tercios de los adultos presentan obesidad o sobrepeso (2). Según el último reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Chile 19% de las mujeres mayores de 15 años son obesas. En un hospital promedio a nivel mundial en que se realizan 25 mil cirugías al año, 12 mil de ellas, tendrán sobrepeso u obesidad (3).

La obesidad está definida como el aumento de peso ocasionado por el incremento de los depósitos de grasa. La definición en el embarazo es materia de debate hasta el día de hoy. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda usar el IMC en la primera visita prenatal (4). Actualmente, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y muchos centros privados de salud, como la Red de Salud UC-Christus, utilizan la curva de Atallah (5) para monitorizar el aumento de peso en embarazadas durante la progresión de su gestación. Previamente se utilizaba la curva de Mardones y Rosso (MR) (6) para estos efectos. Ambas curvas definen categorías de estado nutricional materno de acuerdo al IMC inicial (alrededor de la semana 10 de gestación). Se proponen diferentes ganancias de peso durante el embarazo según el estado nutricional materno inicial y, dado que el estado nutricional está definido por el IMC, los incrementos de peso en cada categoría son proporcionales a la

talla materna (6).

Según la curva Mardones y Rosso, en Chile en el año 2005 más de la mitad de las embarazadas se encontraban en categoría de malnutrición por exceso (sobrepeso y obesidad), cifra que va en aumento y parece no tender a estabilizarse ni disminuir por ahora (2).

Así, la obesidad en la embarazada se convierte en un gran problema de salud pública debido a los grandes costos que genera, como por ejemplo mayor uso de exámenes durante el embarazo, mayor solicitud de ecografías obstétricas, mayor gasto en fármacos, más consultas al tratante y a otras especialidades, más días de hospitalización, mayor tasa de cesáreas y complicaciones del embarazo asociadas a la obesidad (7).

La obesidad durante el embarazo aumenta el número de complicaciones tanto en la madre como en el feto (Tabla I) (8,9), lo que aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad en el ámbito obstétrico. Según el reporte "*Why Mothers Die?*", 35% de las muertes maternas correspondían a madres obesas, teniendo un 50% más de riesgo que la población normopeso (10). Por otra parte, dado que la anatomía sufre variaciones, las dificultades técnicas tanto para el manejo obstétrico como anestésico son mayores.

En suma, es un problema actualmente en aumento y del cual ningún obstetra o anestesiólogo están exentos. Por lo tanto, para la atención de la paciente obstétrica obesa se requiere de un conocimiento de los cambios fisiológicos propios del embarazo y los problemas adicionales que agrega la obesidad.

El objetivo central de la siguiente revisión es explicar, analizar y desarrollar las principales implicancias anestésicas a las cuales se ve enfrentado el especialista en una embarazada obesa.

**Tabla I**  
**MORBILIDAD MATERNA ASOCIADA A OBESIDAD SEGÚN ETAPAS DEL EMBARAZO**

Preparto	Intraparto	Postparto
-Aborto	-Falla en la progresión del trabajo de parto	-Endometritis
-Diabetes gestacional	-Mayor incidencia de cesárea	-Infección de herida operatoria
-Síndrome hipertensivo del embarazo	-Problemas en la monitorización fetal	-Infección del tracto urinario
-Enfermedad tromboembólica	-Problemas anestésicos	-Enfermedad tromboembólica
		-Depresión post-parto
		-Hemorragia post-parto
		-Menor duración de lactancia
		-Mayor estadía hospitalaria

## CAMBIOS FISIOLÓGICOS MATERNOS Y OBESIDAD

Los cambios que ocurren durante el embarazo facilitan la adaptación de los sistemas cardiovascular y respiratorio al incremento de las necesidades metabólicas de la madre, asegurando así el flujo sanguíneo uterino y una adecuada entrega de oxígeno al feto.

### Cambios respiratorios

Durante el embarazo el consumo de oxígeno materno aumenta progresivamente, produciéndose al final del embarazo un incremento de 20-30%. Del total de éste, un tercio es necesario para el metabolismo del feto y la placenta, mientras el resto es usado para los procesos metabólicos maternos, los cuales se incrementan gradualmente durante el embarazo (11). El tórax y abdomen cambian su conformación, produciéndose un desplazamiento a cefálico del diafragma, disminuyendo la capacidad residual funcional. La ventilación minuto aumenta, principalmente por incrementos en el volumen corriente y en parte por un discreto aumento en la frecuencia respiratoria. El incremento en la ventilación minuto es mayor que el aumento en el consumo de oxígeno, resultando en hiperventilación con disminución en la PaCO<sub>2</sub> a aproximadamente 30 mmHg. Lo anterior estaría explicado por la acción de la progesterona, que aumentaría la sensibilidad del centro respiratorio (11).

Estos cambios se acentúan en mujeres obesas debido a que el tejido adiposo que rodea la pared torácica y abdomen, disminuye aún más la distensibilidad toraco-pulmonar, limitando el volumen corriente principalmente en posición supina y Trendelenburg. Los cambios se minimizarían cuando la embarazada obesa se encuentra en posición sentada (12,13).

La obesidad, al igual que el embarazo, también aumenta las demandas metabólicas, el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono. Por otro lado, la obesidad produce un descenso mayor de la capacidad pulmonar total, de la capacidad residual funcional y de la reserva respiratoria (12,13). Estos efectos, combinados con una disminución de la distensibilidad de la pared torácica, producen un aumento en el trabajo respiratorio, una insuficiente mecánica respiratoria, generando mayor riesgo de hipoxemia e hipoxia, los cuales si se hacen crónicos, podrían producir hipertensión pulmonar y falla cardíaca derecha (3,12,13). Además, se ha observado que en la paciente obesa, la operación cesárea tiende a reducir más el volumen pulmonar que en la normopeso (13).

Sin embargo, no todos los cambios del sistema respiratorio asociados al embarazo son deletéreos en la paciente obesa. En primer lugar, la resistencia

de la vía aérea disminuye por efecto relajante de la progesterona en la musculatura lisa (14). Por otro lado, se produce un efecto protector contra el síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS), ya que precozmente en el embarazo se produce un aumento de la sensibilidad del centro respiratorio al estímulo ventilatorio, disminuyendo los episodios apneicos. Finalmente, al término del embarazo las mujeres tienden a dormir en decúbito lateral, disminuyendo el riesgo de obstrucción de vía aérea superior (13-15).

### Cambios cardiovasculares

En el embarazo existe un estado hiperdinámico dado entre otros cambios fisiológicos, por un aumento del volumen sanguíneo circulante, llevando a un progresivo aumento de la precarga cardíaca, la cual puede llegar a ser hasta 50% más del estado preconcepcional (11). Además, se produce aumento de la frecuencia cardíaca, disminución en la resistencia vascular periférica y aumento de la masa eritrocitaria entre 18-40% más que los valores pregestación, pero con disminución del hematocrito sanguíneo debido a que el aumento de la masa eritrocitaria es proporcionalmente menor que la expansión del volumen plasmático (11), constituyéndose así la *anemia fisiológica del embarazo*.

En las embarazadas obesas se ha descrito mayor tamaño de la aurícula izquierda y mayor grosor de la pared del ventrículo izquierdo y tabique interventricular, acompañado de disfunción diastólica, sin disfunción sistólica la mayoría de las veces. Estas pacientes tienen riesgo de desarrollar una profunda hipotensión postural debido a la compresión de la vena cava en posición decúbito supino, tanto por el útero grávido como por el tejido adiposo abdominal (16).

Los aumentos de la masa corporal de la paciente obesa mórbida genera un aumento del gasto cardíaco equivalente a 0,1 L·min<sup>-1</sup> por cada kilo extra de tejido adiposo, aumentándose también la precarga y postcarga. El aumento del gasto cardíaco ocurre principalmente a expensas de un incremento del volumen sistólico, generando dilatación e hipertrofia en el ventrículo izquierdo ante la sobrecarga de volumen que recibe (3). El aumento de la frecuencia cardíaca producido por el incremento de la actividad simpática generada por los altos niveles de leptina, insulina y mediadores inflamatorios, produce una disminución del tiempo en diástole que se traduce en desbalance entre la entrega y demanda de oxígeno a nivel cardíaco y mayor riesgo de disfunción diastólica por el deterioro de la relajación miocárdica (13). Además, el SAHOS y el síndrome de hipoventilación de la obesidad podrían desencadenar hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha (17), que se suman a la alta prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemia

que presentan los obesos. Por otro lado, la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad tromboembólica, siendo 2 veces más frecuente en las obesas que en las normopeso, exacerbándose aún más en el período perioperatorio (3).

### Cambios metabólicos

Con respecto a la ganancia de peso durante el embarazo, podemos decir que la mayor parte está dada por el útero y su contenido, el líquido extracelular, el volumen hemático y el aumento del tamaño de las mamas. Sólo una pequeña fracción puede atribuirse a las alteraciones metabólicas que producen aumento del líquido intracelular y el depósito nuevo de lípidos. Este último punto estaría aumentado en las pacientes obesas.

La obesidad se relaciona con patologías crónicas como hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus, siendo todas ellas factores de riesgo de enfermedad coronaria (3). También, se producen alteraciones hormonales como hiperinsulinismo y resistencia a la insulina, pudiendo aumentar el depósito corporal de lípidos. Cuando lo anterior ocurre en el miocardio se asocia a alteraciones de la contractilidad, conducción e irrigación (18), las cuales sumadas a la dislipidemia son capaces de generar disfunción endotelial que puede llevar al desarrollo de enfermedad coronaria (13). Las mujeres embarazadas obesas presentan a futuro mayor riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria que las que tuvieron peso normal (19).

### Cambios gastrointestinales

Existe un mayor riesgo de aspiración pulmonar de contenido gástrico en la embarazada obesa respecto de la de peso normal debido a la mayor prevalencia de hernia hiatal en personas obesas (13), al mayor volumen promedio de contenido gástrico en embarazadas obesas y a los cambios gastrointestinales más marcados asociados al embarazo, como una mayor disminución del tono del esfínter esofágico inferior (13,20).

