

Editorial

Término de un periodo editorial, 2004-2016

La Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología nace junto con la fundación de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología en octubre de 1935, siendo la tercera más antigua después de la Revista Médica de Chile (1872) y de Pediatría (1930). Tanto la Sociedad como la Revista surgen de la necesidad de los ginecólogos y obstetras de compartir las experiencias de sus Servicios, con fines de ofrecer la mejor medicina que se podía otorgar a la mujer en esos momentos, en que los tratamientos estaban basados en la experiencia y no en la evidencia, como es en la actualidad. Eran épocas en que el cáncer ginecológico y la muerte materna eran una de las principales causas de mortalidad de la mujer joven y no se disponía más que de la enorme pericia de nuestros antiguos maestros en el arte quirúrgico y obstétrico. Esas experiencias están publicadas y a disposición en la Biblioteca de la Sociedad para que los gineco-obstetras en formación aprecien como ha cambiado la epidemiología de las patologías gineco-obstétricas y la forma de abordarlas, con los escasos o ningún método diagnóstico que se disponía en esos momentos. Han pasado 81 años desde el primer número de la Revista que se llamó inicialmente Boletín de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología y se ha publicado ininterrumpidamente desde esa fecha. Tuvimos presencia en Index Medicus/MEDLINE desde 1950 hasta 1995, lamentablemente la perdimos por la pérdida de la contemporaneidad de la publicación de los números y es un desafío no cumplido de reinsertarnos en esa plataforma. Mi primer contacto con la Revista fue en mis inicios como alumno de posgrado de la especialidad en 1973, donde se presentaban en sesión plenaria los trabajos que posteriormente se publicarían. Era fascinante oír discutir a los maestros contrastando sus experiencias que constituían normas en sus Servicios, esto me estimuló a ingresar como socio activo de la Sociedad en 1975 con el trabajo "*El significado del estriol en líquido amniótico*" (Donoso y cols 1975;40:220-7), y desde esa fecha he mantenido una permanente y entrañable

relación con la Sociedad y la Revista. Fue así que en 2004, el maestro chileno y latinoamericano de la Obstetricia y Ginecología Dr. Mario Herrera Moore, renuncia al cargo de Editor Jefe (1989-2003) y me recomienda para ejercer esa labor, lo que fue refrendado por el Presidente de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología Dr. Enrique Oyarzún Ebersperger (2004-2005). El cargo de Editor Jefe lo he ejercido desde 2004 hasta diciembre de 2016. Han sido 12 años de arduo trabajo, pero he estimado necesario una renovación del cargo y dar un paso al lado para permitir que nuestra Revista continúe creciendo, se profesionalice su gestión editorial para lograr reinsertarnos nuevamente en Index Medicus/MEDLINE. En esos 12 años han pasado muchas cosas, quizás la más importante es que por razones de financiamiento la Revista dejó de publicarse en formato papel en diciembre de 2008, pasando desde entonces solo a difusión on-line en la plataforma Scielo (www.scielo.cl) y en el sitio web de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología (www.revistasochog.cl) con acceso abierto a la comunidad médica nacional e internacional, con los parámetros de calidad formal de una publicación electrónica, establecidos por el sistema Latindex para revistas en ese formato, y exigidas por la plataforma SciELO para este tipo de publicaciones. Estar en internet permitió a nuestro órgano de difusión salir del enclaustramiento nacional y se internacionalizó. Es así que antes de estar en la web las contribuciones eran exclusivamente de médicos chilenos, en la actualidad, a modo de ejemplo, en los seis números de 2016 disponemos de 22 contribuciones de España, 19 de Colombia, 18 de Chile, 5 de Perú, 2 de México, 2 de Venezuela, 1 de Argentina y 1 de Cuba, quienes han visto en nuestra Revista una buena plataforma para compartir sus experiencias y hemos pasado a ser prácticamente una Revista Hispanoamericana de Obstetricia y Ginecología. El nuevo Editor Jefe a partir del N°1 de 2017 será el Dr. Mauricio Cuello Fredes, médico gineco-obstetra especialista en Oncología Ginecológica, past Presidente de la Sociedad Chilena de Obstetricia

y Ginecología (2014-2015) y actual Director de Investigación de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, quién sin duda con su gran capacidad de gestión y trabajador infatigable, logrará posesionar a nuestra revista en el sitio que se merece. A modo de despedida del cargo de Editor Jefe, deseo compartir con ustedes, y muy especialmente con mis colegas extranjeros, el manuscrito "*El aborto en Chile: aspectos epidemiológicos, históricos y legales*" que les

permitirá conocer como Chile ha enfrentado este cruel flagelo, principal causa de muerte materna en muchos países latinoamericanos.

Dr. Enrique Donoso Siña.
Editor Jefe.
Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.
(2004-2016).

Trabajos Originales

Cuantificación sistematizada de la remodelación vascular in vitro en la morbilidad gestacional asociada al síndrome antifosfolípido

Manuela Velásquez B.^{1,a}, Ángela M. Álvarez G.^{1,b}, Ángela P. Cadavid J.^{1,c}

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

^aBióloga, MSc. ^bQuímica Farmacéutica, MSc, PhD. ^cMédica, MSc, DSc.

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por manifestaciones clínicas de trombosis o morbilidad gestacional y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aAFL), que se pueden unir al trofoblasto o al endotelio materno, alterando la placentación normal. *Objetivo:* Evaluar el efecto del suero de mujeres con SAF en un modelo tridimensional de remodelación vascular in vitro. *Métodos:* Cuantificación sistematizada con el programa Image J y el complemento Angiogenesis Analyzer de la interacción de trofoblasto y endotelio en un modelo tridimensional de remodelación vascular y detección por ELISA del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se incluyeron 25 mujeres: con morbilidad gestacional y trombosis vascular (MG/TV, n=7) y con morbilidad gestacional únicamente (MG, n=8), ambos grupos con presencia de aAFL; con morbilidad gestacional sin aAFL (MG/aAFL-, n=10), y un grupo control de mujeres sanas (SHN, n=7). *Resultados:* El suero de mujeres con morbilidad gestacional, MG/aAFL-, MG y MG/TV indujo disminución de la angiogénesis endotelial, pero en trofoblasto, únicamente el suero de los dos grupos de mujeres con aAFL tuvo este mismo efecto en concordancia con la reducción del VEGF. El suero de mujeres con MG/aAFL- y MG/TV redujo elementos angiogénicos en el co-cultivo de trofoblasto y endotelio, comparado con el grupo control de SHN. En contraste con el grupo de MG/aAFL-, el suero de mujeres con aAFL, redujo la angiogénesis en células trofoblásticas y endoteliales. *Conclusión:* El efecto anti-angiogénico de los aAFL se observó focalizado en trofoblasto y el suero del grupo de mujeres con MG/TV indujo mayores efectos deletéreos.

PALABRAS CLAVE: *Remodelación vascular, morbilidad gestacional, síndrome antifosfolípido, angiogénesis*

SUMMARY

Background: Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by manifestations of thrombosis or pregnancy morbidity and antiphospholipid antibodies (aAPL) which can bind to trophoblast or to maternal endothelium, altering normal placentation. *Aims:* To evaluate the effect of sera from patients with APS on a three-dimensional in vitro model of vascular remodeling. *Methods:* Systematic quantification of the interaction between trophoblast and endothelium with the software Image J and the plug-in Angiogenesis Analyzer in a three-dimensional model of vascular remodeling and the detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ELISA. 25 women divided in three groups were included as follows: with pregnancy morbidity and thrombosis (PM/VT, n=7), pregnancy morbidity (PM, n=8), both groups with aAPL; pregnancy morbidity

without aAPL (PM/aAPL-, n=10) and healthy women was used as control (NHS, n=7). *Results:* Sera from women with gestational morbidity: PM/VT, PM, PM/aAPL-, decreased endothelial angiogenesis, but on trophoblast, only the sera of two groups of women with aAPL had this effect along with reduction of VEGF. Sera from women with PM/aAPL- and PM/VT reduced angiogenesis in the co-culture of trophoblast and endothelial cells compared to NHS. In contrast to PM/aAPL-, sera from women with APS decreased angiogenesis in trophoblastic cells. *Conclusions:* The anti-angiogenic effect of aAPL was focused on trophoblast and sera from PM/VT induced higher deleterious effects.

KEY WORDS: *Vascular remodeling, pregnancy morbidity, antiphospholipid syndrome, angiogenesis*

INTRODUCCIÓN

La remodelación de las arterias espirales uterinas es un proceso fundamental para iniciar y preservar el flujo sanguíneo en la placenta durante la gestación (1). El citotrofoblasto endovascular que migra al lumen de las arterias espirales, copia el fenotipo de las células endoteliales (2). En la remodelación vascular normal se deben dar los procesos de angiogénesis y vasculogénesis, regulados por diferentes factores de crecimiento entre los cuales se encuentra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (3,4). En un desarrollo placentario adecuado deben ocurrir los dos eventos, por lo que fallas o interrupciones de este proceso también pueden generar alteraciones en la gestación (5), entre las cuales podría considerarse la morbilidad gestacional asociada al síndrome antifosfolípido (SAF).

El SAF está definido como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aAFL) persistentes, asociada a manifestaciones clínicas de trombosis vascular y/o morbilidad gestacional (6,7). En células trofoblásticas los aAFL inducen apoptosis, inflamación y reducción de la invasión, y en células endoteliales, activan el endotelio llevando a una disfunción y a una inhibición de la angiogénesis (8-11).

Teniendo en cuenta estos efectos de los aAFL, el objetivo de este estudio es proponer un método sistematizado para cuantificar la remodelación vascular en un modelo tridimensional in vitro con el fin de desarrollar una herramienta para el estudio de la patogénesis de la morbilidad gestacional asociada al SAF.

PACIENTES Y MÉTODO

Población de estudio. Se incluyeron 25 mujeres que fueron clasificadas en los siguientes grupos: con morbilidad gestacional y trombosis vascular (MG/TV, n=7) y con morbilidad gestacional únicamente (MG, n=8), ambos grupos cumpliendo con los criterios clínicos de Sapporo y con presencia de aAFL. Adicionalmente, se incluyó un tercer

grupo de mujeres con morbilidad gestacional sin presencia de anticuerpos antifosfolípidos (MG/aFL, n=10), y un grupo control de mujeres sanas con embarazos previos sin complicaciones y sin aAFL (SHN, n=7). Todas las mujeres aceptaron participar en el estudio y firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Sede de Investigación Universitaria de la Universidad de Antioquia.

Obtención de muestras. En los sueros de todas las mujeres del estudio se evaluó la presencia de: a) anticuerpos IgG anti-cardiolipina por un ELISA "home-made" y por un kit comercial (ACA ELISA kit, BioSystems, Barcelona, España) (12); b) anticuerpos IgG anti- β_2 glicoproteína I por el kit de ELISA Quanta Lite (Inova Diagnostics, California, USA); c) anticoagulante lúpico por tiempo parcial de tromboplastina activado usando el estuche comercial APTT-SP (Instrumentation laboratory Bedford, USA), y la determinación del tiempo de vógora de Russell con el estuche comercial LAC SCREEN para el tamizaje y el LAC CONFIRM para el confirmatorio (Rochem Biocare, Colombia). También se evaluó la positividad de otros aAFL "no-criterio" (anti-fosfatidilserina, antifosfatidil-inositol, anti-fosfatidilglicerol y anti-ácido fosfátidico), utilizando un ELISA "home-made". Para clasificar a las mujeres como positivas para cualquiera de los anticuerpos antifosfolípidos, debían ser positivas en dos ocasiones, con un intervalo mínimo de 12 semanas.

Cultivos celulares. Se utilizó la línea celular trofoblástica invasiva de primer trimestre HTR-8/SVneo donada por el Dr. Charles Graham (Queens University, Kingston, Canada) (13). Las células fueron cultivadas en RPMI-1640 (Gibco, Grand Island, NY) suplementado con 10% de suero bovino fetal (SBF) (Gibco), 100 UI de penicilina, 100 μ g de estreptomina y 250 ng de anfotericina B (Sigma, USA) a 37°C/5% de CO₂ y 60% de humedad relativa. Las células endoteliales de vena de cordón umbilical humano (HUVEC) fueron aisladas por digestión enzimática y mecánica de cordones umbilicales provenientes del parto de mujeres con un embarazo normal. Se perfundió la vena umbilical con una aguja pericraneal #21, se adicionaron 5 ml

de colagenasa tipo I (Invitrogen, USA) ocluyendo los extremos con pinzas Kelly curvas y se incubó a 37°C/20 min. Se extrajo el contenido de la vena umbilical aplicando una fricción moderada y éste fue centrifugado a 300xg/5min/22°C. El botón de células resultante se cultivó en frascos con filtro de 175 cm² Nunc™ (Thermo Scientific, USA) con 10 ml de medio de cultivo basal de células endoteliales (MBCEs) suplementado con factores de crecimiento (factor de crecimiento de células endoteliales, factor de crecimiento epidermoide, factor de crecimiento básico de fibroblastos, heparina e hidrocortisona), a las concentraciones recomendadas por el fabricante (Promocell, Alemania) y 2% de SBF. Finalmente, después de 4 horas de cultivo se hicieron lavados con PBS y antibióticos para remover detritos y células no adherentes.

Cultivo tridimensional. Las células, HUVEC y HTR8, fueron cultivadas por separado o en co-cultivo, en un sistema tridimensional in vitro. Las células HUVEC fueron marcadas con la sonda roja fluorescente PKH26 (Sigma) y las HTR8 con la sonda verde fluorescente PKH67 (Sigma) de acuerdo a las especificaciones del fabricante. En platos Falcon™ (Thermo Fisher Scientific, USA) de 24 pozos se cultivaron 3 x 10⁵ células HUVEC o HTR8 por pozo sobre 370 µl de Matrigel (BD-Biosciences-San José) y 500 µl de MBCEs o RPMI respectivamente. Después de 6 horas de cultivo se visualizó la formación de estructuras tubulares y se procedió a remover el sobrenadante. En los co-cultivos, las células HTR8 se adicionaron junto con los sueros después de las 6 horas para permitir la formación de estructuras tubulares de células HUVEC. En todos los casos las células fueron cultivadas por 12 horas con 500 µl de Opti-MEM (Gibco) y 10% de pool de suero de cada uno de los grupos de las mujeres del estudio. Como control del ensayo las células HUVEC y HTR8 se cultivaron con SBF.

Análisis de imágenes. De cada pozo se adquirieron fotografías de 4 campos con un objetivo de 5X (EC Epiplan-Neofluar, Zeiss) con la cámara DS-fi1 (Nikon, Japón) adaptada a un microscopio de fluorescencia Axio Vert.A1 (Zeiss, Alemania). Cada fotografía fue procesada y analizada con el programa Image J versión 1.51a (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) de descarga libre y el complemento Angiogenesis Analyzer desarrollado por Gilles Carpentier el cual procesa las imágenes de la organización pseudo-vascular detectando elementos angiogénicos, de los cuales se incluyeron doce: 1) número de redes, 2) área ocupada por redes, 3) número de uniones 4) número de uniones principales, 5) número de ramificaciones, 6) longitud de ramificaciones 7) número de extremidades 8) número de segmentos, 9) longitud de segmentos, 10) número de

segmentos principales, 11) longitud de segmentos principales y 12) área cubierta por las células HTR8 y por las células HUVEC obtenido por un análisis de imágenes binarias con el programa *Image J*.

Detección de VEGF. En los sobrenadantes obtenidos en los cultivos descritos, se detectó la producción de VEGF por un kit de ELISA de acuerdo a las especificaciones del fabricante Novex™ (Invitrogen, USA). El kit detecta la isoforma de 165 aminoácidos por un ELISA tipo sándwich con un límite de detección de 5 pg/ml.

Análisis estadístico. Los ensayos fueron realizados por triplicado. Los datos se muestran como el promedio y el error estándar de la media (SEM). Sobre los datos obtenidos se aplicó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov. La significancia estadística ($p < 0,05$) fue determinada con un ANOVA de una vía y un post-test de Dunnett.

RESULTADOS

El grupo de mujeres con MG/TV presentó positividad para todas las pruebas de laboratorio incluidas en los criterios de Sapporo (7). En el grupo de mujeres con MG se detectaron anticuerpos anticardiolipina persistentes por el ELISA "home-made" pero no por los kits comerciales. A pesar de esto, se decidió incluir a estas pacientes en el estudio ya que también presentaban positividad para otros anticuerpos no-criterio dirigidos a fosfolípidos cargados negativamente evaluados también por el ELISA "home-made" cuya inclusión como criterios de clasificación, aún se encuentra en discusión (14). El grupo de mujeres con MG/aAFL- y el grupo control de mujeres sanas SHN, fueron negativas para todas las pruebas de laboratorio de aAFL (Tabla I).

En contraste con el grupo control de SHN, el número de redes fue reducido en células HUVEC por el suero de los tres grupos de mujeres con morbilidad gestacional (MG/aAFL-, MG y MG/TV) y el área ocupada por redes fue disminuida solo por el suero de las mujeres con aAFL (MG y MG/TV). En células HTR8 se observó el mismo efecto inducido por el suero de mujeres con MG/TV; en el co-cultivo tanto el suero del grupo MG/aAFL-, como del MG/TV provocó esta reducción (Figura 1 A y B). Como análisis adicionales y con el fin de esclarecer más específicamente el efecto de los aAFL sobre estos elementos angiogénicos, se comparó el resultado del suero de mujeres con MG/aAFL-, con el de los dos grupos de pacientes con aAFL (MG y MG/TV) y se encontró que estos sueros redujeron el número de redes y el área ocupada por redes en células HTR8 únicamente (Figura 1 A y B).

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Parámetro	SHN (n=7)	MG/aAFL- (n=10)	MG (n=8)	MG/TV (n=7)
Edad (media de años ± SEM)	36,1 ± 2,44	30,8 ± 1,82	33 ± 1,8	37,1 ± 2,2
Pérdidas fetales (media y rango)				
≤ 10 semanas de gestación	0	2,1 (1-5)	1(1-4)	2 (2-5)
> 10 semanas de gestación	0	0,4 (0-3)	0,75(1-2)	1,4(1-5)
Preeclampsia <34 semanas (número de pacientes)	0	0	0	4
Trombosis arterial/venosa (número de pacientes)	0	0	0	7
AL positivo	0	0	1	7
Anti-β2 glicoproteína I SGU	3,69	4,36	4,71	85,76
Anti cardiolipina por el ELISA Aca (media GPLU +/-)	10,09	6,79	8,95	93,24
Anti cardiolipina por ELISA home-made (media de densidad óptica de pacientes / media de densidad óptica del control positivo, % de control)	9,73	0	21,93	87,47
Otros anticuerpos en suero (% de positividad de pacientes con respecto al control positivo)	GPI: 0 GPG: 15,03 GPS: 6,57 GPA: 4,23	GPI: 0 GPG: 0 GPS: 0 GPA: 0	GPI: 39,17 GPG: 32,13 GPS: 45,63 GPA: 15,03	GPI: 58,77 GPG: 74,37 GPS: 80,7 GPA: 97,03

SHN: Mujeres sanas. MG/aAFL-: mujeres con morbilidad gestacional sin presencia de anticuerpos antifosfolípidos. MG: mujeres con morbilidad gestacional únicamente. MG/TV: mujeres con morbilidad gestacional y trombosis vascular. AL: anticoagulante lúpico. SGU: unidades estándar de inmunoglobulina G Anti-β2 glicoproteína I. GPLU: unidades estándar de inmunoglobulina G anti-cardiolipina. GPI: inmunoglobulina G anti-fosfatidilinositol. GPG: inmunoglobulina G anti-fosfatidilglicerol. GPS: inmunoglobulina G anti-fosfatidilserina. GPA: inmunoglobulina G anti-ácido fosfatídico.

En células HUVEC, el número de uniones y uniones principales, ramificaciones, longitud de ramificaciones, y número de extremidades fue reducido por el suero de los tres grupos de mujeres con morbilidad gestacional comparado con el control de SHN (Figura 2 A y B). En células HTR8, sólo el suero del grupo de mujeres con MG/TV disminuyó el número de uniones y uniones principales. Los otros tres elementos angiogénicos se redujeron en presencia del suero de mujeres con MG y MG/TV. En comparación con MG/aAFL-, solo en células HTR8 el suero de los dos grupos con aAFL, redujo el número de estos cinco elementos angiogénicos con excepción del número de extremidades que no se observó significativamente disminuido por MG/TV (Figura 2 A y B). En el co-cultivo no se observaron diferencias (datos no mostrados).

El número de segmentos en células HUVEC se redujo en presencia del suero del grupo de mujeres con aAFL, comparado con el control de SHN y el suero de mujeres con MG/aAFL-. El número, y la

longitud de segmentos y segmentos principales se observaron disminuidos en los cultivos con el suero de los tres grupos de mujeres con morbilidad gestacional. En células HTR8, el suero de mujeres con aAFL, redujo los cuatro elementos mencionados anteriormente en contraste con SHN o MG/aAFL- (Figura 3 A y B). En el co-cultivo no se observaron diferencias significativas (datos no mostrados).

En los análisis de imágenes binarias se encontró que comparado con el SHN, tanto el suero de mujeres del grupo MG/aAFL- como el de MG/TV, indujo reducción en el porcentaje de área cubierta por células HUVEC al igual que el suero de las mujeres con aAFL en las células HTR8 (Figura 4 A y B). En contraste con el suero de mujeres con MG/aAFL-, el del grupo con MG/TV disminuyó el porcentaje de área cubierta por HTR8. En el co-cultivo, se observó que el suero de los dos grupos de mujeres con aAFL indujo esta reducción en células HTR8 pero no en células HUVEC (Figura 4 A y B).