### CONSIDERACIONES DEL PARTO

La obesidad está asociada a la coexistencia de diabetes mellitus gestacional y síndrome hipertensivo del embarazo, aumentando la tasa de cesáreas tanto electivas como de urgencia (8). Esto estaría dado porque las embarazadas obesas tienen una dilatación cervical más lenta y contracciones uterinas menos eficientes en comparación con las embarazadas normopeso, lo que se traduce en un trabajo de parto más prolongado, principalmente en la primera etapa del trabajo de parto (fase latente y activa) (21,22) (Tabla II) (23). Además, las contracciones

uterinas más débiles podrían ser las causantes del mayor riesgo de hemorragia postparto que estas pacientes presentan debido a la menor retracción uterina natural después del alumbramiento (8,22).

**Tabla II**  
**EFFECTOS DEL PESO EN EL TRABAJO DE PARTO. PROGRESIÓN DEL TRABAJO DE PARTO EN HORAS DESDE 1 A 10 CM DE DILATACIÓN. ADAPTADO DE DEBIEC Y COLS (23)**

Estado nutricional	Tiempo de progresión del trabajo de parto de 1 a 10 cm de dilatación
Embarazada bajo peso	9 -12 horas.
Embarazada peso normal	12 - 15 horas.
Embarazada obesa	42 - 45 horas.

Por otro lado, el 75% de las embarazadas obesas requieren del uso de oxitocina durante el trabajo de parto, siendo 1,5 veces más frecuente que en las de peso normal (21). En el caso de realizarse una cesárea, las púerperas obesas tienen más riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas en el período postoperatorio (8).

### MANEJO ANESTÉSICO

#### Consideraciones anestésicas

La evaluación pre-anestésica debe ser lo más completa posible. Además de la historia anestésica y obstétrica de rutina, se debe enfatizar en evaluar los sistemas cardíaco, pulmonar, neurológico y hepático afectados tanto por la intervención anestésica como por los cambios propios del embarazo y la obesidad. Es importante buscar dirigidamente antecedentes de SAHOS mediante el uso del cuestionario STOP-BANG (Snoring: ronquidos, Tired: cansancio diurno, Observed apnea: apnea observada por un tercero, Pressure: hipertensión arterial, Body mass index:  $IMC > 35 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , Age older than 50: edad > 50 años, Gender: male: hombre y Neck size large: circunferencia del cuello > 40 cm) (24), enfermedades cardiorrespiratorias e historia de tabaquismo, pues hay mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares, pulmonares e infección de herida operatoria en el período postoperatorio en pacientes con estos antecedentes (25,26).

#### Monitorización

*Presión arterial.* Se debe colocar un manguito de presión adecuado al tamaño del brazo de la paciente,

asegurándose que el ancho del manguito cubra al menos 40% de la circunferencia del brazo. Por otro lado, se debe considerar el uso de presión arterial invasiva cuando la presión arterial no invasiva no es confiable.

*Vía venosa periférica (VVP).* En muchos casos, la instalación de una VVP en una paciente obesa implica mayor dificultad debido a menor visualización de las venas superficiales de las extremidades y menor capacidad de detección de una eventual extravasación. Se debe considerar la colocación de un catéter venoso central en caso de accesos venosos periféricos inadecuados y necesidad de tratamiento con fármacos endovenosos por más de 3-5 días. Por otro lado, se debe tener en cuenta aspectos tan domésticos como los límites máximos de capacidad de soporte de peso tanto de la mesa quirúrgica como de las camillas de traslado (13).

### Anestesia en el trabajo de parto

La asociación entre obesidad y dolor durante el trabajo de parto es un tema controversial. En 1984 Melzack y cols, mostraron una correlación directa entre obesidad e intensidad de dolor durante el trabajo de parto (13,27). Sin embargo, en 1995 Ranta y cols demostraron que en la primera fase del trabajo de parto no hubo diferencias en la intensidad del dolor entre parturientas obesas y no obesas (13,28). A pesar que no hay una decisión final, en nuestra experiencia creemos que si la embarazada obesa no tiene un feto macrosómico y éste tampoco presenta distocia de hombros, no hay diferencias en la intensidad de dolor respecto a las embarazadas normopeso, lo que ha sido corroborado por otros autores (13,27).

La técnica más aceptada como analgesia durante el trabajo de parto es la analgesia neuroaxial, la que no aumenta significativamente el riesgo de parto vaginal instrumental ni de operación cesárea (29). Este tipo de analgesia mejoraría además la dinámica respiratoria materna y atenuaría la respuesta simpática al dolor en dichas pacientes (30).

En las pacientes embarazadas obesas se pueden presentar mayores dificultades técnicas para la punción neuroaxial en comparación con las de peso normal, por mala identificación de reparos anatómicos (línea media de la columna vertebral, línea intercrestal o de Tuffier, espacios intervertebrales, etc.) y aumento de la distancia entre la piel y el espacio epidural (31,32), lo que generaría mayor número de intentos durante la punción espinal y epidural (33). Por otro lado, en las embarazadas obesas existe mayor incidencia de desplazamiento del catéter epidural, falsos positivos generados por el panículo adiposo cuando se utiliza la técnica de pérdida de resistencia para la localización del espacio epidural, mayor incidencia de punción venosa peridural y de meninges (34), y mayor dificultad en

el posicionamiento de la paciente previo a la realización de la punción neuroaxial.

Con respecto a esto último, hay discusión en realizar la punción en posición sentada o en decúbito lateral izquierdo. En la forma sentada la profundidad del espacio epidural es menor lo que facilitaría su localización (35), mientras que en decúbito lateral izquierdo existe menor probabilidad de realizar una punción venosa peridural dada la menor congestión del plexo venoso de Batson (36). Por otro lado, en pacientes súper obesas al momento de sentarlas, es posible observar la línea de Blass, línea imaginaria que pasa a través del pliegue formando las almohadillas de tejido adiposo a nivel tóraco-lumbar que corresponde al espacio entre las vértebras T11-T12 (37), lo que permite orientarse espacialmente cuando otros reparos anatómicos se pierden (Figura 1). Nuestra sugerencia es realizar la punción neuroaxial en una paciente embarazada obesa en la forma que el operador posea la mayor experticia o experiencia.

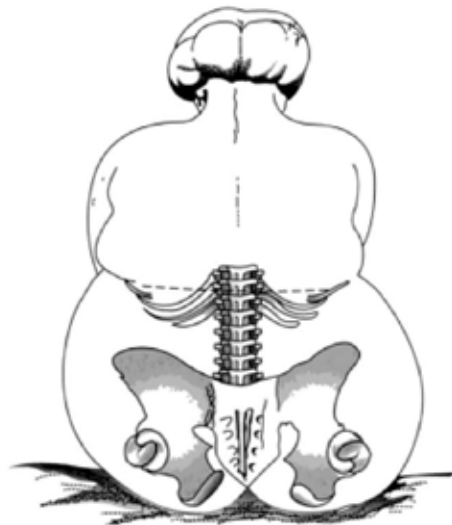


Figura 1. Línea de Blass. La línea atraviesa el interespacio entre las vértebras T11 y T12. Adaptado de Sullivan y cols (37).

El primer intento debe hacerse con un set de punción espinal o peridural habitual ya que en las pacientes obesas es poco frecuente encontrar una distancia mayor a 8 cm entre la piel y el espacio epidural, permitiendo utilizar agujas de punción de uso rutinario (35). Sólo en ocasiones especiales, como una paciente con IMC >40, se debiese disponer de agujas especiales de entre 12 y 15 cm de largo.

La palpación de los puntos de referencia es clave en el éxito de la instalación de un catéter peridural, lo cual puede resultar difícil en las pacientes obesas, por lo que la utilización de la ultrasonografía puede ser una alternativa para orientarse anatómicamente y aumentar la probabilidad de éxito de la punción. Los mejores predictores para una punción neuroaxial exitosa son la capacidad de palpar las referencias óseas y una buena flexión de la espalda de la embarazada (38). La identificación de los puntos de referencia anatómicos con la palpación se considera satisfactoria en 81% de los casos, lo cual aumenta a 95% utilizando la ultrasonografía. Además, con el apoyo del ultrasonido no se reinserta la aguja epidural en un 91,2% de los casos y no se redirecciona la aguja en 73% de los mismos (39). Otra eventual ventaja sería identificar mejor el nivel del espacio intervertebral a puncionar (normalmente L3-L4), debido a que los anestesiólogos sólo en 55% de los casos coinciden con el espacio determinado por ultrasonido y en casos de discrepancia, el nivel del ultrasonido es 32% más cefálico y un 12% más caudal (40). Esto significa que en casi un tercio de los casos se subestima el interespacio, lo que podría ser riesgoso en una punción subaracnoidea, ya que sería muy cerca del cono medular, con el riesgo de puncionarlo inadvertidamente. Obviamente, se requiere contar con un equipo ultrasonográfico y un operador entrenado, el cual puede ser un anestesiólogo con experiencia en el tema. La gran mayoría de las maternidades públicas y privadas de nuestro país cuentan con un equipo de ultrasonido y transductor curvo, los cuales pueden ser utilizados para estos fines.

Las dosis de anestésicos locales y opioides peridurales son menores en las embarazadas obesas respecto de las no obesas. Dosis similares podrían presentar un bloqueo sensitivo y motor impredecible, con tendencia a tener un bloqueo sensitivo más alto de lo esperado y bloqueo motor más profundo (41). Lo anterior estaría explicado porque las embarazadas obesas tienen, en teoría, un menor espacio peridural dado principalmente por un aumento del contenido graso y de la presión intraabdominal (41,42). En un estudio realizado por Panni y cols, observaron que la concentración efectiva 50% (EC50) por vía epidural de bupivacaína en las pacientes embarazadas normopeso era 68% más alto que en las no obesas (EC50 bupivacaína 0,113 v/s 0,067%;  $p < 0,001$ ), lo que apoya esta observación clínica (41).

Es importante señalar que las embarazadas obesas presentan una menor incidencia de cefalea

pospunción dural que las embarazadas normopeso, con una relación indirectamente proporcional al IMC, es decir, a mayor IMC existe menor riesgo de presentar dicha complicación (43).

### **Anestesia regional en operación cesárea**

Las embarazadas obesas tienen una mayor tasa de cesáreas que las no obesas (8,9), cercanas al 50%. Cuando estas pacientes son sometidas a dicha cirugía se requiere mayor tiempo quirúrgico y presentan mayor riesgo de sangrado postoperatorio e infección de herida operatoria (14,15). La obesidad materna y la operación cesárea han sido identificadas como factores de riesgo independientes para morbilidad materna y fetal (8,9,14,15).

En caso de realizarse operación cesárea, la anestesia regional neuroaxial es la opción más segura para la madre y el feto (10,13).

### **Anestesia general en operación cesárea**

En pacientes obesas la anestesia general en operación cesárea se reserva casi exclusivamente frente a contraindicación de anestesia neuroaxial y cesáreas de emergencia. Las pacientes obesas tienen un 15% más de una incidencia de ventilación e intubación difícil, debido a mayor dificultad para posicionar los ejes oral-faríngeo-laríngeo, aumento de la circunferencia del cuello y de los tejidos blandos que rodean la orofaringe, disminución de la distancia tiromentoniana, menor movilidad cervical y mandibular y mayor tamaño de las mamas que dificultan la laringoscopia (3,44). En el embarazo, la incidencia global de falla en la intubación es aproximadamente 1 por cada 280 pacientes, aproximadamente 8 veces más que en la población general (45). Por lo anterior, se debe considerar una adecuada y estricta preoxigenación, buen posicionamiento de la cabeza previo a la intubación, la forma de intubación de la paciente (vigil o "dormida") y completa preparación en caso de mayor riesgo de vía aérea difícil (disponibilidad de ayuda, dispositivos de manejo avanzado de vía aérea y personal entrenado).

Para favorecer la realización de la laringoscopia se debe colocar a la paciente en posición de decúbito supino, poniendo sábanas bajo la espalda y cabeza en forma de rampa hasta alcanzar un alineamiento horizontal entre el meato auditivo externo y el esternón, lo cual ha demostrado una mejor visualización de cuerdas vocales e intubación orotraqueal exitosa (12) (Figura 2).





Figura 2. Posición de rampa. Paciente en decúbito supino con sábanas bajo la espalda y cabeza en forma de rampa hasta alcanzar un alineamiento horizontal entre el meato auditivo externo y el esternón (12).

Como en toda embarazada por sobre las 12 semanas de gestación (debido al antecedente de “estómago lleno”) se utiliza la técnica de inducción-intubación en secuencia rápida con maniobra de Sellick, siendo fundamental una adecuada preoxigenación para optimizar el tiempo sin desaturación arterial de oxígeno. Es sabido que la combinación de obesidad y embarazo provocan una desaturación arterial de oxígeno más rápida durante la apnea, especialmente por el mayor consumo de oxígeno materno (mayor tasa metabólica) y la disminución de las reservas pulmonares, especialmente en condiciones de reducción de la capacidad residual funcional, como es en la embarazada y en particular, la obesa. La pre-oxigenación se realiza con oxígeno 100% por mascarilla facial durante 3 minutos a volumen corriente u 8 ventilaciones a capacidad vital (46). Probablemente, en pacientes embarazadas obesas la realización de la preoxigenación en posición sentada aumentaría el tiempo entre la producción de la apnea y la disminución de la saturación arterial de oxígeno bajo 90%, dándonos mayor margen de seguridad previo a la intubación (47).

La elección del inductor a utilizar es irrelevante si no hay otras patologías médicas asociadas (13). Se ha sugerido utilizar tiopental  $2,5-4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , con un máximo de 500 mg (48), dado que evitaría la significativa hipotensión arterial que se produce luego de la inducción anestésica con propofol. Sin embargo, este último es una buena opción como inductor. Como relajante muscular se usa succinilcolina  $1-1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  para la inducción-intubación en secuencia rápida, con un máximo de 200 mg (48), no obstante también se podría utilizar rocuronio  $1,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  y eventualmente, sugammadex  $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  en caso de reversión de urgencia del relajamiento neuromuscular por rocuronio (Tabla III).

**Tabla III**  
**RECOMENDACIÓN DE DOSIS**  
**DE ANESTÉSICOS Y RELAJANTES**  
**MUSCULARES ENDOVENOSOS SEGÚN PESO**  
**EN PACIENTES OBESOS. MODIFICADO DE**  
**INGRANDE Y COLS (49)**

Peso ideal	Dosis recomendada
Vecuronio	$0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
Rocuronio	$0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
Rocuronio	$1,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1*}$
Atracurio	$0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
* Inducción-intubación en secuencia rápida (pacientes con estómago lleno)	
Peso total	Dosis recomendada
Succinilcolina	$1-1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1*}$
Propofol (mantención)	$3-6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$
* Inducción-intubación en secuencia rápida (pacientes con estómago lleno)	
Peso magro	Dosis recomendada
Fentanyl	$2-5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$
Remifentanyl	$0,05-0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
Propofol (inducción)	$2-3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
Tiopental (inducción)	$2,5-4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

Las pacientes obesas poseen un exceso de grasa corporal y mayor cantidad de masa magra que las pacientes normopeso. Estos cambios en la antropometría producen alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos. La administración de drogas anestésicas utilizando el peso total del paciente puede provocar una sobredosis de los anestésicos, por lo tanto, para calcular la dosis anestésica en las obesas se utiliza el peso ideal o magro según la droga a usar (Tabla III) (49).

En caso de falla en la intubación, se debe realizar ventilación a presión positiva con mascarilla facial, asegurando la oxigenación de la embarazada obesa por sobre el eventual riesgo de aspiración pulmonar de contenido gástrico. De fallar la ventilación con mascarilla facial, se debe intentar posicionar una máscara laríngea para mantener una adecuada oxigenación en espera de asegurar la vía aérea. Si lo anterior no es posible, se debe considerar la realización de una punción de la membrana cricotiroides y ventilación jet, o bien y si es posible, despertar a la paciente (50).

La extubación traqueal de estas pacientes debe ser con la paciente lo más despierta posible para disminuir el riesgo de aspiración pulmonar de contenido gástrico. Se recomienda hacerlo con 30° de elevación cefálica de la mesa quirúrgica para disminuir el riesgo mencionado (51).

En el Reino Unido, la primera causa de muerte materna es la enfermedad tromboembólica, por lo que se recomienda considerar el uso de heparina de bajo peso molecular en el período postoperatorio inmediato en pacientes con factores de riesgo para enfermedad tromboembólica, como son la obesidad y el embarazo (4). En nuestra experiencia, recomendamos al menos un adecuado posicionamiento de la paciente en la mesa quirúrgica (flexión de rodilla de 15° con un rollo sobre el hueco poplíteo y uso de taloneras blandas), deambulación precoz que considera levantarse y caminar al lado de la cama por 15 minutos al menos 2 veces al día y uso de medias antitrombóticas.

## CONCLUSIONES

Considerando el aumento progresivo de las tasas de sobrepeso y obesidad en el mundo, se hace imprescindible conocer las repercusiones que la obesidad tiene en los cambios fisiológicos del embarazo y en el manejo obstétrico y anestésico en este tipo de pacientes. Las embarazadas obesas son un constante desafío para el obstetra, anestesiólogo y resto del equipo de salud, debiendo ser enfrentadas de forma multidisciplinaria para la obtención de mejores resultados obstétricos y perinatales. En las embarazadas obesas existen consideraciones especiales, tanto para anestesia neuroaxial como para anestesia general, las cuales deben ser conocidas y consideradas por el anestesiólogo al momento de enfrentar a una de estas pacientes en un trabajo de parto o en una operación cesárea.

## REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva núm. 311, septiembre de 2006. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/print.html>. Acceso: 6 de marzo de 2013.
- Gobierno de Chile. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Epidemiología. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas-poblacionales/encuesta-nacional-de-salud/resultados-ens/>.
- Parra MC, Loftus RW. Obesity and regional anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 2013;51(3):90-112.
- American College of O, Gynecologists. ACOG Committee Opinion number 315. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):671-5.
- Atalah E, Castillo C, Castro R, Amparo-Aldea P. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Med Chile* 1997; 125:1429-1436.
- Mardones F, Rosso P, Marshall G. Comparación de dos indicadores de la relación peso-talla en la embarazada. *Acta Pediátrica Española* 1999;57:573-8.
- Chu SY, Bachman DJ, Callaghan WM, Whitlock EP, Dietz PM, *et al.* Association between obesity during pregnancy and increased use of health care. *N Engl J Med* 2008;358(14):1444-53.
- Ramachenderan J, Bradford J, McLean M. Maternal obesity and pregnancy complications: a review. *A & NZJ Obstet Gynaecol* 2008;48(3):228-35.
- Nuthalapaty FS, Rouse DJ. The impact of obesity on obstetrical practice and outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47(4):898-913.
- Cooper GM, McClure JH. Anaesthesia. En: *Why Mothers Die, 2000-2. Sixth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom*. London: RCOG press, 2004:122-33.
- Oakley C, Warnes C. Physiological changes in pregnancy, En: *Heart disease in pregnancy*. Second Edition. Oxford, England, Blackwell/BMJ Books, 2007, pp. 6-17.
- Mhyre JM. Anesthetic management for the morbidly obese pregnant woman. *Inter Anesthesiol Clin* 2007;45(1):51-70.
- Saravanakumar K, Rao SG, Cooper GM. Obesity and obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 2006;61(1):36-48.
- Unterborn J. Pulmonary function testing in obesity, pregnancy, and extremes of body habitus. *Clin Chest Med* 2001;22(4):759-67.
- Roofthoof E. Anesthesia for the morbidly obese parturient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(3):341-6.
- Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Medical Scie* 2001;321(4):225-36.
- Carson MP, Powrie RO, Rosene-Montella K. The effect of obesity and position on heart rate in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(1):40-5.
- Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart* 2003;89(10):1127-9.
- Mongraw-Chaffin ML, Anderson CA, Clark JM, Bennett WL. Prepregnancy body mass index and cardiovascular disease mortality: the child health and development studies. *Obesity* 2014;22(4):1149-56.
- O'Brien TF, Jr. Lower esophageal sphincter pressure (LESP) and esophageal function in obese humans. *J Clinical Gastroenterol* 1980;2(2):145-8.
- Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 1):943-51.
- Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG* 2007;114(3):343-8.
- Debiec J, Conell-Price J, Evansmith J, Shafer SL,