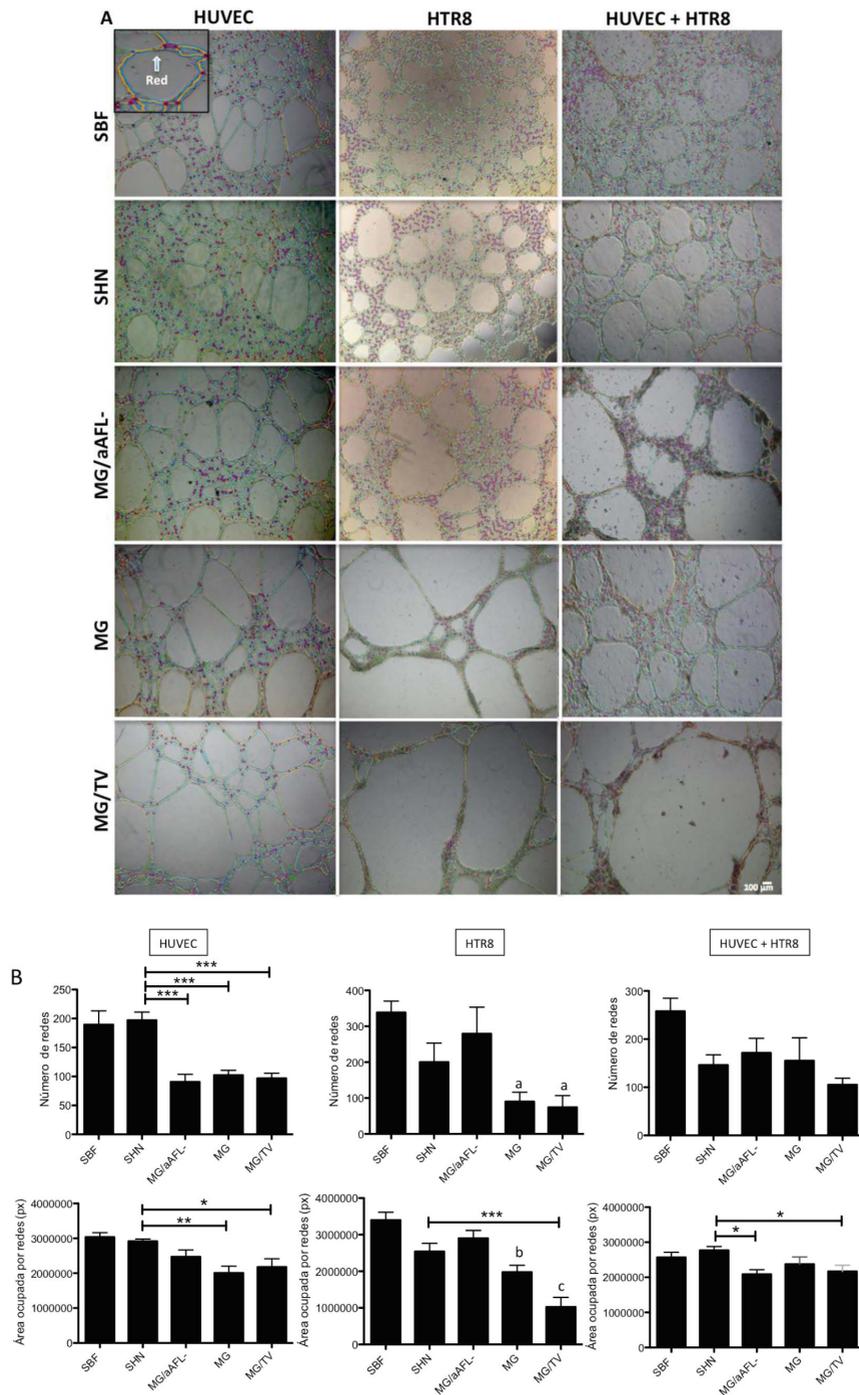


Figura 1. Efecto del suero de los grupos de las mujeres del estudio en el número de redes y el área ocupada por redes en células HUVEC, HTR8 o en co-cultivo. Como se indica con la flecha las redes corresponden a las estructuras delimitadas con la línea azul. Los datos se obtuvieron con el complemento Angiogenesis Analyzer en el programa Image J. Valores de p en comparación con el grupo control de SHN: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Las letras a, b y c indican: p<0,05, p<0,01, p<0,001 respectivamente en contraste con el suero de MG/aAFL-.

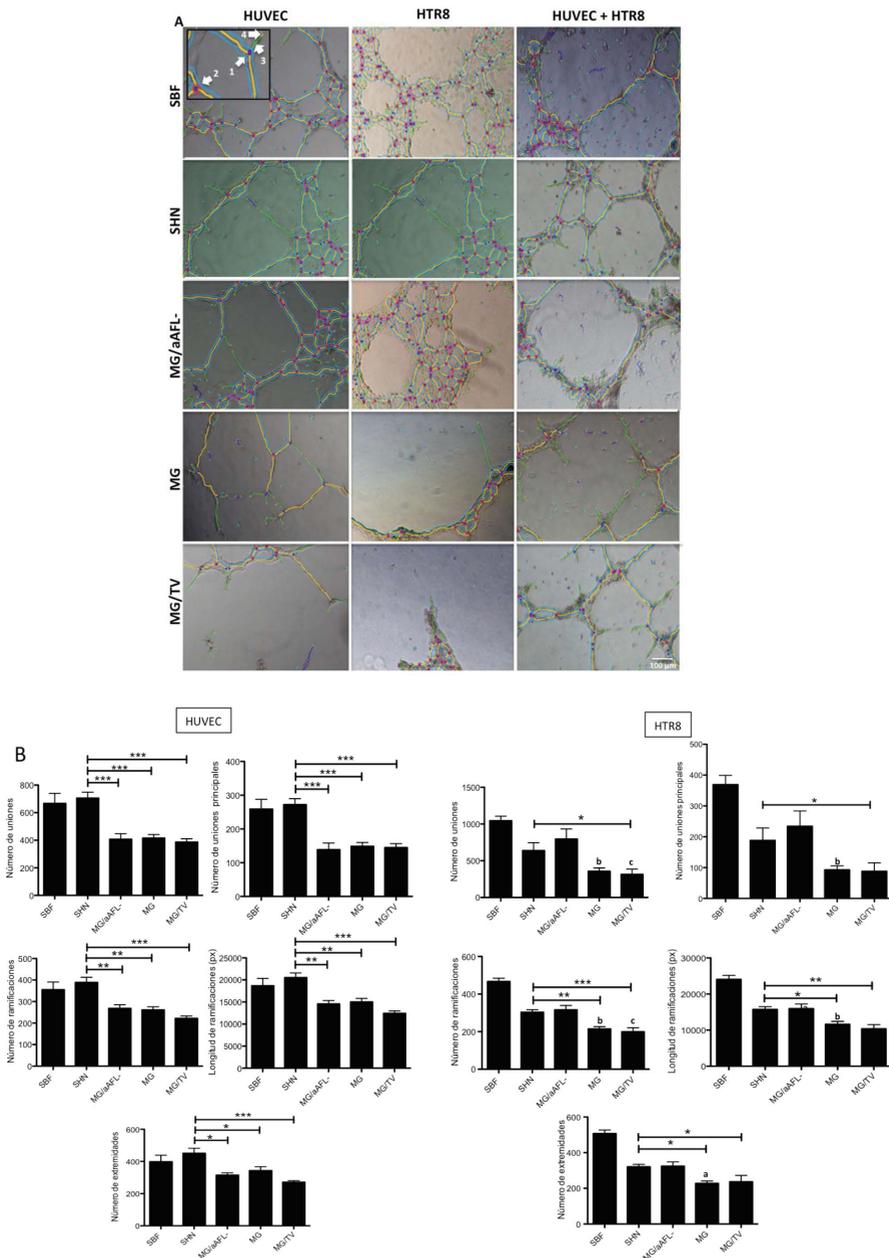


Figura 2. Efecto del suero de los grupos de las mujeres del estudio sobre el número de uniones, uniones principales, ramificaciones, longitud de ramificaciones y número de extremidades en células HUVEC, HTR8 o en co-cultivo. Con las flechas se indican los elementos angiogénicos: 1) unión, corresponde al círculo rojo rodeado de otro azul, uniendo dos segmentos (estructuras en amarillo) y una ramificación (estructuras en verde); 2) unión principal, se indica como una unión rodeada de un círculo rojo adicional en la cual se unen tres segmentos; 3) Ramificación, corresponde a las estructuras finales, delimitadas con la línea verde; 4) Extremidad, se observa al final de las ramificaciones como un círculo amarillo rodeado de otro naranja. Valores de p en comparación con el grupo control de SHN: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Las letras a, b y c indican: p<0,05, p<0,01, p<0,001 respectivamente en contraste con el suero de MG/aAFL-. Se muestran únicamente las fotografías representativas de los co-cultivos pero no las gráficas, ya que no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

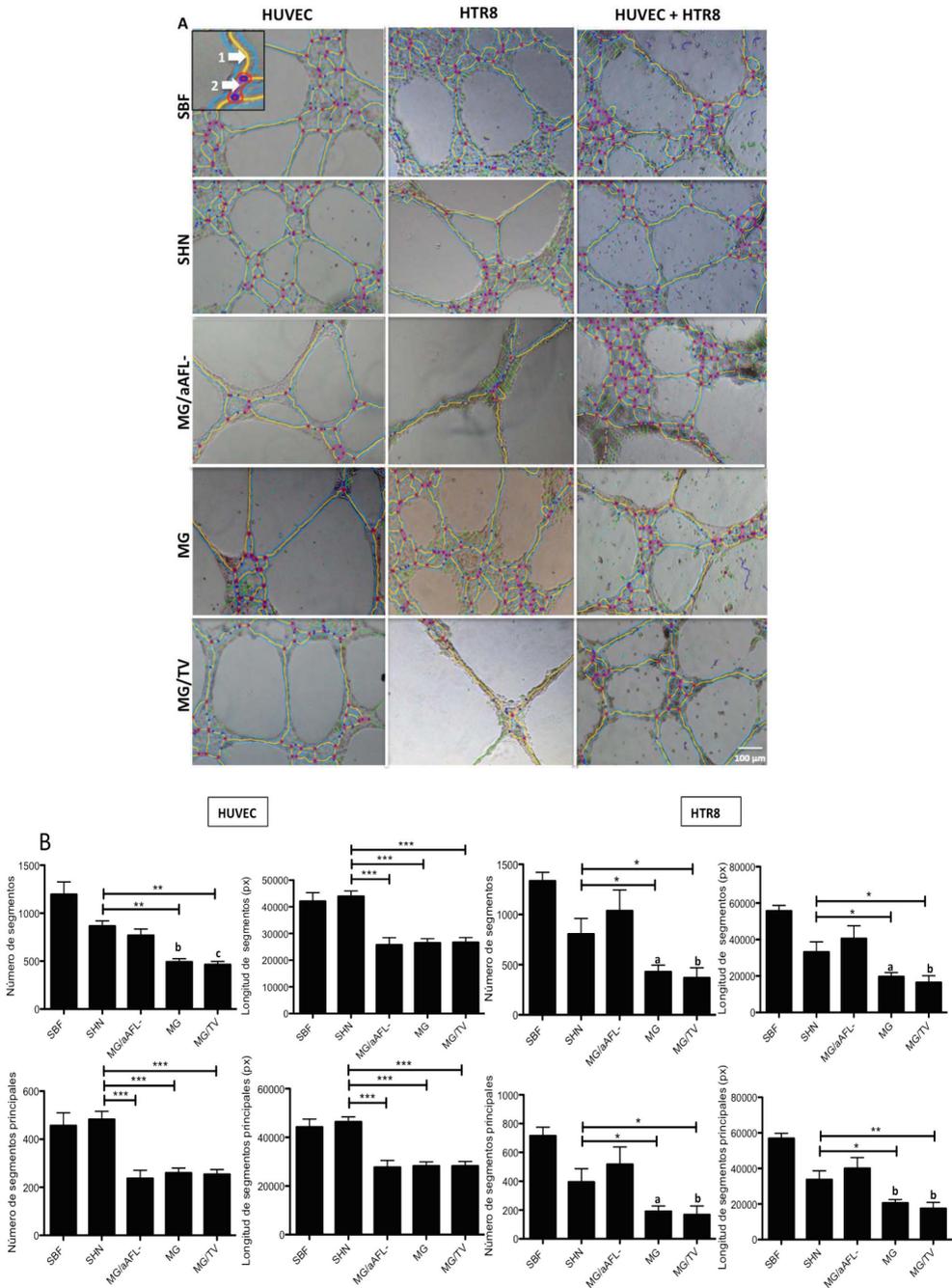


Figura 3. Efecto del suero de los grupos de las mujeres del estudio sobre el número y longitud de segmentos y segmentos principales en células HUVEC, HTR8 o en co-cultivo. Con las flechas se indican los elementos angiogénicos: 1) segmentos, estructuras identificadas con la línea amarilla que forman las redes; 2) segmentos principales, corresponden a la unión de dos uniones principales y se indican con la línea en color magenta. Valores de p en comparación con el grupo control de SHN: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Las letras a, b y c indican: p<0,05, p<0,01, p<0,001 respectivamente en contraste con el suero de MG/aAFL-. En los co-cultivos se muestran únicamente las fotografías representativas pero no las gráficas, ya que no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