- Flood P. Mathematical modeling of the pain and progress of the first stage of nulliparous labor. *Anesthesiology* 2009;111(5):1093-110.
24. Joshi GP, Ankichetty SP, Gan TJ, Chung F. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on preoperative selection of adult patients with obstructive sleep apnea scheduled for ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2012;115(5):1060-8.
25. De Hert S, Imberger G, Carlisle J, Diemunsch P, Fritsch G, *et al.* Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(10):684-722.
26. Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;359(9301):114-7.
27. Melzack R, Kinch R, Dobkin P, Lebrun M, Taenzer P. Severity of labour pain: influence of physical as well as psychological variables. *Canadian Med Assoc J* 1984;130(5):579-84.
28. Ranta P, Jouppila P, Spalding M, Jouppila R. The effect of maternal obesity on labour and labour pain. *Anaesthesia* 1995;50(4):322-6.
29. Howell CJ. Epidural versus non-epidural analgesia for pain relief in labour. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000(2):CD000331.
30. von Ungern-Sternberg BS, Regli A, Bucher E, Reber A, Schneider MC. The effect of epidural analgesia in labour on maternal respiratory function. *Anaesthesia* 2004;59(4):350-3.
31. Clinkscales CP, Greenfield ML, Vanarase M, Polley LS. An observational study of the relationship between lumbar epidural space depth and body mass index in Michigan parturients. *Int J Obstet Anesthesia* 2007;16(4):323-7.
32. Brummett CM, Williams BS, Hurley RW, Erdek MA. A prospective, observational study of the relationship between body mass index and depth of the epidural space during lumbar transforaminal epidural steroid injection. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34(2):100-5.
33. Perlow JH, Morgan MA. Massive maternal obesity and perioperative cesarean morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(2):560-5.
34. Hood DD, Dewan DM. Anesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturients. *Anesthesiology* 1997;9(6):1210-8.
35. Hamza J, Smida M, Benhamou D, Cohen SE. Parturient's posture during epidural puncture affects the distance from skin to epidural space. *J Clin Anesth* 1995;7(1):1-4.
36. Bahar M, Chanimov M, Cohen ML, Friedland M, Shul I, *et al.* The lateral recumbent head-down position decreases the incidence of epidural venous puncture during catheter insertion in obese parturients. *Canadian J Anaesth* 2004;51(6):577-80.
37. Sullivan JT, Wong CA. Anesthetic management for the obese parturient. En: Álvarez A y cols. (ed), *Morbid Obesity Perioperative Management.*, New York, Cambridge University Press, 2004.
38. Ellinas EH, Eastwood DC, Patel SN, Maitra-D'Cruze AM, Ebert TJ. The effect of obesity on neuraxial technique difficulty in pregnant patients: a prospective, observational study. *Anesth Analg* 2009;109(4):1225-31.
39. Arzola C, Davies S, Rofaeel A, Carvalho JC. Ultrasound using the transverse approach to the lumbar spine provides reliable landmarks for labor epidurals. *Anesth Analg* 2007;104(5):1188-92.
40. Whitty R, Moore M, Macarthur A. Identification of the lumbar interspinous spaces: palpation versus ultrasound. *Anesth Analg* 2008;106(2):538-40.
41. Panni MK, Columb MO. Obese parturients have lower epidural local anaesthetic requirements for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 2006;96(1):106-10.
42. Hogan QH, Prost R, Kulier A, Taylor ML, Liu S, *et al.* Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure. *Anesthesiology* 1996;84(6):1341-9.
43. Faure E, Moreno R, Thisted R. Incidence of postdural puncture headache in morbidly obese parturients. *Reg Anesth* 1994;19(5):361-3.
44. Juvin P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, *et al.* Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg* 2003;97(2):595-600.
45. Barnardo PD, Jenkins JG. Failed tracheal intubation in obstetrics: a 6-year review in a UK region. *Anaesthesia* 2000;55(7):690-4.
46. Goldberg ME, Norris MC, Larijani GE, Marr AT, Seltzer JL. Preoxygenation in the morbidly obese: a comparison of two techniques. *Anesth Analg* 1989;68(4):520-2.
47. Altermatt FR, Munoz HR, Delfino AE, Cortinez LI. Preoxygenation in the obese patient: effects of position on tolerance to apnoea. *Br J Anaesth* 2005;95(5):706-9.
48. D'Angelo R, Dewan DD. Obesity. En: Chestnut DH, Ed. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice.* Philadelphia: Elsevier Mosby, 2004: 893-903.
49. Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth* 2010;105 Suppl 1:i16-23.
50. Langeron O, Birenbaum A, Le Sache F, Raux M. Airway management in obese patient. *Minerva Anesthesiol* 2014;80(3):382-92.
51. Vaughan RW, Bauer S, Wise L. Effect of position (semirecumbent versus supine) on postoperative oxygenation in markedly obese subjects. *Anesth Analg* 1976;55(1):37-41.
-

## Artículo de Revisión

# Orígenes fetales de la patología del adulto: la restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo

Saulo Molina Giraldo MSc, Diana Marcela Correa Mendoza, José Luis Rojas Arias, Edgar Acuña Osorio.

Unidad de Terapia, Cirugía Fetal y Fetoscopia, División de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital de San José y Departamento de Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS. Bogotá, Colombia.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Barker formuló la hipótesis que la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) representaba un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades durante la vida adulta. **Objetivo:** Conocer la existencia de alguna relación entre las enfermedades cardiovasculares y enfermedades endocrinas del adulto con el antecedente de RCIU mediante la revisión de estudios publicados de enero de 1990 a diciembre de 2013. **Método:** Se efectuó una revisión de la literatura existente en las bases de datos PubMed, MEDLINE, ProQuest y Ebsco. Se incluyeron investigaciones en español, inglés o portugués. **Resultados:** Se incluyeron siete investigaciones uno de casos y controles y seis de cohortes. Para diabetes dos de tres estudios mostraron una asociación significativa (RR=2,10; IC95% 1,29-3,41; RR=1,43 IC95% 0,53-3,87; HR=1,64; IC95% 1,26-2,14). Para hipertensión, dos no observaron relación estadísticamente significativa (RR=0,95; IC95% 0,81-1,11 y RR=1,03; IC 95% 0,71-1,49). Para enfermedad coronaria uno mostró asociación significativa (HR=1,9; IC95% 1,0-3,8). Para obesidad, un estudio no observó relación (Hombres, RR=1,07; IC95% 0,63-2,29 y mujeres RR=1,07; IC95% 0,53-2,14). Para síndrome metabólico un estudio observó asociación significativa (RR=1,29; IC95% 1,00-1,68). **Conclusiones:** RCIU muestra una relación inconsistente con enfermedades adultas en estudios observaciones que implican seguimiento. Se necesitan estudios longitudinales que corroboren la asociación entre RCIU y enfermedades en la vida adulta observada en algunos análisis previos.

**PALABRAS CLAVE:** *Recién nacido de bajo peso, restricción del crecimiento intrauterino, diabetes, hipertensión, obesidad, programación fetal*

## SUMMARY

**Background:** Barker hypothesized that intrauterine growth restriction (IUGR) represents a risk factor for developing diseases during adulthood. **Objective:** To determine the relationship between IUGR and cardiovascular and endocrine diseases in adults reviewing studies published between January 1990 and December 2013. **Method:** A review of the literature in PubMed, MEDLINE, ProQuest and Ebsco database. Papers in Spanish, English or Portuguese were included. Results: Seven studies were included, one case-control and six cohort design. For diabetes two of three studies showed a significant association (RR=2.10, 95%CI 1.29-3.41; RR=1.43, 95%CI 0.53-3.87; HR=1.64, 95%CI 1.26-2.14) For hypertension, two found no statistically significant (RR=0.95, 95% CI 0.81-1.11 and RR=1.03, 95%CI 0.71-1.49). For coronary disease one showed significant association (HR=1.9, 95% CI 1.0 to 3.8). For obesity, a study found no relationship (men, RR=1.07, 95%CI 0.63-2.29; and women RR=1.07, 95%CI 0.53-2.14). For metabolic syndrome one

study found significant association (RR=1.29, 95%CI 1.00-1.68). *Conclusions:* IUGR shows an inconsistent relationship with adult diseases in follow up observational researches. Longitudinal studies that corroborate the association between IUGR and adult diseases observed in some previous analyzes are needed.

**KEY WORDS:** *Infant low birth weight, intrauterine growth restriction, diabetes, hypertension, obesity, fetal programming*

## INTRODUCCIÓN

Barker planteó que la Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) representaba un factor de riesgo para enfermedades durante la adultez (1,2). RCIU es el peso al nacimiento inferior al percentil 10 con relación a la edad gestacional (3). La desnutrición materna, la insuficiencia placentaria, la exposición a tóxicos y otras circunstancias que disminuyen la oxigenación fetal se asocian a RCIU (4). La 'predisposición' para enfermedades adultas inducida por RCIU se llama 'programación fetal' (5).

A la fecha se ha estudiado la asociación de RCIU y del peso al nacer con enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial) y metabólicas (diabetes, obesidad) (6-9). Barker postuló que el feto que presenta desnutrición manifiesta un fenotipo 'ahorrador' que se expresa en alteraciones en la regulación homeostática, con incremento del consumo de calorías, acúmulo de grasa y la reducción en la producción de energía. Este exceso de calorías disponibles aumenta el riesgo de obesidad y otras condiciones relacionadas con el síndrome metabólico en la adultez (1,2).

La prevalencia de RCIU varía según la definición, la curva de crecimiento de referencia y las características de la población. RCIU afecta cerca del 10% de los recién nacidos vivos (4). Asimismo, la frecuencia de diabetes, hipertensión arterial y obesidad en adultos muestran un patrón cambiante según las características de las personas. Estas prevalencias se estiman de 2 a 40% para diabetes, 5 a 58%, para hipertensión, y 6 a 36%, para obesidad (10-14). En 2008, Whincup y cols en una revisión sistemática mostraron que el peso al nacer se relacionó inversamente con el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en la adultez; la razón de disparidad (OR), ajustada por edad y sexo, fue 0,75 (IC95% 0,70-0,81) por kilo al nacer (15). Sin embargo, en el contexto mundial no se cuenta con una revisión sistemática que resume la información acerca de la asociación entre RCIU y diabetes, hipertensión y obesidad (16).

El objetivo de este trabajo fue conocer la existencia de alguna relación entre las enfermedades cardiovasculares y enfermedades endocrinas del adulto con el antecedente de restricción del crecimiento intrauterino, mediante la revisión de estudios publicados de enero de 1990 a diciembre de 2013.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para responder la pregunta implícita en el objetivo general se llevó a cabo una revisión de la literatura en las bases de datos PubMed, MEDLINE (Literatura Internacional en Ciencias de la Salud), ProQuest, Ebsco. Se incluyeron investigaciones en español, inglés o portugués, publicadas entre enero de 1990 y diciembre de 2013. Se incluyeron artículos originales, cohortes y casos y controles. Estudios de revisión y presentación de casos se tomaron para la construcción del marco teórico. Se excluyeron revisiones sistemáticas y meta-análisis de investigaciones precedentes. Se complementó la búsqueda en la Biblioteca Virtual en Salud – BIREME (BVS) con la inclusión de LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), IBECs (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud), Biblioteca Cochrane y SciELO (Scientific Electronic Library Online). La búsqueda de investigaciones se completó mediante la revisión de las referencias de los estudios incluidos.

Se usaron como palabras de búsqueda aquellas relacionadas en el área de ciencias de la salud (DeCS), en español, inglés (Medical Subject Heading, MeSH) y portugués: peso fetal (fetal weight; peso fetal), recién nacido de bajo peso (infant low birth weight; recém-nascido de baixo peso), diabetes, hipertensión (hypertension; hipertensão) y obesidad (obesity; obesidade), estudios de casos y controles (case-control studies; estudos de casos e controles) y estudios de cohortes (cohort studies; estudos de cohortes). Adicionalmente, se usó para la búsqueda el término no DeCS restricción de crecimiento intrauterino (Fetal intrauterine growth restriction, restrição do crescimento intrauterino do feto) y hambruna prenatal (prenatal famine; fome pré-natal).

Los autores realizaron la búsqueda electrónica independientemente, revisaron títulos y resúmenes. Posteriormente, los dos autores principales (SM; DC) enfatizaron en el método de las investigaciones y las asociaciones cuantificadas. A los trabajos que llenaron satisfactoriamente esta información se revisaron en texto completo. La revisión incluyó completar una ficha con las características de la población, la definición de RCIU, los desenlaces medidos (enfermedad cardiovascular o metabólica), la frecuencia de RCIU y la medida

de asociación: razón de disparidad (OR), riesgo relativo (RR) o razón de riesgo (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Este análisis implicó una valoración cualitativa.

## RESULTADOS

Se identificaron 152 artículos, discriminados así: 85 relacionados con hipertensión arterial; 54 con diabetes, y 13 con obesidad. De ese grupo se seleccionaron 24 títulos. La lectura del resumen permitió seleccionar 7 artículos para el análisis del texto completo (17-23). Se excluyeron 13 artículos que informaron desenlaces intermedios (tolerancia a la glucosa, medidas antropométricas, etc.) (24-36) y 4 que evaluaron desenlaces en menores de edad (37-40).

No se encontraron estudios observacionales longitudinales entre los años 1990 y 2001. Seis de los siete artículos incluidos siguieron un diseño de cohortes (17,19-23) y uno de casos y controles (18). Dos de los artículos informaron diferentes desenlaces de la misma cohorte (19,20). El desenlace que se informó con mayor frecuencia fue diabetes en tres artículos (18,21,22), dos para hipertensión arterial (17,23) y un artículo cada uno para enfermedad coronaria (19), obesidad (23) y síndrome metabólico (20) (Tabla I).

## DIABETES

En Estados Unidos, Burke y cols (2004) en un estudio de casos y controles anidados en una cohorte (los autores omitieron información de participantes en cada grupo), tomaron como casos los individuos que tuvieron bajo peso al nacer (menos de 6,5 libras), ajustado por sexo y año de nacimiento, mostraron un riesgo mayor de diabetes comparados con el grupo que se tomó como referencia (nacidos con peso entre 6,5 y 8,4 libras) (RR=2,10; IC95% 1,29-3,41) (18).

En China, Li y cols (2010), estudiaron una cohorte de 7.874 personas nacidas entre octubre de 1952 y septiembre de 1964 residentes en áreas rurales del país, contaron con un grupo expuesto de 1.005 (12,8%) a "hambruna fetal", otro grupo de 4.915 expuestos a una temporada de hambruna durante la niñez y un grupo control no expuesto de 1.954 (24,8%); observaron que el grupo de expuestos durante la vida fetal y la niñez a la hambruna mostraron un riesgo incrementado para diabetes adulta, ajustado por otras variables (sexo, nivel educativo, historia familiar de diabetes, consumo actual de cigarrillo y alcohol y nivel de actividad física). La prevalencia de diabetes en el grupo con exposición fetal fue 3,5%; en la niñez temprana 1,2%; niñez mediana 2,9%; niñez tardía 2,0% y en el grupo

**Tabla I**  
**ASOCIACIONES ENTRE RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y ENFERMEDADES EN LA VIDA ADULTA**

Autores	Desenlace	OR/RR/HR (IC95%)
Zhao y cols (17)	Hipertensión arterial	0,95 (0,81-1,11)**
Burke y cols (18)	Diabetes	2,10 (1,29-3,41)
Painter y cols (19)	Enfermedad coronaria	1,90 (1,00-3,80)*
de Rooij y cols (20)	Síndrome metabólico	1,29 (1,00-1,68)**
Li y cols (21)	Diabetes	
	Fetal	1,43 (0,53-3,87)
	Niñez temprana	2,07 (0,82-5,24)
	Niñez mediana	0,75 (0,26-2,12)
	Niñez tardía	2,51 (0,91-6,87)
van Abeelen y cols (22)	Diabetes	
	Hambruna moderada	1,36 (1,09-1,70)*
	Hambruna severa	1,64 (1,26-2,14)*
Wang y cols (23)	Hipertensión arterial	1,03 (0,71-1,49)
	Obesidad (Hombres)	1,20 (0,63-2,29)
	Obesidad (Mujeres)	1,07 (0,53-2,14)

HR, Razón de probabilidad. \* Se informa HR. \*\* Se calculó el RR, no ajustado.

control 1,4%. La comparación de cada grupo con el grupo no expuesto mostró falta de relación entre la exposición y el diagnóstico de diabetes en la vida adulta (RR=1,43; IC95% 0,53-3,87 para la exposición fetal; RR=2,07; IC95% 0,82-5,24 para la niñez temprana; RR=0,75; IC95% 0,26-2,12 y RR=2,51; IC95% 0,91-6,87 para la niñez tardía) (21).

En Holanda, Abeelen y cols (2012) siguieron una cohorte de 7.837 mujeres entre 49 y 70 años expuestas y no expuestas a un período de hambruna durante seis meses después de terminada la Segunda Guerra Mundial en las áreas urbana. Contaron con un grupo control de 3.572 mujeres (45,6%), un grupo expuesto a hambruna moderada de 2.975 mujeres (38,0%) y otro expuesto a hambruna severa de 1.290 (16,4%) y observaron una prevalencia de diabetes del 4,0% en el grupo control, 5,8% en el grupo expuesto a hambruna moderada y 7,0% en las expuestas hambruna severa. En la comparación con el grupo control incluyeron el tiempo de exposición y observaron que la historia de hambruna moderada se asoció a inicio más temprano de diabetes, ajustado por edad (HR=1,36; IC95% 1,09-1,70) y mujeres con exposición severa, ajustado por edad (HR=1,64; IC95% 1,26-2,14) (22).

## HIPERTENSIÓN

En China, Zhao y cols (2002) en una cohorte en el que participaron 13.467 mujeres entre 40 y 70 años de Shanghai, tomaron como exposición el bajo peso al nacer, definido como el peso inferior a 2.500 gramos y se observó que este no representó factor de riesgo estadísticamente significativo para la presentación de hipertensión arterial en la adultez (mayores de 40 años). Dado que el artículo no presentó esta información se calculó el valor crudo (RR=0,95; IC95% 0,81-1,11) (17).

También en China, Wang y cols (2012) en una cohorte de 12.065 personas, hombres y mujeres en edades entre 46 y 43 años, nacido entre 1957 y 1964 en Zhongshan y Nanhai y que estuvieron o no expuestos al período de hambruna más largo de la historia de humanidad (1959 y 1961) informaron que la exposición no guardó asociación estadística con hipertensión arterial en la adultez, ajustada por variables demográficas y estilo de vida (RR=1,03; IC95% 0,71-1,49) (23).

## ENFERMEDAD CORONARIA

En Holanda, Painter y cols (2006) analizaron una cohorte de 2.414 participantes divididos en cinco grupos (previo a la hambruna, gestación temprana, gestación media, gestación tardía y posterior a la hambruna). La exposición consistió en el evento de un período no menor de 13 semanas con una ingesta adulta inferior a 1.000 calorías por día.

Se halló que las personas en los grupos expuestos presentaron más tempranamente enfermedad coronaria que las no expuestas a la hambruna, se incluyó en el análisis el tiempo de exposición (HR=1,9; IC95% 1,0-3,8) (19).

## OBESIDAD

En China, Wang y cols (2012) siguieron cohortes con exposición y no exposición a hambruna antes descrita y realizaron un análisis estratificado por sexo y observaron tanto en hombres (RR=1,20; IC95% 0,63-2,29) como en mujeres (RR=1,07; IC95% 0,53-2,14) que la exposición a la hambruna no incrementó estadísticamente el riesgo de obesidad (23).

## SÍNDROME METABÓLICO

En Holanda, de Rooij y cols (2007) siguieron por varias décadas una cohorte de 2.414 personas con exposición o no a hambruna (la misma de un informe antes anotado) y se halló una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace síndrome metabólico; dado que el artículo omitió la presentación del estimador se calculó el valor crudo (RR=1,29; IC95%1,00-1,68) (20).

## DISCUSIÓN

En la presente revisión se observa que un número reducido de investigaciones informan la asociación entre RCIU y los desenlaces analizados en la vida. Esto no permite un análisis concluyente.

Aunque, algunas investigaciones muestran una asociación significativa entre RCIU y cambios negativos en algunos parámetros metabólicos como tolerancia a la glucosa, adiposidad o niveles séricos de lípidos, medidos como variables cuantitativas, es muy reducida la información sobre desenlaces categóricos, como condiciones clínicamente definidas como diabetes o hipertensión (15,24-36). Igualmente, los estudios muestran alta heterogeneidad, no sólo en las características de las poblaciones participantes sino también en la definición de las exposiciones y desenlaces evaluados (17-23).