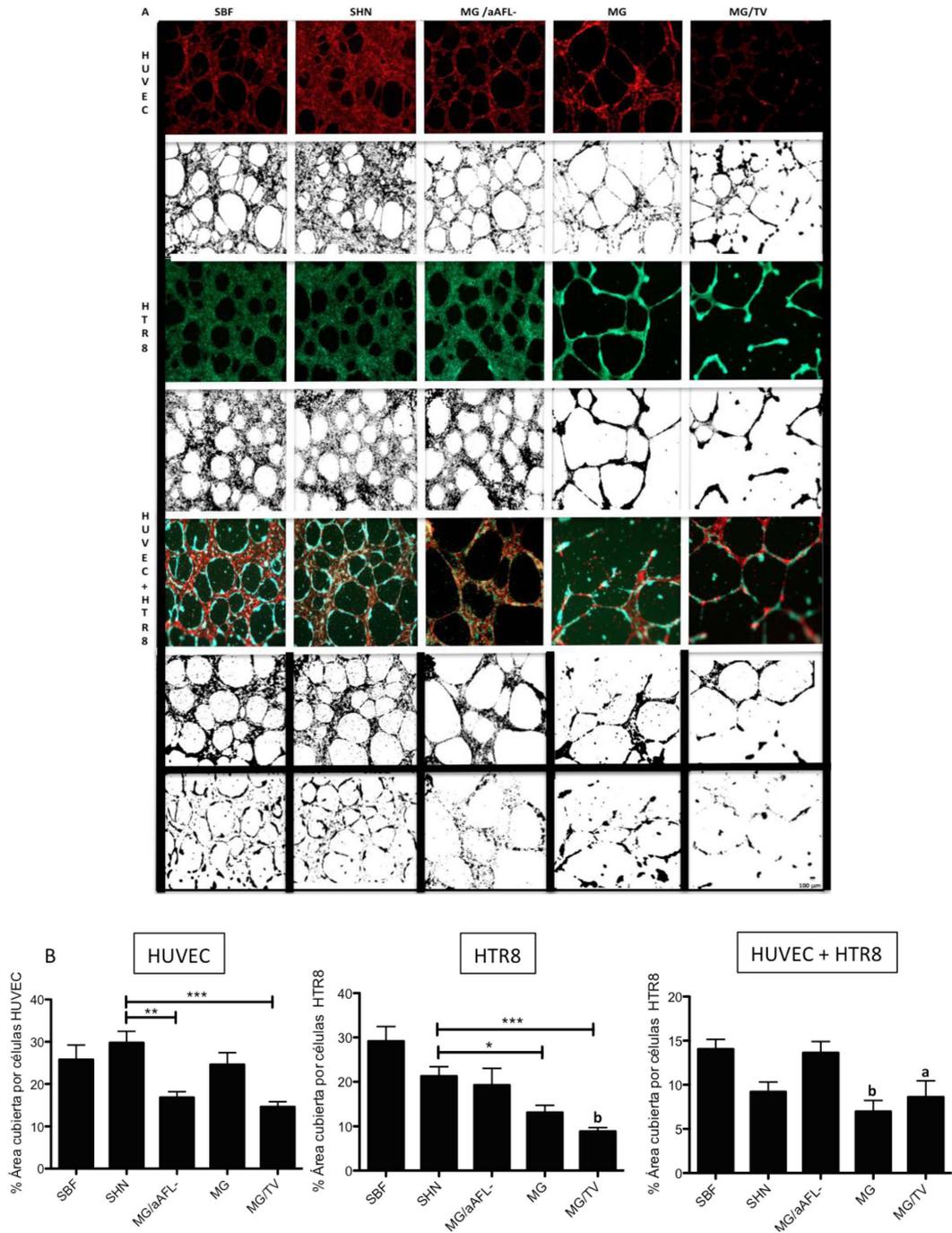


Figura 4. Efecto del suero de los grupos de las mujeres del estudio sobre el porcentaje de área cubierta por células HUVEC, HTR8 solas o en co-cultivo. Para todos los casos las imágenes en rojo corresponden a las estructuras formadas por células HUVEC y las verdes por células HTR8. Valores de p en comparación con el grupo control de SHN: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Las letras a y b indican: p<0,05 y p<0,01 respectivamente en contraste con el suero de MG/aAFL-. Se muestran únicamente las fotografías representativas de las células HUVEC en los co-cultivos pero no la gráfica, ya que no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

En los sobrenadantes de las células HTR8 se encontró una disminución significativa de VEGF en los cultivos estimulados con los sueros de los grupos de pacientes MG y MG/TV, en contraste con el grupo control de SHN (Figura 5). En células HUVEC solas, o en co-cultivo con células HTR8 no se observaron diferencias (Figura 5).

DISCUSIÓN

En los reportes de la literatura, desde el 2007 que inició el desarrollo del modelo tridimensional de interacción de células trofoblásticas y endoteliales, se analizan las imágenes obtenidas mediante el conteo manual de las estructuras tubulares, las redes o el área cubierta por células (2,15-17). A este modelo se le han conferido propiedades predictivas ya que el suero de las mujeres gestantes en el primer trimestre del embarazo que posteriormente desarrollaron preeclampsia, provocaron una disrupción en las estructuras tubulares (18). En el presente estudio, se optimizó el modelo de remodelación vascular a través de la cuantificación de cada una de las imágenes obtenidas de manera sistematizada y detallada, con el programa gratuito Image J y el complemento Angiogenesis analyzer, lo cual facilitó la obtención de los datos, minimizando el error que podrían tener los conteos manuales.

En general, el suero del grupo de mujeres con MG/TV tuvo mayores efectos deletéreos que el de MG en comparación con el grupo control de SHN, ya que disminuyó el 100% de los elementos angiogénicos en células HUVEC, el 91,6% en HTR8 y el 8,3% en el co-cultivo, lo que podría explicarse por los mayores niveles de aAFL y la presencia de trombosis en este grupo. Resultados similares fueron encontrados en trabajos previos realizados por algunos investigadores de nuestro grupo, donde se

evaluó el efecto del suero de estos mismos grupos de mujeres excepto el de MG/aAFL- en el modelo de interacción de una línea de células endoteliales endometriales (HEEC) y células HTR8 después de 48 horas de cultivo, encontrándose un efecto deletéreo en presencia del suero de mujeres con MG y MG/TV, evidenciado por el conteo manual del número de redes en cada imagen adquirida (19).

En presencia del suero de los dos grupos de mujeres con aAFL (MG y MG/TV) y en comparación con el de mujeres negativas para aAFL (MG/aAFL-) el cual no afectó la angiogénesis de células trofoblásticas, se observó una reducción de la angiogénesis de un 91,6% (11 de 12 elementos evaluados) focalizado en las células trofoblásticas, lo que podría explicarse a través de la reducción de VEGF que fue observada en estas células y no en las endoteliales. Se ha reportado que en trofoblasto primario de primer trimestre, un anticuerpo monoclonal anti-β2GPI, incrementó la producción de sFlt-1 (tirosina quinasa 1 similar al fms o receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos 1, receptor soluble del VEGF) el cual es un potente inhibidor de la angiogénesis (20). Estos mismos autores encontraron que la IgG purificada a partir del suero de mujeres con SAF aumenta la producción de este factor sFlt-1 en células HTR8 en contraste con células no tratadas (20).

En células HUVEC, el suero de MG/aAFL- indujo reducción de la angiogénesis en un 83,3% (10 de 12 elementos) si bien estas pacientes son negativas para los aAFL y aún deben ser estudiados los mecanismos que alteraron la angiogénesis y la remodelación vascular, se ha reportado que eventos proinflamatorios contribuyen al desarrollo de la morbilidad gestacional y que a su vez la inflamación inhibe la remodelación vascular (21,22). En cuanto a los efectos encontrados en el co-cultivo, el

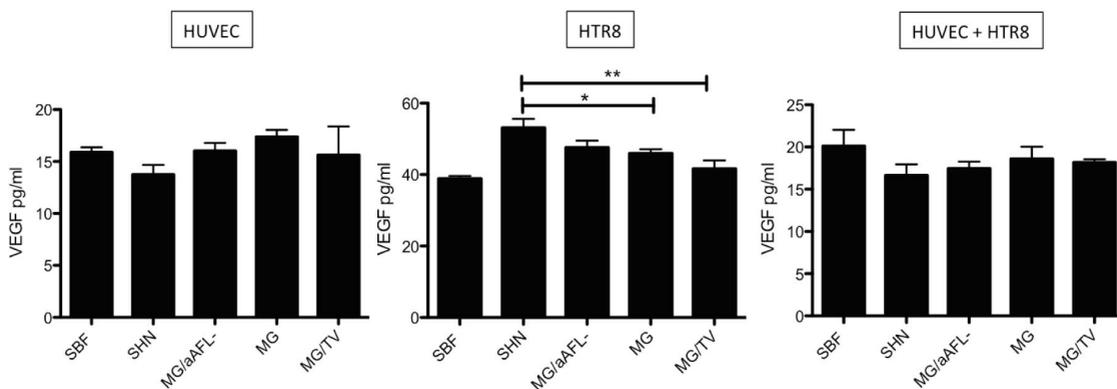


Figura 5. Efecto del suero de los grupos de las mujeres del estudio sobre el la producción de VEGF en los cultivos de células HUVEC y HTR8 en co-cultivo o solas. Valores de p en comparación con el grupo control de SHN: *p<0,05, **p<0,01.

suero de los tres grupos de mujeres con morbilidad gestacional, con o sin aAFL, redujo sólo uno de los elementos evaluados, lo que sugiere que existen otros componentes deletéreos en la remodelación vascular, sin embargo es claro que los aAFL estarían potenciando los efectos anti-angiogénicos, en el contexto de la morbilidad gestacional, como ha sido reportado en otros modelos de estudio con aAFL en trofoblasto y endotelio respectivamente (10,20).

CONCLUSIONES

Los títulos más altos de aAFL y la presencia de otras manifestaciones clínicas del SAF como la trombosis, potencian los efectos anti-angiogénicos alterando por ende la remodelación vascular. Los aAFL afectan de manera focalizada la capacidad angiogénica de las células trofoblásticas evidenciado en el modelo tridimensional *in vitro* y en la disminución en la producción de VEGF.

Agradecimientos: Este proyecto fue financiado por el CODI-Universidad de Antioquia, código 9-1-515 y la Estrategia Sostenibilidad. MVB fue joven investigadora de Colciencias.

REFERENCIAS

1. Tsatsaris V, Malassiné A, Fournier T, Handschuh K, Schaaps J-P, Foidart J-M, et al. Placenta humana. *EMC-Ginecología-Obstetricia*. 2006;42(2):1-23.
2. Kalkunte S, Lai Z, Tewari N, Chichester C, Romero R, Padbury J, et al. *In vitro* and *in vivo* evidence for lack of endovascular remodeling by third trimester trophoblasts. *Placenta*. 2008;29(10):871-8.
3. Bischof P, Irminger-Finger I. The human cytotrophoblastic cell, a mononuclear chameleon. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(1):1-16.
4. Zygmunt M, Herr F, Munstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110 Suppl 1:S10-8.
5. Bdolah Y, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: newer insights. *Semin Nephrol*. 2004;24(6):548-56.
6. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20(1):45-59.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
8. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol*. 2009;62(2):96-111.
9. Martinez-Sales V, Vila V, Mico L, Contreras MT, Escandell A, Reganon E. [Circulating endothelial cells and microparticles in patients with antiphospholipid antibodies]. *Medicina clinica*. 2011;136(10):431-3.
10. Di Simone N, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, Castellani R, Tersigni C, Caruso A, et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod*. 2010;83(2):212-9.
11. Kovacevic TM, Radojic L, Tosic NM, Pavlovic ST, Vicovac LM. Monoclonal antibody 26 cross-reactive with beta2-glycoprotein I affects human trophoblast invasion *in vitro*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(1):23-9.
12. Pena RB, Cadavid AP, Botero JH, Garcia GP, Gallego MI, Ossa JE. The production of MLR-blocking factors after lymphocyte immunotherapy for RSA does not predict the outcome of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1998;39(2):120-4.
13. Graham CH, Hawley TS, Hawley RG, MacDougall JR, Kerbel RS, Khoo N, et al. Establishment and characterization of first trimester human trophoblast cells with extended lifespan. *Exp Cell Res*. 1993;206(2):204-11.
14. Bertolaccini ML, Amengual O, Atsumi T, Binder WL, de Laat B, Forastiero R, et al. 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. *Lupus*. 2011;20(2):191-205.
15. Xu B, Charlton F, Makris A, Hennessy A. Nitric oxide (NO) reversed TNF-alpha inhibition of trophoblast interaction with endothelial cellular networks. *Placenta*. 2014;35(6):417-21.
16. Xu B, Charlton F, Makris A, Hennessy A. Antihypertensive drugs methyldopa, labetalol, hydralazine, and clonidine improve trophoblast interaction with endothelial cellular networks *in vitro*. *J Hypertension*. 2014;32(5):1075-83; discussion 83.
17. Aldo PB, Krikun G, Visintin I, Lockwood C, Romero R, Mor G. A novel three-dimensional *in vitro* system to study trophoblast-endothelium cell interactions. *Am J Reprod Immunol*. 2007;58(2):98-110.
18. Kalkunte S, Boij R, Norris W, Friedman J, Lai Z, Kurtis J, et al. Sera from preeclampsia patients elicit symptoms of human disease in mice and provide a basis for an *in vitro* predictive assay. *Am J Pathol*. 2010;177(5):2387-98.
19. Alvarez AM, Mulla MJ, Chamley LW, Cadavid AP, Abrahams VM. Aspirin-triggered lipoxin prevents antiphospholipid antibody effects on human trophoblast migration and endothelial cell interactions. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):488-97.
20. Carroll TY, Mulla MJ, Han CS, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, et al. Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparin. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(4):286-96.
21. Osborne LM, Monk C. Perinatal depression--the fourth inflammatory morbidity of pregnancy?: Theory and literature review. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(10):1929-52.
22. Cotechini T, Komisarenko M, Sperou A, Macdonald-Goodfellow S, Adams MA, Graham CH. Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia. *J Exp Med*. 2014;211(1):165-79.

Trabajos Originales

Prevalencia de istmocele en el Hospital de San José de Bogotá, Colombia

Oscar Benedetti F.¹, Catalina Agudelo R.¹, Rodrigo Rodríguez R.¹, Ángel Miranda C.¹, Henry Rodríguez D.¹, Carlos Castro C.¹

¹Especialista en Cirugía Endoscópica Ginecológica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Describir la prevalencia de istmocele como hallazgo incidental en pacientes con antecedente de cesárea y síntomas clínicos asociados. **Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal, mediante muestreo no probabilístico por conveniencia, en pacientes con antecedente de cesárea, programadas para histeroscopia entre noviembre de 2014 y marzo de 2015, en el servicio de cirugía endoscópica ginecológica del Hospital San José de Bogotá, Colombia. **Resultados:** 42 pacientes fueron elegibles para el estudio por su antecedente de cesárea y todas fueron incluidas. La frecuencia de istmocele fue 83,3% en la histeroscopia, con similar localización en istmo y cérvix. La principal característica clínica presentada por las pacientes fue hemorragia uterina anormal (85,7%), mientras que la menos frecuente fue infertilidad (7,1%). En las pacientes con presencia de istmocele se observó una mayor prevalencia de dismenorrea (65,7% vs. 42,9%), antecedente de 2 o más cesáreas (60% vs. 42,9%) y cesárea de urgencia (54,3% vs. 28,6%) comparadas con el grupo de pacientes sin istmocele, en este último grupo se advirtió que el 100% de las pacientes no tenían antecedente de trabajo de parto previo. En mujeres con antecedente de cesárea y presencia de síntomas como sangrado uterino anormal, dismenorrea, dolor pélvico, infertilidad y dispareunia, la frecuencia de istmocele diagnosticado por histeroscopia fue mayor del 80%. **Conclusión:** El istmocele se debe a la cicatrización anómala uterina posterior a una cesárea, se requieren otros estudios para determinar no solo la prevalencia sino los factores protectores que reduzcan su incidencia para tener un impacto positivo en este tipo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: *Istmocele, histeroscopia, cesárea, ultrasonografía*

SUMMARY

Objective: To describe the prevalence of isthmocele as an incidental finding in patients with a history of cesarean section and associated clinical symptoms. **Methods:** Descriptive cross-sectional study using non-probabilistic sampling for convenience in patients with a history of cesarean section, scheduled for hysteroscopy between November 2014 and March 2015, in the gynecological endoscopic surgery service of the Hospital San José de Bogotá, Colombia. **Results:** 42 patients were eligible for the study because of their previous cesarean section and all were included. The frequency of isthmocele was 83.3% in hysteroscopy, with similar localization in the isthmus and cervix. The main clinical characteristic presented by the patients was abnormal uterine bleeding (85.7%), while the less common was infertility (7.1%). A higher prevalence of dysmenorrhea (65.7% vs. 42.9%) was observed in patients with isthmocele, a history of 2 or more cesareans (60% vs. 42.9%) and an emergency cesarean section (54, 3% vs. 28.6%) compared to the group of patients without isthmocele, in the latter group it was noted that 100% of the patients had no previous history

of labor. In women with a history of cesarean section and presence of symptoms such as abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, pelvic pain, infertility and dyspareunia, the frequency of isthmocele diagnosed by hysteroscopy was greater than 80%. *Conclusion:* Isthmocele is due to abnormal uterine cicatrization after cesarean section, other studies are required to determine not only the prevalence but also the protective factors that reduce its incidence to have a positive impact on this kind of patients.

KEY WORDS: *Isthmocele, hysteroscopy, cesarean section, ultrasonography*

INTRODUCCIÓN

El istmocele se ha considerado causa de infertilidad y sangrado uterino anormal. Fue descrito en 1995 por Morris, quien estudió las piezas quirúrgicas de 51 hysterectomías en mujeres que tuvieron cesárea anterior con el fin de determinar los hallazgos histopatológicos presentes en la cicatriz de la cesárea (1), sin embargo, aún existe controversia en cuanto a su definición, incluso se han adoptado varios términos como nicho, divertículo, bolsa, cicatriz de cesárea deficiente, defecto de cicatriz, a esto se suma la falta de consenso para los criterios diagnósticos y la no disponibilidad de un patrón de oro aceptado por todos los autores para la realización de comparaciones (2-8). Gubbini y cols (9) lo definen como un defecto de la cara anterior del útero, en la cicatriz de una cesárea anterior ubicado a nivel ístmico o cervical dependiendo de si hubo o no trabajo de parto previo a la cesárea.

La prevalencia reportada en pacientes con antecedentes de cesárea oscila entre 56% a 84%, variando en función del método de detección, los criterios utilizados para la definición de istmocele y la población de estudio (2). Se han descrito diferentes factores de riesgo asociados a la presentación de istmocele principalmente el número de cesáreas previas, localización de la cicatriz, trabajo de parto antes de la cesárea, posición del útero entre otros (2).

No se conocen con claridad cuáles son los mecanismos que producen el defecto de la cicatrización de la cesárea anterior (8,10,11). Se cree que la técnica quirúrgica utilizada para la histerorrafia en la cesárea, sobre todo cuando se utiliza el cierre en un solo plano, puede guardar relación con la etiología (4,8,11). También se encuentra posiblemente implicada el tipo de sutura que se utilice, la inflamación crónica y la particularidad inherente de cada persona en los procesos de cicatrización (8).

El síntoma principal de esta patología es el sangrado uterino anormal o manchado postmenstrual y se encuentra en la mayoría de las pacientes con cesárea previa (2,4,7,8,12). Otros síntomas menos frecuentes son la dismenorrea, dolor pélvico, dispareunia e infertilidad secundaria (13,14). Respecto

a este último, se ha demostrado que la pseudocavidad presente en el istmocele, causa un sangrado uterino posmenstrual por acúmulo de sangre y restos endometriales retenidos que van fluyendo lentamente, ocasionando una perturbación en el moco cervical, alterando el transporte y calidad de los espermatozoides e interferencia en la implantación (11,15), aunque también muchas mujeres con istmocele pueden permanecer asintomáticas (16).

Gran parte de los estudios definen el istmocele como un defecto triangular o adelgazamiento del miometrio, identificado con ecografía transvaginal o histerosonografía (2,4,9,16,17). Actualmente, no existe un consenso ni una prueba de oro para diagnosticar el istmocele (2), sin embargo, la ecografía transvaginal es el método más comúnmente utilizado para el diagnóstico desde 1990 (4,9,11), seguida de la histerosonografía, que detecta el defecto en todas las pacientes con antecedente de cesárea según el estudio de Monteagudo y cols (17). Otros métodos utilizados en menor proporción son la histerosalpingografía y la histeroscopia, esta última cada día adquiere mayor auge ya que ha reportado una detección del 100% de pacientes con istmocele identificado previamente por ecografía, adicionalmente ayuda a descartar otras causas de imagen anecoica en la cicatriz, y permite la visualización directa del defecto y su corrección (2,4,18-21)

El tratamiento del istmocele mediante la resección histeroscópica del anillo fibroso o istmoplastia con o sin ablación del tejido endometrial ectópico de la fosa del istmo fue descrito por primera vez por Fabres y cols (22). De ahí en adelante se han propuesto varias técnicas entre las que están el manejo laparoscópico, vaginal y combinado (laparoscópico y vaginal) (18,23,24,25). También han surgido la resección laparoscópica asistida por robot y la terapia hormonal para control del dolor pélvico y sangrado uterino anormal, sin embargo, los resultados de los estudios relacionados con estos tipos de manejo son contradictorios (11,18,23,26).

Con el aumento de la incidencia de cesáreas en nuestro medio (27) el objetivo de esta comunicación es conocer la prevalencia de istmocele como hallazgo incidental en pacientes con antecedente de cesárea y describir sus características clínicas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal. Las participantes fueron seleccionadas mediante muestreo no probabilístico por conveniencia. En el periodo comprendido entre noviembre de 2014 y marzo de 2015, se incluyeron todas las pacientes a quienes se les realizó histeroscopia diagnóstica o terapéutica por cualquier indicación, con antecedente de una o más cesáreas atendidas en el servicio de cirugía endoscópica ginecológica del Hospital de San José (HSJ), institución de tercer nivel y centro de referencia para pacientes con patologías ginecológicas que requieren cirugía endoscópica avanzada.

Los datos fueron obtenidos durante la consulta de programación de la cirugía mediante un formato de recolección previamente diseñado. Se registraron datos relacionados con edad, paridad, número de cesáreas, posición del útero, antecedentes de trabajo de parto previo a la cesárea, ruptura prematura de membranas, cesárea de urgencia, infertilidad, dolor pélvico crónico, hemorragia uterina anormal, dismenorrea, dispareunia e istmocele reportado en ecografía previa, tomado como un defecto en la pared anterior del útero en el sitio de la cicatriz de una cesárea previa, de forma triangular y con base hacia cavidad uterina (11).