Sin duda, la teoría de Barker es una propuesta interesante para explicar en parte la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales como predisponentes en la aparición de enfermedades (1,2). No obstante, la observación de la frecuencia de RCIU como factor predisponente, con cifras hasta de 15% (4) y de la diabetes (40%), hipertensión arterial (60%) y obesidad (30) sugieren que los problemas nutricionales en la vida intrauterina, y posiblemente en los primeros años de la infancia, explican un porcentaje menor de los casos que se observan en la adultez (10-14).

Durante mucho tiempo se consideró que desarrollo fetal se encontraba completamente aislado de factores externos potencialmente nocivos; sin embargo, la relación observada entre el desarrollo fetal y las enfermedades de aparición en la adultez refutan esa teoría y por lo tanto se plantearon otras hipótesis interrelacionadas para explicarla: genotipo ahorrativo (thrifty genotype), genotipo de bebé pequeño sobreviviente (survivor small baby genotype), insulina fetal (fetal insuline), fenotipo ahorrativo (thrifty phenotype), orígenes fetales (fetal origins), exposición a glucocorticoides fetales (fetal glucocorticoid exposure), programación (programming) y recuperación de crecimiento (catch-up growth) (41-57).

Se plantea que los recién nacidos con restricción nutricional presentan niveles menores de insulina y factores de crecimiento similares a la insulina como (IGF-1) e IGF unido a la proteína 3 (IGFBP-3); aunque, los niveles de estas hormonas se normalizan generalmente durante los tres primeros meses posnatales, esto coincide con el rápido crecimiento en estos neonatos, es posible que los tejidos expuestos a deficiencia crónica de insulina y de IGF-1 desarrollen resistencia a la insulina como mecanismo de defensa hacia la hipoglicemia y con ello se incrementa el riesgo de síndrome metabólico y obesidad posnatal (41,42).

Igualmente, se propone que la pobre nutrición en la vida temprana produce alteraciones en órganos como el páncreas, con posterior insulinoresistencia, riñones e hígado, que predispone a hipertensión arterial y diabetes mellitus, mientras se protegen órganos como cerebro, en un proceso de adaptación metabólica (42,43).

Asimismo, se considera que la carga y expresión génica no son rígidas, sino que interactúan de diversos factores ambientales que actúan en todo el desarrollo para establecer un fenotipo definido (44). Es posible que esta imbricación de factores genéticos y ambientales induzcan un proceso de "reprogramación metabólica" y de selección que favorezca la supervivencia de los predispuestos genéticamente, a costa de una disfunción mitocondrial con cambios cuantitativos en el contenido del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt), planteados como una anomalía importante en la insulinoresistencia y la diabetes mellitus tipo 2 (45,46).

La hipótesis de programación fetal propone que la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular, la HTA y la diabetes mellitus tipo 2 se originan en la plasticidad del desarrollo que ocurre en respuesta a factores maternos y placentarios durante la vida fetal y la lactancia. Un segundo proceso comprende la regulación hormonal y metabólica. Un recién nacido prematuro o con BPN presenta mayor susceptibilidad de tener un patrón metabólico "ahorrativo", con un crecimiento acelerado en

el período posnatal, para el manejo de los nutrientes relacionado con una reducción en el número de células pancreáticas a la que se le suma una resistencia periférica a la insulina (47,48). Y tercero, la programación fetal hace más vulnerables a las influencias ambientales adversas en la adultez (49,50).

Otras alteraciones relacionadas con la restricción nutricional materna incluyen cambios en el sistema muscular como un incremento de triglicéridos intramusculares (IMTG) que explica parcialmente la predisposición a diabetes mellitus tipo 2. Los altos niveles de IMTG se asocian a reducción de la actividad de la enzima carnitina palmitoil-1 (CPT-1b), una proteína clave en la oxidación de estos ácidos grasos (41). Asimismo, se observa disminución de las fibras de tipo I y IIa en sujetos con bajo peso al nacer que se acompaña de una marcada reducción en la capacidad oxidativa muscular, situación que se asocia a resistencia a la insulina y obesidad en la adultez. A comienzos del desarrollo fetal es la mayor expresión de fibras musculares tipo I, mientras que las fibras tipo IIa, IIb y IIx se desarrollan en etapas más tardías (51,52). Por lo tanto, sería razonable formular la hipótesis que el músculo esquelético juega un papel clave en la programación prenatal (53). La descendencia de las madres que recibieron una dieta con restricción de nutrientes y calorías durante el último trimestre de embarazo presentaron una disminución en el número de fibras musculares y un aumento relativo en el número de fibras tipo IIb en comparación con los hijos alimentados de madres con adecuado aporte nutrientes (54).

Asimismo, una buena placentación y, en consecuencia, un adecuado desarrollo fetal guarda relación con la presencia de hormonas como leptina y adiponectina (55). Los niños de madres que presentan disminución en niveles de adiponectina es similar a los neonatos con RCIU. Sin embargo, estos niños presentan niveles aumentados de leptina al compararlos con niños con peso adecuado al nacer un año después del nacimiento. Finalmente, adultos con historia de bajo peso al nacer muestran incremento en niveles de leptina al compararse con personas con igual índice de masa corporal (55,56).

Otros investigadores informan cambios renales (reducción del número de nefronas), neuroendocrinos (desregulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal), y vasculares (disfunción vascular endotelial, propiedades angiogénicas endoteliales de las células formadoras de colonias, y reducción de la densidad de las arteriolas y capilares) (57).

La interacción entre componentes genéticos y el crecimiento desde la vida intrauterina puede permitir el diseño de intervenciones de promoción y prevención individuales y colectivas para los grupos en alto riesgo de enfermedades que adquieren la condición de cronicidad en la adultez (58). Se



acepta que el efecto de RCIU sobre los resultados perinatales y el neurodesarrollo en la infancia guarda una relación inversa con la edad gestacional al momento de la exposición y el percentil de crecimiento al nacimiento (5). En la actualidad, se recomienda la valoración del flujo de la arteria umbilical con Doppler en embarazos con RCIU (4,58). Un adecuado seguimiento reduce la necesidad de inducción del parto, las cesáreas y muertes perinatales. Sin embargo, el estudio Doppler de la arteria umbilical es pobre predictor de eventos cardiovasculares en la adultez (59).

Esta revisión compila la evidencia disponible de estudios de casos y controles y de cohortes que muestran las implicaciones a largo plazo de RCIU. Sin embargo, tiene la limitación que incluyó pocas investigaciones en los que se midieron exposición y desenlaces de forma disímil lo que limita la evaluación en conjunto. Estas divergencias inducen sesgos, hacen difíciles las comparaciones y llegar a conclusiones válidas. No obstante, es un aporte para comprensión del fenómeno y pensar en la necesidad de nuevas o integración de teorías en un modelo más amplio para explicar la complejidad de la asociación dado que, igualmente, RCIU se ha relacionado con la presentación de trastornos mentales, como la esquizofrenia (60).

## CONCLUSIONES

Se concluye que RCIU muestra una relación inconsistente con enfermedades adultas en estudios observacionales. Se necesitan estudios que aclaren la asociación entre RCIU y enfermedades en la vida adulta observada. Estas investigaciones se deben realizar con poblaciones de los cinco continentes y de esta manera reunir la diversidad genética y medioambiental mundial.

## REFERENCIAS

- Barker DJ, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;334:577-80.
- Barker D, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
- Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatal* 2008;32:274-80.
- Sanín-Blair JE, Díaz JG, Ramírez J, Mejía CA, Medina Ó, Vélez J. Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del feto pequeño para la edad gestacional (PEG). Consenso colombiano. *Rev Colomb Obstetr Ginecol* 2009;60:247-61.
- Durán P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la "hipótesis de Barker". *Arch Arg Pediatr* 2004;102:26-34.
- Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect* 2000;108 (Suppl. 3):545-53.
- Gillman MW. Developmental origins of health and disease. *N Engl J Med* 2005;353:1848-50.
- Lumey LH, Stein AD, Susser E. Prenatal famine and adult health. *Ann Rev Public Health* 2011;32:237-62.
- Negrato CA, Gomes MB. Low birth weight: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:49. Retraction in: *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:60.
- Narayan KV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290:1884-90.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertension* 2004;22:11-9.
- Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:200.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303:235-41.
- Alhyas L, McKay A, Majeed A. Prevalence of type 2 diabetes in the States of the co-operation council for the Arab States of the Gulf: a systematic review. *PLoS One* 2012;7:e40948.
- Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa, S, *et al.* Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2886-97.
- Mousa HA, Loughna P. Fetal growth restriction: investigation and treatment. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2008;18:247-52.
- Zhao M, Shu XO, Jin F, Yang G, Li HL, Liu DK, *et al.* Birthweight, childhood growth and hypertension in adulthood. *Int J Epidemiol* 2002;31:1043-51.
- Burke JP, Forsgren J, Palumbo PJ, Bailey KR, Desai J, Devlin H, *et al.* Association of birth weight and type 2 diabetes in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care* 2004;27:2512-3.
- Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, *et al.* Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322-7.
- de Rooij SR, Painter RC, Holleman F, Bossuyt PM, Roseboom TJ. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1219-24.
- Li Y, He Y, Qi L, Jaddoe VW, Feskens EJ, Yang X, *et al.* Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood. *Diabetes* 2010;59:2400-6.
- van Abeelen AF, Elias SG, Bossuyt PM, Grobbee DE, van der Schouw YT, Roseboom TJ, *et al.* Famine exposure in the young and the risk of type 2 diabetes in adulthood. *Diabetes* 2012 61:2255-60.
- Wang PX, Wang JJ, Lei YX, Xiao L, Luo ZC. Impact