Las pacientes fueron informadas sobre el proyecto de investigación y se solicitó su consentimiento informado escrito para participar en el estudio. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Procedimiento: La histeroscopia se realizó siguiendo el protocolo institucional, bajo anestesia general y utilizando solución salina al 0,9% como medio de distensión (Figura 1), durante su realización se evaluó la presencia o no de istmocele tomando como criterio diagnóstico de éste cualquier defecto de la cara anterior del útero, en la cicatriz de una cesárea anterior ubicado a nivel ístmico o cervical dependiendo de si hubo o no trabajo de parto previo (11). En aquellas pacientes en las que se descartó la causa principal que indicó la realización de la histeroscopia y que presentaban istmocele asociado a sangrado uterino anormal, dolor pélvico o infertilidad, se procedió a la corrección quirúrgica del mismo utilizando asa de resectoscopio con energía bipolar (Figura 2). Todas las pacientes fueron citadas para la valoración posoperatoria y revisión del resultado de patología 15 días después del procedimiento.

Análisis estadístico: El análisis descriptivo se realizó en términos de frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y por medio de medianas y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas. Los datos se analizaron utilizando el programa Stata 13®.

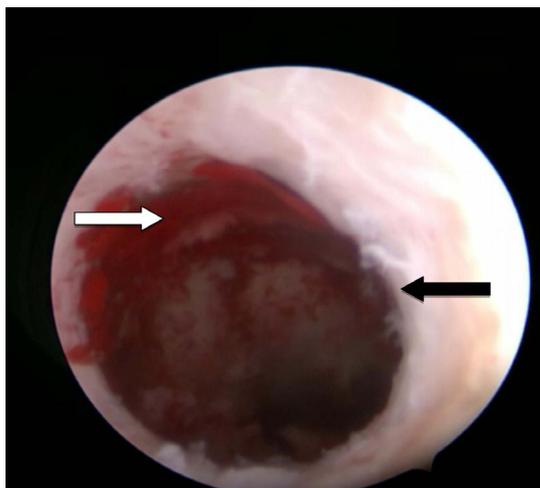


Figura 1. Histeroscopia. Utilizando solución salina al 0,9% como medio de distensión, se observa orificio cervical interno (flecha negra) e istmocele (flecha blanca).

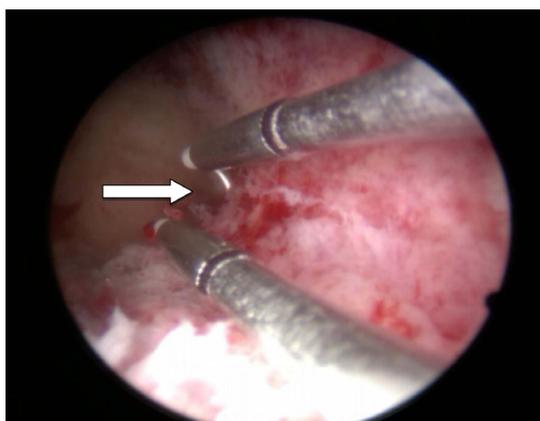


Figura 2. Histeroscopia. Utilizando solución salina al 0,9% como medio de distensión, se observa remodelación de istmocele con asa de resectoscopio bipolar (flecha blanca).

RESULTADOS

Durante noviembre de 2014 y marzo de 2015 fueron llevadas a histeroscopia un total de 195 pacientes en el servicio de Cirugía Endoscópica Ginecológica del HSJ, de éstas 42 pacientes eran elegibles para el estudio por su antecedente de cesárea y fueron todas incluidas, las variables a describir

hacen parte de campos obligatorios en el diligenciamiento de la historia clínica de la institución por lo cual se tuvo disponibilidad de la totalidad de estos datos para cada paciente. Todas las pacientes contaban con reporte ecográfico previo a la programación de la cirugía. La mediana de edad fue 41,5 años (RIQ: 35 a 47), el 50% de las mujeres tenía antecedente de 2 partos previos. Se categorizó la variable número de cesáreas previas en 2 grupos: de 1 a 2 y de 3 a 4 cesáreas, ya que la literatura ha reportado mayor riesgo de istmocele a mayor número de cesáreas previas (12), 36 (85,7%) participantes se encontraron en el primero grupo y 6 (14,3%) en el segundo.

El principal síntoma presentado por las pacientes fue la hemorragia uterina anormal (85,7%) mientras que el menos frecuente fue la infertilidad (7,1%). Del total de 42 pacientes, 21 (50%) habían sido llevadas a cesárea de urgencia y 17 (40,5%) presentaron trabajo de parto previo a la cesárea. En cuanto a la posición del útero, en 31 (73,8%) se encontraba en anteversoflexión mientras que en las 11 (26,2%) pacientes restantes se encontraba en retroversoflexión. La Tabla I presenta una descripción detallada de estas características.

En 35 (83,3%) de las 42 pacientes se evidenció la presencia de istmocele en la histeroscopia, de éstas, 2 (5,7%) pacientes tenían reporte de istmocele en la ecografía. La frecuencia de localización del istmocele fue similar tanto en el istmo como en el cérvix (48,6% y 51,4% respectivamente).

Al analizar la frecuencia de las características clínicas según la presencia o no de istmocele (Tabla II), se encontró que la frecuencia de éstas fue similar en ambos grupos. Sin embargo, en las pacientes con presencia de istmocele se observó una mayor prevalencia de dismenorrea (65,7% vs. 42,9%), antecedente de 2 o más cesáreas (60% vs. 42,9%) y cesárea de urgencia (54,3% vs. 28,6%) comparadas con el grupo de pacientes sin istmocele. Las 7 pacientes que no presentaron istmocele tuvieron en común que ninguna de ellas había presentado trabajo de parto previo a cesárea, mientras que en el grupo con istmocele, ubicado ya fuera en el istmo o en el cérvix, el porcentaje de trabajo de parto previo fue 48,6%. De las 11 pacientes con úteros en retroversoflexión, 10 presentaron istmocele.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta que en Colombia aún no hay estudios sobre istmocele, este estudio se planteó para revisar su frecuencia en mujeres llevadas a histeroscopia con antecedente de cesárea en nuestro medio y describir las características clínicas de estas pacientes.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA DE PARTICIPANTES

Variable	n (%)
Paridad:	
1	7 (16,7)
2	21 (50,0)
3	9 (21,4)
4	4 (9,5)
7	1 (2,4)
Istmocele:	
Presencia en histeroscopia	35 (83,3)
Presencia en ecografía	2 (4,8)
Localización:	
Istmo uterino	17 (48,6)
Cérvix	18 (51,4)
Síntomas:	
Hemorragia uterina anormal	36 (85,7)
Dismenorrea	26 (61,9)
Dispareunia	17 (40,5)
Dolor pélvico crónico	14 (33,3)
Infertilidad	3 (7,1)
Factores de riesgo:	
Número de cesáreas	
1	18 (42,9)
2	18 (42,9)
3	5 (11,9)
4	1 (2,4)
Trabajo de parto previo	17 (40,5)
Ruptura prematura de membranas	8 (19,0)
Cesárea de urgencia	21 (50,0)
Posición del útero:	
Anteversoflexión	31 (73,8)
Retroversoflexión	11 (26,2)

En nuestro estudio, la frecuencia de istmocele por histeroscopia fue del 83,3%. Se consideró istmocele, según lo publicado por Gubbini y cols (9), como un defecto de la cara anterior del útero, en la cicatriz de una cesárea anterior ubicado a nivel ístmico o cervical dependiendo de si hubo o no trabajo de parto previo a la cesárea. Los síntomas que predominaron en orden de frecuencia fueron hemorragia uterina anormal y dismenorrea. Adicionalmente, se advirtió que el 100% de las pacientes sin istmocele no reportaron antecedente de trabajo de parto previo. Estos datos se asemejan a los publicados por otros autores donde también mencionan estas características como factores de riesgo para la presentación de istmocele (1,2,4,7,8,16,28).

Tabla II
FRECUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SEGÚN LA PRESENCIA DE ISTMOCELE

Variable	Istmocele	
	Si n=35 (83,3%)	No n=7 (16,7%)
Hemorragia uterina anormal		
Si	30 (85,7)	6 (85,7)
No	5 (14,3)	1 (14,3)
Dismenorrea		
Si	23 (65,7)	3 (42,9)
No	12 (34,3)	4 (57,1)
Dispareunia		
Si	14 (40,0)	3 (42,9)
No	21 (60,0)	4 (57,1)
Dolor pélvico crónico		
Si	11 (31,4)	3 (42,9)
No	24 (68,6)	4 (57,1)
Infertilidad		
Si	2 (5,7)	1 (14,3)
No	33 (94,3)	6 (85,7)
Número de cesáreas		
1	14 (40,0)	4 (57,1)
2	15 (42,9)	3 (42,9)
3	5 (14,3)	0 (0,00)
4	1 (2,9)	0 (0,00)
Trabajo de parto previo		
Si	17 (48,6)	0 (0,0)
No	18 (51,4)	7 (100,0)
Ruptura prematura de membranas		
Si	7 (20,0)	1 (14,3)
No	28 (80,0)	6 (85,7)
Cesárea de urgencia		
Si	19 (54,3)	2 (28,6)
No	16 (45,7)	5 (71,4)
Posición del útero		
Anteversoflexion	25 (71,4)	6 (85,7)
Retroversoflexion	10 (28,6)	1 (14,3)

En 2014, Bij de Vaate y cols (2), publican la revisión más grande sobre istmocele encontrada en la literatura, en este artículo reportan una prevalencia que va del 19,4% al 88%, datos que concuerdan con lo registrado por nosotros. Entre los estudios incluidos en la revisión, los métodos de detección reportados fueron ecografía transvaginal, histerosonografías o histeroscopia, siendo éste último el método diagnóstico utilizado en el presente estudio.

La prevalencia tan baja por ecografía (4,8%) en nuestra serie difiere mucho de la encontrada en otros estudios como el de Armstrong y cols (3) en 2003, quienes evaluaron la capacidad de la ecografía transvaginal para detectar cicatrices de cesárea y sus defectos en mujeres no embarazadas, encontrando una identificación de cicatrices de cesárea en tiempo real con una sensibilidad del 100% (IC 95% 88,8-100) y una especificidad del 100% (IC 95% 90,7-100), pero advierten que al revisar las

imágenes almacenadas, la cicatriz no se identificó en 4 casos (12,9%), dando una sensibilidad del 87,1% y una especificidad del 100% ($\kappa=0,88$ IC 95% 0,77-0,99), acuerdo sustancial entre imágenes en tiempo real y la revisión de la imagen almacenada (3). En ese mismo estudio, encontraron el defecto de la cicatriz de cesárea en 13 pacientes (42%) con la ecografía transvaginal, todas las pacientes habían tenido trabajo de parto previo antes de la cesárea ($p=0,01$) y un mayor número de cesáreas que las que no tenían istmocele por ecografía ($p<0,04$) (3).

Otro estudio del que difieren nuestros hallazgos en cuanto a la prevalencia de istmocele por ecografía es el de Bij de Vaate y cols (28), quienes realizaron un trabajo observacional descriptivo con seguimiento de 6 a 12 meses mediante ecografía transvaginal a 225 mujeres que habían tenido parto por cesárea, en busca de istmocele, observándose el defecto en 54 pacientes (24%). También podemos referenciar a Osser y cols (6), quienes estimaron la prevalencia de los defectos de la cicatriz de cesárea mediante ecografía transvaginal, en un seguimiento con este método de 6 a 9 meses posterior al parto en 108 mujeres, que se habían sometido a una cesárea y se visualizó la cicatriz en el 100% y defecto de la misma en 66 pacientes (61%).

Podríamos decir que la frecuencia de istmocele evidenciada por histeroscopia en nuestro estudio se debió correlacionar con una frecuencia similar en la ecografía transvaginal, ya que varias series afirman que la ecografía transvaginal puede detectar con precisión las cicatrices de cesárea y por ende sus defectos (29). Además, según Fabres y cols (4), la correlación entre ambas técnicas en el diagnóstico de istmocele es del 100%, dato que no se vio reflejado en nuestros resultados por falta de reporte ecográfico de este hallazgo, sin embargo, aún no es claro si este subregistro se deba a la falta de visualización del defecto por parte de los ecografistas o si se ha visualizado como un hallazgo normal y por esto no se reporta.

Sobre los antecedentes de las pacientes con istmocele, Osser y cols (6), Ofili-Yebovi y cols (30), Wang y cols (7) y Zimmer y cols (29), registran como factores de riesgo más prevalentes el útero en retroversoflexión, la cesárea de urgencia y la localización de la cicatriz. En nuestro estudio, 19 de las 21 pacientes con cesárea de urgencia tenían istmocele y 10 de las 11 pacientes con útero en retroversoflexión también presentaban este defecto en la cicatriz. Esto no es sorprendente y puede ser razonable o explicado por la alteración en el proceso de curación de la histerotomía, secundario a factores como la tensión mecánica del segmento uterino inferior cuando este se encuentra en retroflexión, causando un déficit en la perfusión sanguínea y la oxigenación, afectando la cicatrización de

las heridas (28). De igual forma sucede cuando la localización de la histerotomía se encuentra muy baja, donde las propiedades curativas del cuello uterino, que pudiera estar incluido en la sutura de cierre, podrían ser menos favorables que las del miometrio en el istmo o cuerpo del útero (28). Esto es observado con más frecuencia cuando existe trabajo de parto antes de la cesárea (28). Por la tendencia observada en nuestros hallazgos, es posible que las diferencias hubiesen sido más evidentes con un número mayor de pacientes.

En nuestro estudio, llama la atención que el antecedente de trabajo de parto previo a la cesárea solo se encontró presente en mujeres en quienes se confirmó la presencia de istmocele. Armstrong y cols (3), hallaron en su estudio que el 100% de las pacientes que tenían istmocele tenían antecedente de trabajo de parto antes de la cesárea. Si bien es cierto que en el grupo que se evidenció istmocele en nuestro trabajo el 48% tenían antecedente de trabajo de parto antes de la cesárea y el 51% no, el 100% del grupo en el que no se evidenció istmocele carecían de tal antecedente. Siendo este antecedente importante como posible factor que favorecería la presentación de la patología estudiada.

Dentro de nuestro hallazgos se registró que el síntoma predominante fue la hemorragia uterina anormal (85,7%) seguido de dismenorrea (61,9%), estos resultados son similares a lo reportado por Bij de Vaate y cols y otros autores como Fabres y cols, quienes concluyen que los trastornos del sangrado menstrual pueden estar relacionados con la presencia de un istmocele en ausencia de otras entidades patológicas, sugiriendo este defecto anatómico como una posible causa (2,4). Este dato está en estrecha relación con lo reportado también por Wang y cols (7), quienes demostraron que el sangrado uterino anormal manifestado por pacientes como manchado postmenstrual prolongado fue el síntoma más común (63,8%, 131/207), seguido por dismenorrea (53,1%, 108/207), dolor pélvico crónico (39,6%, 82/207) y dispareunia (18,3 %, 38/207).

Los resultados del presente estudio aportan información relevante en un área que no está bien dilucidada en la literatura, con escasas publicaciones que tratan de determinar los factores de riesgo que pueden estar asociados a la patología y a su detección por ecografía. Una de las fortalezas fue la recolección prospectiva de la muestra, lo cual evita la subestimación de la frecuencia de istmocele en historias clínicas anteriores a la realización de este trabajo.

La principal debilidad del estudio es el tamaño pequeño de la muestra, además, la frecuencia de síntomas como hemorragia uterina anormal y dismenorrea pudieron estar sesgadas ya que algunas pacientes tenían otras patologías como pólipos, miomas, hiperplasia endometrial, DIU, etc. que

pueden comportarse como un factor de confusión en las pacientes que no presentaban istmocele y manifestaron los síntomas, así mismo no se puede atribuir de forma confiable al istmocele ser el causante de los síntomas si la paciente tenía otras condiciones patológicas.

Nuestros resultados proporcionan la base para nuevos estudios acerca de la importancia clínica de los defectos de la cicatriz de cesárea incluyendo la posible asociación con factores de riesgo y mecanismos descritos en la literatura, pero que no se ha comprobado su causalidad, dentro de los cuales se encuentra la técnica de cierre de la histerorrafia y que no incluimos en este trabajo por la imposibilidad de confirmación de esta variable.

CONCLUSIONES

De las 42 pacientes estudiadas, 83,3% presentaron istmocele diagnosticado por histeroscopia. Es importante que ante síntomas como el sangrado uterino anormal, dismenorrea, dolor pélvico, infertilidad y dispareunia, tanto ginecólogos como radiólogos, consideren esta entidad, como posible causa y diagnóstico diferencial, teniendo en cuenta que es un defecto fácil de diagnosticar y corregir. Se necesitan estudios con diseños analíticos y tamaños de muestra adecuados para establecer la asociación entre estos factores con los defectos de la cicatriz de cesárea.

REFERENCIAS

- Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms? *Int J Gynecol Pathol.* 1995;14(1):16-20.
- Bij de Vaate AJ, van der Voet LF, Naji O, Witmer M, Veerema S, Brolmann HA, et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(4):372-82.
- Armstrong V, Hansen WF, Van Voorhis BJ, Syrop CH. Detection of cesarean scars by transvaginal ultrasound. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):61-5.
- Fabres C, Aviles G, De La Jara C, Escalona J, Munoz JF, Mackenna A, et al. The cesarean delivery scar pouch: clinical implications and diagnostic correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Ultrasound Med.* 2003;22(7):695-700.
- Surapaneni K, Silberzweig JE. Cesarean section scar diverticulum: appearance on hysterosalpingography. *AJR Am J Roentgenology.* 2008;190(4):870-4.
- Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):90-7.
- Wang CB, Chiu WW, Lee CY, Sun YL, Lin YH, Tseng CJ. Cesarean scar defect: correlation between cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):85-9.
- Borges LM, Scapinelli A, de Baptista Depes D, Lippi UG, Coelho Lopes RG. Findings in patients with postmenstrual spotting with prior cesarean section. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(3):361-4.
- Gubbini G, Casadio P, Marra E. Resectoscopic correction of the "istmocele" in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(2):172-5.
- Thurmond AS, Harvey WJ, Smith SA. Cesarean section scar as a cause of abnormal vaginal bleeding: diagnosis by sonohysterography. *J Ultrasound Med.* 1999;18(1):13-6.
- Gubbini G, Centini G, Nascetti D, Marra E, Moncini I, Bruni L, et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced istmocele in restoring fertility: prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(2):234-7.
- Perez-Medina T, Sancho-Sauco J, Rios M, Pereira A, Argila N, Cabezas E, et al. Hysteroscopy in pregnancy-related conditions: descriptive analysis in 273 patients. *J Minimally Invasive Gynecol.* 2014;21(3):417-25.
- Uppal T, Lanzarone V, Mongelli M. Sonographically detected caesarean section scar defects and menstrual irregularity. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(5):413-6.
- Melo-Cerda I. Cesarean scar defect. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(8):530-4.
- Erickson SS, Van Voorhis BJ. Intermenstrual bleeding secondary to cesarean scar diverticuli: report of three cases. *Obstet Gynecol.* 1999;93(5 Pt 2):802-5.
- Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(5):562-72.
- Monteagudo A, Carreno C, Timor-Tritsch IE. Saline infusion sonohysterography in nonpregnant women with previous cesarean delivery: the "niche" in the scar. *J Ultrasound Med.* 2001;20(10):1105-15.
- Raimondo G, Grifone G, Raimondo D, Seracchioli R, Scambia G, Masciullo V. Hysteroscopic treatment of symptomatic cesarean-induced istmocele: a prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(2):297-301.
- Chang Y, Tsai EM, Long CY, Lee CL, Kay N. Resectoscopic treatment combined with sonohysterographic evaluation of women with postmenstrual bleeding as a result of previous cesarean delivery scar defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(4):370 e1-4.
- Roma Dalfo A, Ubeda B, Ubeda A, Monzon M, Rotger R, Ramos R, et al. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. *AJR Am J Roentgenology.* 2004;183(5):1405-9.
- Ahmadi F, Torbati L, Akhbari F, Shahrzad G. Appearance of uterine scar due to previous cesarean section on hysterosalpingography: various shapes, locations and sizes. *Iran J Radiol.* 2013;10(2):103-10.
- Fabres C, Arriagada P, Fernandez C, Mackenna A, Zegers F, Fernandez E. Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(1):25-8.

23. Florio P, Filippeschi M, Moncini I, Marra E, Franchini M, Gubbini G. Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(3):180-6.
 24. Marotta ML, Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, Darii N, Donnez O. Laparoscopic repair of post-cesarean section uterine scar defects diagnosed in nonpregnant women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(3):386-91.
 25. Donnez O, Jadoul P, Squifflet J, Donnez J. Laparoscopic repair of wide and deep uterine scar dehiscence after cesarean section. *Fertil Steril.* 2008;89(4):974-80.
 26. Florio P, Gubbini G, Marra E, Dores D, Nascetti D, Bruni L, *et al.* A retrospective case-control study comparing hysteroscopic resection versus hormonal modulation in treating menstrual disorders due to isthmocele. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(6):434-8.
 27. Consenso de la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Federación Colombiana de Perinatología. Racionalización del uso de la cesárea en Colombia. Consenso de la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (Fecolsog) y la Federación Colombiana de Perinatología (Fecopen). Bogotá, 2014. *Rev Colombiana Obstet Ginecol.* 2014;65(2):139-51.
 28. Bij de Vaate AJ, Brölmann HA, van der Voet LF, van der Slikke JW, Veersema S, Huirne JA. Ultrasound evaluation of the cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(1):93-9.
 29. Zimmer EZ, Bardin R, Tamir A, Bronshtein M. Sonographic imaging of cervical scars after Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(6):594-8.
 30. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, Yazbek J, Lee C, Gonzalez J, *et al.* Deficient lower-segment cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):72-7.
-

Trabajos Originales

Histerectomía obstétrica en el Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, Oaxaca, México

Omar Calvo Aguilar¹, Esther Rosas Carvallar², Javier Vásquez Martínez³, Jenny Hernández Cuevas.⁴

¹Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Medicina Materno Fetal, Maestro en Ciencias Médicas.

²Residente de Tercer año en Ginecología y Obstetricia. ³Residente de Cuarto año en Ginecología y Obstetricia. ⁴Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia., Directora del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" Hospital General, "Dr. Aurelio Valdivieso", Oaxaca, México.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia, principales indicaciones y complicaciones de la histerectomía obstétrica (HO) en un hospital de segundo nivel de atención a cuatro años de implementar el programa de prevención y manejo de la hemorragia obstétrica. **Método:** Estudio de tipo descriptivo de revisión de expedientes clínicos, de tipo transversal, analítico y retrospectivo. **Resultados:** Se hallaron 51 expedientes de pacientes a quienes se realizó HO de enero de 2012 a noviembre de 2015. La prevalencia fue de 17,1/10.000 nacimientos, la incidencia por año fue de 1,7 (2012), 1,7 (2013), 1,4 (2014) y 1,9 (2015) por cada mil nacimientos respectivamente. La prevalencia de HO post-cesárea fue de 25,6/10.000 y en el post-parto de 10,6/10.000. Las variables que alcanzaron significancia entre cirugía programada y de emergencia fue pérdida sanguínea y necesidad de transfusiones sanguíneas. El procedimiento se asocia a anemia en el puerperio 7 veces más y las principales indicaciones para realizar el procedimiento fueron alteración de la adherencia placentaria e hipotonía. **Conclusiones:** El diagnóstico prenatal de anomalías en la adherencia placentaria, la mejor utilización de hemoderivados y la técnica quirúrgica ha eliminado la mortalidad materna por hemorragia obstétrica masiva en los últimos cuatro años en el Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso.