- of fetal and infant exposure to the Chinese great famine on the risk of hypertension in adulthood. *PLoS One* 2012;7:e49720.
24. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.
  25. Martyn CN, Barker DJ, Jespersen S, Greenwald S, Osmond C, Berry C. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br Heart J* 1995;73:116-21.
  26. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, *et al.* Failure to realize growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* 1996;312:401-4.
  27. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, van Montfrans GA, Osmond C, Barker DJ, *et al.* Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine. *J Hypertension* 1999;17:325-30.
  28. Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Hales CN, Andrew R, Seckl JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young South African adults: Early programming of cortisol axis 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4611-8.
  29. Krishnaswamy K, Naidu AN, Prasad MPR, Reddy GA. Fetal malnutrition and adult chronic disease. *Nutr Rev* 2002;60:S35-S39.
  30. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-9.
  31. Dempsey JC, Williams MA, Luthy DA, Emanuel I, Shy K. Weight at birth and subsequent risk of preeclampsia as an adult. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:494-500.
  32. Tuya C, Mutch WJ, Haggarty P, Campbell DM, Cumming A, Kelly K, *et al.* The influence of birth weight and genetic factors on lipid levels: a study in adult twins. *Br J Nutr* 2006;95:504-10.
  33. Stein AD, Kahn HS, Rundle A, Zybert PA, van der Pal-de Bruin K, Lumey LH. Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2007;85:869-76.
  34. Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, van der Pal-de KM, Blauw GJ, Zybert PA, *et al.* Cohort profile: the Dutch Hunger Winter families study. *Int J Epidemiol* 2007;36:1196-204.
  35. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, *et al.* Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007;356:2053-63.
  36. Thomas N, Grunnet LG, Poulsen P, Christopher S, Spurgeon R, Inbakumari M, *et al.* Born with low birth weight in rural Southern India: what are the metabolic consequences 20 years later? *Eur J Endocrinol* 2012;166: 647-55.
  37. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, *et al.* Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004;351:2179-86.
  38. Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Ment LR. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatr* 2010;99:1812-8.
  39. Hack M, Schluchter M, Andreias L, Margevicius S, Taylor HG, Drotar D, *et al.* Change in prevalence of chronic conditions between childhood and adolescence among extremely low-birth-weight children. *JAMA* 2011;306:394-401.
  40. Hill DJ, Prapavessis H, Shoemaker JK, Jackman M, Mahmud FH, Clarson C. Relationship between birth weight and metabolic status in obese adolescents. *ISRN Obesity* 2013. Doi: 10.1155/2013/490923.
  41. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:85-96.
  42. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the catch-up growth hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:71-3.
  43. Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol* 1989;12:173-82.
  44. Sebert S, Sharkey D, Budge H, Symonds ME. The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link? *Am J Clin Nutr* 2011 94 (Suppl. 6):S1953-S1958.
  45. Song J, Oh JY, Sung YA, Pak YK, Park KS, Lee HK. Peripheral blood mitochondrial DNA content is related to insulin sensitivity in offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24: 865-89.
  46. Gemma C, Sookoian S, Alvarinas J y cols. Mitochondrial DNA depletion in small- and large-for-gestational-age newborns. *Obesity* 2006;14:2193-9.
  47. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357:2329-33.
  48. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006;88:234-43.
  49. Lau C, Rogers JM, Desai M, Ross MG. Fetal programming of adult disease: Implications for prenatal care. *Obstet Gynecol* 2011;117:978-85.
  50. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-e296.
  51. Tilley RE, McNeil CJ, Ashworth CJ, Page KR, Mcardle HJ. Altered muscle development and expression of the insulin-like growth factor system in growth retarded fetal pigs. *Domest Anim Endocrinol* 2007;32:167-77.
  52. Malenfant P, Joannis DR, Theriault R, Goodpaster BH, Kelley DE, Simoneau JA. Fat content in individual muscle fibers of lean and obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1316-21.
  53. Schuler M, Ali F, Chambon C. PGC1alpha expression is controlled in skeletal muscles by PPARbeta, whose ablation results in fiber-type switching, obesity, and type 2 diabetes. *Cell Metab* 2006;4:407-14.
-

- 
54. Zhu MJ, Ford SP, Means WJ, Hess BW, Nathaniel-sz PW, Du M. Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *J Physiol* 2006;575:241-50.
  55. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004;305:1733-6.
  56. Wang J, Shang LX, Dong X, Wang X, Wu N, Wang SH, *et al.* Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50:432-8.
  57. Hanson M, Gluckman P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: the role of predictive adaptive responses. *Heart* 2005;91:864-6.
  58. Eriksson JG. Epidemiology, genes and the environment: lessons learned from the Helsinki Birth Cohort Study. *J Intern Med* 2007;261:418-25.
  59. Hui L, Challis D. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the role of fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol* 2008;22:139-58.
  60. Freedman D, Bao Y, Kremen WS, Vinogradov S, McKeague IW, Brown AS. Birth weight and neurocognition in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Bull* 2013;39:592-600.
-

## Revista de Revistas

# Morbilidad materna severa y casi pérdidas en los extremos de la edad reproductiva: resultados de un estudio transversal multicéntrico nacional (1)

Oliveira FC, Jr., Surita FG, Pinto ESJL, Cecatti JG, Parpinelli MA, Haddad SM, Costa ML, Pacagnella RC, Sousa MH, Souza JP; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Study Group. Severe maternal morbidity and maternal near miss in the extremes of reproductive age: results from a national cross-sectional multicenter study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14(77) doi: 10.1186/1471-2393-14-77.

Análisis Crítico: Claudio Vera P-G, MSc<sup>1</sup>, Jorge A. Carvajal Cabrera, PhD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

## RESUMEN (1)

**Objetivo:** Evaluar la morbilidad materna grave y "near miss" en niñas adolescentes y mujeres sobre los 35 años en la Red Brasileira de Vigilancia de Morbilidad Materna Grave, usando un conjunto de criterios estandarizados, comparado con mujeres de 20 a 34 años de edad. **Métodos:** Estudio transversal conducido en 27 unidades de referencia obstétrica en Brasil. Todas las embarazadas admitidas a estos centros por el periodo de un año de vigilancia prospectiva fueron tamizadas para identificar casos de muerte materna (MM), "near miss" (NM) y otras morbilidades maternas graves (MMG). Indicadores de morbilidad materna y mortalidad fueron evaluados para los tres grupos etarios, se compararon las características sociodemográficas, clínicas y obstétricas, eventos gestacionales y perinatales, causa principal de morbilidad y retrasos en la atención. Dos modelos de análisis múltiple fueron realizados para estimar la razón de prevalencia ajustada para factores que estuviesen independientemente asociados con la ocurrencia de eventos maternos graves (EMG = MNM + MD). **Resultados:** En los casos de morbilidades maternas severas y MM, la proporción de niñas adolescentes y mujeres mayores fue de 17% de cada una. El riesgo de NM materno o muerte fue 25% mayor en las mujeres mayores. La razón de NM materno y razón de mortalidad materna aumentaron con la edad, pero estas razones fueron también elevadas en las adolescentes de

10 a 14 años, si bien los números absolutos fueron bajos. En el análisis multivariado, las jóvenes no fueron identificadas como un factor independiente de eventos maternos graves, mientras esto fue verdad para las de mayor edad (PR 1,25; 1,07-1,45). **Conclusión:** EMG fueron altos en mujeres bajo los 14 años de edad y se incrementan con la edad en mujeres brasileñas embarazadas.

## A. Relevancia clínica de la investigación

La relación entre la edad y la mortalidad materna ha sido ampliamente reconocida a nivel global. Las razones de mortalidad a lo largo de la edad materna distribuyen en forma de J con aumento en los extremos de la vida acentuándose a medida que avanza la edad (2,3). Diferenciar los factores que contribuyen a esta distribución permite focalizar intervenciones en grupos de alto riesgo y promover los grupos de bajo riesgo. La posibilidad de la evaluación de los eventos maternos graves (EMG) junto con sus factores asociados de una manera estandarizada (4), en el contexto de un sistema de vigilancia de salud materna a nivel nacional en Brasil (5), constituye una excelente oportunidad de medir el impacto y entender las causas de la morbilidad materna grave en los extremos de la vida reproductiva. Esto aporta información relevante tanto a clínicos como a directores de programa en la toma de decisiones para el cuidado de la salud de la mujer.

## B. El estudio (1)

**Diseño:** Estudio transversal analítico que incluye la vigilancia de 27 centros de referencia obstétrica en todas las regiones geográficas de Brasil desde julio del 2009 a junio del 2010. Para identificarlos casos con condiciones de potencial amenaza vital materna, "near miss" y mortalidad materna se utilizaron los criterios OMS (6). Los autores definen morbilidad materna grave como la suma de los casos con condiciones de potencial amenaza vital, los casos con amenaza vital (near miss) y las muertes maternas. Así también, definen como evento o resultado materno grave a la suma de los casos de amenaza vital (near miss) y muerte materna. Para identificar 750 casos de amenaza vital materna los autores estimaron necesario evaluar 75000 partos bajo una incidencia teórica de 10 casos de amenaza vital por cada 1000 partos. La edad materna fue categorizada en 3 grupos 10 a 19 años, 20 a 34 años y 35 a 49 años. Con subgrupos de 10 a 14 y de 35 a 39 años. Se evaluaron los datos socio-demográficos, historia obstétrica, condiciones mórbidas previas, cuidado prenatal y complicaciones obstétricas. También se evaluaron los retrasos en la atención obstétrica con formularios estandarizados. Se realizó control de calidad de los datos ingresados junto con manuales para la estandarización de conceptos y procedimientos. Las unidades de muestreo correspondieron a los 27 centros de atención obstétrica con al menos 1000 partos anuales mientras que las unidades de análisis fueron las fichas de cada mujer hospitalizada con una condición de potencial amenaza vital. Dado que no se recolectó información de las madres sin complicaciones, los indicadores fueron estimados con los nacidos vivos informados para Brasil para el año 2009 para cada categoría de edad. Las diferencias de los factores socio-demográficos y clínicos se estimaron entre las categorías de edad de las pacientes afectadas.

Se realizó análisis de regresión de Poisson para identificar factores que se asociaran a peores resultados de manera independiente (condiciones de potencial amenaza vital vs. amenaza vital o muerte) las categoría de edad más extrema se compararon con el estrato de 20 a 34 años como categoría de referencia en diferentes modelos. Se estimó la razón de prevalencia ajustada por el efecto de conglomerado y el resto de los factores.

**Resultados principales:** Durante el periodo de estudio se identificaron 9.555 casos de condiciones de potencial amenaza vital, amenaza vital y muerte materna en 82.144 nacidos vivos. Las adolescentes fueron responsables de un 17,9% y las madres de 35 a más años fueron responsables, a su vez de un 17% de los casos. En el total de afectadas la razón de MM fue de 170 por 100.000 nv, con 5,5 casos de amenaza vital (NM) por cada muerte materna. La descripción de las razones de MM y de la relación de casos de NM por MM para las distintas categorías de edad se resume en la Tabla I. Entre las diferencias de factores socio-demográficos y clínicos entre las categorías de edad destaca que las adolescentes presentaron mayor proporción de origen diferente de blanco, menor escolaridad, carencia de pareja estable, bajo peso al nacer y multiparidad comparado con el grupo de referencia. Las madres de más de 35 años presentaron mayor proporción de baja escolaridad, pareja estable, obesidad, antecedentes de morbilidad (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiaca, enfermedad tiroidea), historia de abortos previos y menor número de controles prenatales. Entre las principales causas de morbilidad grave destaca una menor proporción de causas hemorrágicas y mayor proporción de causas hipertensivas en mujeres adolescentes. Las adolescentes presentaron más situaciones definidas como retrasos para obtener adecuado cuidado obstétrico para la complicación.

**Tabla I**  
**RESUMEN DE RESULTADOS (1)**

Grupo de edad	Razón de mortalidad materna por 100.000 nv.	NM:MM	NM por 1.000 nv	RMG (NM + MM) por 1.000 nv	Razón de prevalencia de RMG (IC 95%)
10 a 14 años	376,4	2,3:1	8,78	12,55	0,97 (0,57 a 1,65)
15 a 19 años	121,9	5,8:1	7,06	8,27	0,88 (0,76 a 1,03)
20 a 34 años	165,4	5,1:1	8,39	10,05	Referencia
35 a 39 años	230,6	7,4:1	17,52	19,83	1,19 (1,00 a 1,41)
40 a 49 años	440,8	7,1:1	31,40	35,81	1,52 (1,19 a 1,93)

NM= Near Miss o casos de amenaza vital materna, MM= mortalidad materna, RMG= Resultado Materno Grave (suma de casos de amenaza vital y muertes maternas).

Análisis multivariado entre las adolescentes y categoría de referencia detectó que las mujeres con infección, condiciones médico-quirúrgicas, sangrado y las que tuvieron retraso en la atención tuvieron mayor riesgo de un resultado materno grave (NM o MM). El riesgo también fue mayor en presencia de condiciones clínicas como diabetes, cáncer y otras en mujeres de origen diferente de blanco. La obesidad se asoció a un 50% de reducción en el riesgo de NM y MM. La edad materna no fue un factor condicionante de mayor riesgo.

Análisis multivariado entre las mujeres de 35 o más años y la categoría de referencia también mostró un aumento del riesgo al tener infección, condiciones médico-quirúrgicas, sangrado, y si tenían retraso en la atención. Entre las condiciones médicas preexistentes destacaron enfermedad renal, diabetes, talasemia o anemia de células falciformes, adicción a drogas, control prenatal en otro servicio. Pareja estable y obesidad se mostraron como factores protectores. La edad materna aumentó significativamente el riesgo de resultado materno grave en un 25%.

### C. Análisis crítico

Estudio transversal orientado a determinar factores pronósticos de distintas categorías de edad de mujeres que presentaron condiciones de potencial amenaza vital, amenaza vital y muerte materna de acuerdo con los criterios definidos por OMS para la detección y clasificación de resultados maternos graves (NM y MM).

*Riesgo de sesgo:* Realizamos la evaluación del riesgo de sesgo de acuerdo con la guía de análisis de estudios sobre pronóstico (7) para lo cual indagamos información sobre la metodología descrita previamente (5,8). La Red Brasileña de Vigilancia de Morbilidad Materna Grave se constituyó a partir de centros de atención obstétrica con más de 1.000 partos anuales que voluntariamente aceptaron participar de las 5 regiones geográficas de Brasil con el objetivo de validar los criterios OMS para clasificar las condiciones de potencial amenaza vital, amenaza vital y muerte materna. Así se incluyeron 9.555 casos maternos mientras ocurrieron 82.144 nacidos vivos en los centros incluidos en el periodo planificado. Constituyendo una muestra del 3% de los nacidos vivos en Brasil estimados para el año 2009. Dado que la inclusión de los centros es voluntaria y que no se planificó un muestreo aleatorio de centros en las diferentes regiones, consideramos que la representatividad de la diversidad de morbi-mortalidad materna para Brasil es limitada. Por otro lado, cumple apropiadamente con el objetivo planificado de representar el espectro de la morbilidad y mortalidad materna para los objetivos de la validación de los instrumentos, así los casos tienen una razón de MM estimada en 170 por 100.000

nv, superior a la razón de MM estimada para Brasil en el año 2009 de 73,1 por 100.000 nv. No es posible determinar si la distribución de las categorías de edad materna representa a la distribución de los quinquenios en las madres de Brasil o de los centros incluidos, la información disponible sobre la distribución de las edades maternas de los nacidos vivos en Brasil para el año 2009 (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthotm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>) muestra que las madres de 10 a 19 años representan el 20% del total, las de 20 a 34 años el 70% y las de 35 a 49 años el 10%, cifras diferentes a la distribución encontrada en los casos de morbilidad materna. Con respecto a los criterios de inclusión se restringe a las pacientes hospitalizadas, lo cual no considera el seguimiento de pacientes hasta los 42 días postparto ni las MM ocurridas fuera del contexto de un centro de atención.

La principal fortaleza del estudio es la aplicación de sistemática de los criterios de clasificación OMS para las condiciones de potencial amenaza vital y de amenaza vital (near miss) estos criterios basados en la disfunción de órganos han demostrado muy buena correlación con otro método de evaluación más detallada de la disfunción de órganos, así como elevada exactitud para la detección de casos de muerte materna (9).

Las estimaciones consideran una serie de factores confundentes y estima la contribución independiente tanto de factores socio-económicos como clínicos, entregando información relevante para la focalización de intervenciones y recursos. Llama la atención de que la obesidad resulta factor protector de resultado materno grave, tanto para la evaluación de adolescentes como las mayores de 35 al compararlas con el grupo control, a diferencia de otros estudios que la identifican como factor de riesgo para morbilidad materna grave (10,11), los autores destacan que no se conocía el peso en una proporción importante de las pacientes del estudio lo cual puede afectar la estimación, por otro lado puede ser un factor de riesgo emergente en la categoría seleccionada como control, por lo cual los resultados deben ser considerados con cautela. Por otro lado, el diseño presentado permite el estudio de la contribución independiente de los factores en su aspecto pronóstico ya que todas las pacientes incluidas son casos de "morbilidad materna grave". Con respecto a los resultados los autores muestran que los extremos de la edad materna constituyen factores pronósticos cada vez que una mujer embarazada presenta una condición tan o más grave que una potencial amenaza vital bajo los criterios OMS.

*Comentarios:* Los autores consideran morbilidad materna grave como término para describir la suma de casos de potencial amenaza vital, casos de amenaza vital (NM) y muertes maternas. Sin embargo, dado que "near miss" no cuenta con una traducción

directa del concepto al español la recomendación del Centro Latinoamericano de Perinatología en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud es de reservar el término de morbilidad materna grave a los casos donde una mujer casi muere, pero sobrevive a una complicación que ocurre durante el embarazo, el parto o dentro de los 42 días de terminado el embarazo (12), definición que corresponde al término "near miss" o amenaza vital materna de la iniciativa OMS (4).

**Conclusión:** Estudio observacional con moderado a alto riesgo de sesgo que estima el impacto pronóstico de categorías de edad materna de pacientes con condiciones de amenaza vital sobre el riesgo de amenaza vital y muerte materna, así como la contribución independientes de otros factores en las categorías de edad materna extrema en un estudio transversal. Muestra que a medida que aumenta la edad materna de las madres afectadas por condiciones de potencial amenaza vital aumenta el riesgo de mortalidad materna y el riesgo de casos de amenaza vital o near miss. La mayoría de estas estimaciones confirman diferencias observadas entre las categorías de edad materna para mortalidad materna ampliándolas a la morbilidad materna grave, pero son difíciles de transferir directamente a otros contextos dadas las limitaciones del estudio. Estudios prospectivos con menor riesgo de sesgo y apropiado seguimiento son necesarios para verificar y mejorar la confianza en las estimaciones.

## REFERENCIAS

- Oliveira FC, Jr., Surita FG, Pinto ESJL, Cecatti JG, Parpinelli MA, Haddad SM, *et al.* Severe maternal morbidity and maternal near miss in the extremes of reproductive age: results from a national cross-sectional multicenter study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14(77) doi: 10.1186/1471-2393-14-77.
- Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, *et al.* Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9947):980-1004.
- Donoso E, Carvajal JA, Vera C, Poblete JA. La edad de la mujer como factor de riesgo de mortalidad materna, fetal, neonatal e infantil. *Rev Méd Chil* 2014;142:168-174.
- World Health Organization. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: the WHO near-miss approach for maternal health. 2011. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241502221/en/>. Acceso: 13 de marzo 2014.
- Cecatti JG, Souza JP, Parpinelli MA, Haddad SM, Camargo RS, Pacagnella RC, *et al.* Brazilian network for the surveillance of maternal potentially life threatening morbidity and maternal near-miss and a multidimensional evaluation of their long term consequences. *Reprod Health* 2009;6:15.
- Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO. working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss--towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(3):287-96.
- Randolph A, Cook DI, Guyatt G. Prognosis. En: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DI, editores. *User's Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. New York: McGraw Hill Medical; 2008.
- Haddad SM, Cecatti JG, Parpinelli MA, Souza JP, Costa ML, Sousa MH, *et al.* From planning to practice: building the national network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity. *BMC Public Health* 2011;11:283.
- Souza JP, Gulmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, *et al.* Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet* 2013;381(9879):1747-55.
- Gray KE, Wallace ER, Nelson KR, Reed SD, Schiff MA. Population-based study of risk factors for severe maternal morbidity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(6):506-14.
- Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG* 2008;115(7):842-50.
- Centro Latinoamericano de Perinatología. Plan de acción para acelerar la reducción de la mortalidad materna y morbilidad materna grave: Estrategia de Monitoreo y Evaluación. 2012. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Disponible en: [http://www.paho.org/clap/index.php?option=com\\_content&view=article&id=173:estrategia-de-monitoreo-y-evaluacion-plan-reduccion-morbimortalidad-materna-grave&catid=667:publicaciones&Itemid=234](http://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=173:estrategia-de-monitoreo-y-evaluacion-plan-reduccion-morbimortalidad-materna-grave&catid=667:publicaciones&Itemid=234). Acceso el 13 de Marzo de 2014.