PALABRAS CLAVE: *Histerectomía obstétrica, hemorragia obstétrica, adherencia placentaria anormal, atonía uterina, cesárea*

SUMMARY

Objective: To determine the incidence, main indications and complications of obstetric hysterectomy in a secondary hospital care to four years to implement the program of prevention and management of obstetric hemorrhage. **Methods:** Descriptive study of review of clinical records, transversal, analytical and retrospective. **Results:** 51 cases of patients who obstetric hysterectomy (OH) was held between January 2012 to November 2015. The prevalence was 17.1/10,000. The incidence per year was 1.7 (2012), 1.7 (2013), 1.4 (2014) and 1.9 (2015) per 1000 births, respectively. The prevalence of post-cesarean OH was 25.6/10,000 while postpartum OH was 10.6/10,000. The variables that reached significance between scheduled and emergency surgery was blood loss and need for blood transfusions. The procedure is associated with anemia in the postpartum period 7 times and the main indications for the procedure were alteration abnormal placental adhesion and uterine atony. **Conclusions:** The prenatal diagnosis of abnormal placental adhesion,

better use of blood products and surgical technique has eliminated maternal mortality by massive obstetric hemorrhage in the last four years in the General Hospital Dr. Aurelio Valdivieso.

KEY WORDS: *Obstetric hysterectomy, obstetric hemorrhage, abnormal placental adhesion, uterine atony, cesarean*

INTRODUCCIÓN

La histerectomía obstétrica (HO) es una intervención quirúrgica que en la actualidad se encuentra reservada sólo para aquellas situaciones en las que el manejo conservador para preservar el útero y la función reproductiva han fallado, considerándose el procedimiento como una intervención indicada en los casos de emergencia obstétrica para preservar la vida (1).

El procedimiento no es de primera elección debido a las altas tasas de morbilidad quirúrgica que presenta por eventos adversos previsible, reportándose altas tasas de morbilidad desde el inicio de su práctica en el siglo pasado, secundario a procesos infecciosos por falta de antibióticos y técnicas de asepsia (2). El procedimiento se realiza de forma segura hasta la segunda mitad del siglo anterior, llegando a tener una prevalencia entre 0,24 hasta 1,4/1000 nacidos vivos (2). La evolución que ha presentado la histerectomía obstétrica desde hace cinco décadas al día de hoy es variable, con alta prevalencia en sus inicios (0,85/1000), hasta en esta última etapa un incremento de manera gradual a raíz de los casos de acretismo placentario (0,40/1000) (2).

Dentro de las principales indicaciones para realizar la HO se encuentra la hemorragia obstétrica por atonía uterina, las laceraciones del útero y los procesos infecciosos, pero sin duda es la hemorragia por atonía la principal indicación (3). El procedimiento tiene alta morbilidad cuando la hemorragia es secundaria a adherencia anómala de la placenta, a placenta previa o desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, principalmente por choque hipovolémico o séptico, coagulación intravascular diseminada y lesiones de vías urinarias. Las complicaciones de menor gravedad que aumentan la estancia hospitalaria y generan carga económica para el sistema son: complicaciones febriles, hematomas y/o hemorragia de cúpula vaginal, hematuria, íleo intestinal, neumonía, pulmón de choque, hematomas, abscesos pélvicos y de pared abdominal, insuficiencia renal, infección urinaria y disturbios psicológicos (4).

En el Hospital General de segundo nivel de los Servicios de Salud de Oaxaca en la capital estatal, hasta el año 2011 se habían presentado entre

tres y cuatro muertes maternas por hemorragia obstétrica masiva anuales, situación por la que se hizo necesario establecer el programa del manual código rojo OMS/OPS (5), adaptado a esta unidad hospitalaria, estableciéndose el manejo quirúrgico programado para evitar pérdida de sangre, complicaciones anestésicas, menor ingreso a las áreas de cuidados intensivos y disminución en el consumo de hemoderivados, ventajas que se han observado cuando el procedimiento se realiza de forma programada sea cesárea-histerectomía o histerectomía en bloque (6,7). Oaxaca es uno de los dos estados que de acuerdo con el informe ejecutivo de gobierno del año 2015 disminuyó en 75% la mortalidad materna, así como también la brecha con respecto a la esperada de acuerdo con el 5° Objetivo de Desarrollo del Milenio, saliendo de los primeros lugares en los últimos cuatro años (8).

La histerectomía post cesárea es el procedimiento más realizado durante la etapa puerperal, considerándola un indicador de calidad de la atención obstétrica, porque se asocia de manera substancial con la morbilidad obstétrica extrema.

El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia, principales indicaciones y complicaciones de la HO en un hospital de segundo nivel de atención, luego de la implementación del programa de prevención y manejo de la Hemorragia Obstétrica Masiva en el año 2011.

PACIENTES Y MÉTODO

A partir del año 2011 se estableció el protocolo de manejo para emergencias obstétricas, mediante el cual se capacitó al personal en el manejo de la hemorragia obstétrica masiva, en dicho programa se utilizó la propuesta del manual de la OMS "código rojo" (5), además de establecer nuevos protocolos en el manejo quirúrgico de la histerectomía obstétrica mediante diagnóstico prenatal de alteraciones en la adherencia placentaria por ultrasonido. Durante la implementación del programa se mantuvo disponible personal capacitado en manejo quirúrgico de la hemorragia obstétrica, fármacos uterotónicos, hemoderivados y disponibilidad de quirófano las 24 horas.

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, del 1 de enero

del 2012 al 30 Noviembre del 2015, en el que se revisaron los expedientes pacientes a quienes se les practicó histerectomía por causa obstétrica, de cualquier edad y en cualquier momento de la gestación. Se estimó la tasa de incidencia de histerectomía obstétrica la cual fue catalogada en función de emergencia o programada, para el primer rubro se contempló: histerectomía poscesárea (no programada), histerectomía posparto, histerectomía poscuretaje o poslegrado; en el segundo rubro se incluyó a la cesárea-histerectomía programada (C-H) e histerectomía en bloque. Se identificaron las características clínicas, sociodemográficas, indicaciones y complicaciones, las cuales se expresaron como frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central. Se realizó contraste de hipótesis de las variables cuantitativas mediante prueba de t considerándola significativa con un valor $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó el paquete SPSS 22.

RESULTADOS

Durante el periodo de búsqueda fueron hallados 51 expedientes que correspondieron a HO dentro de un total de 29.791 expedientes de procedimientos obstétricos atendidos con recién nacido vivo (NV) de enero de 2012 a noviembre de 2015, con una prevalencia de 17,1/10.000 NV en el periodo evaluado. De este grupo de HO se programaron C-H 22 casos, considerándose como procedimiento de emergencia en 29 casos. En 33 de los casos se practicó la HO luego de una cesárea y 18 casos fueron posterior a parto. La prevalencia de HO post-cesárea fue de 25,6/10.000 NV, en tanto que

en el postparto fue de 10,6/10.000 NV. Las características de los nacimientos por año y acumulados se encuentran descritos en la Tabla I.

La tendencia observada de la HO en la institución se mantiene constante, la incidencia por año fue de 1,7 (2012), 1,7 (2013), 1,4 (2014) y 1,9 (2015) por cada mil nacimientos respectivamente, con incidencia para el periodo de 17,1/10.000 NV, destacando que la incidencia luego del nacimiento por cesárea es más alta con respecto al nacimiento por parto con una razón de 1,8 veces más.

En cuanto a la descripción del grupo de pacientes que fue sometido a este procedimiento se encontró que la edad promedio fue de $31,3 \pm 4,6$ años. La edad máxima reportada fue de 41 años y la mínima de 18 años. Ocho casos ocurrieron en el grupo de 20-24 años, 15 casos en el grupo de 25-29, 18 casos en el grupo de 30-34 años, 9 casos en el grupo de 35 y más años, en adolescentes hubo solo 1 caso. Respecto al estado civil, aproximadamente el 80% de las mujeres era casada o en unión libre, sólo nueve de los casos reportaron ser solteras. El resto de las características de la población se encuentran resumidas en la Tabla II.

La indicación principal para realizar la HO fue el diagnóstico de anomalías de la adherencia placentaria en cualquiera de sus variedades (acreta, increta, percreta), seguida por los trastornos del tono uterino con 17 casos, ambas entidades representaron más del 70% de los casos de HO. El diagnóstico de sepsis fue el menor en orden presentación con 1 caso. El resto de los diagnósticos se presentan en la Tabla III.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS POR AÑO DE LOS NACIMIENTOS Y PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. AURELIO VALDIVIESO" 2012-2015

Año	Nacidos vivos	Cesáreas	Parto	Índice de cesáreas (%)	HO (n)	HO (x1000 NV)	HO P/cesárea (n)	HO P/parto (n)
2012	6.859	3.063	3.796	44.65	12	1,74	8	4
2013	7.985	3.268	4.717	40.92	14	1,75	10	4
2014	7.668	3.241	4.427	42.26	11	1,43	6	5
2015	7.279	3.348	3.931	45.99	14	1,92	9	5
Total	29.791	12.920	16.871	43.36	51	1,71	33	18

Fuente: Archivo de Estadística Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso". HO: histerectomía obstétrica. NV: nacidos vivos. P: pos.

Tabla II
CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO
DE PACIENTES INTERVENIDAS
POR HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA

	Media	± DE
Edad (años)	31,3	4,62
Gestaciones (n)	3,43	1,28
Partos previos (n)	0,82	1,21
Cesáreas previas (n)	1,35	0,91
Amenorrea (semanas)	36,19	2,60

Fuente: Archivo de Estadística Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso".

Tabla III
PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DE LOS CASOS
DE HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA

Diagnóstico	n	%
Sepsis	1	1,96
Hipo/atonía uterina	17	33,33
Cesárea iterativa	3	5,88
Anomalía adherencia placentaria	20	39,21
Placenta previa	6	11,76
Rotura uterina	2	3,92
Desgarro	2	3,92
Total	51	100%

Fuente: Archivo de Estadística Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso".

Tabla IV
VARIABLES CUANTITATIVAS EVALUADAS
EN PACIENTES CON
HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA

VARIABLES	Media	± DE
Pérdida sanguínea (ml)	1.993,47	1.123,65
Hemoglobina previa a cirugía (g/dl)	11,78	1,96
Hemoglobina control (g/dl)*	9,37	1,73
Tiempo quirúrgico (min)	114,06	31,26
Días de estancia	6,75	5,75
Días en UCI	0,86	1,51
Concentrado eritrocitario (# paquetes)	2,96	2,4

Fuente: Archivo de Estadística Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso". UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
* 12-24 horas poscirugía.

Antes de iniciar el procedimiento quirúrgico se observó que 6 pacientes cursaron con anemia, 2 de las cuales presentaron cuadro severo. Luego de realizarse el procedimiento quirúrgico se observó que 26 pacientes presentaron anemia de las cuales 6 fueron casos severos. La ocurrencia observada para presentar anemia por el evento quirúrgico es 7,8 veces más (IC 95% 2,83-21,49), en tanto que para anemia severa es de 2,09 veces más (IC 95% 0,36-11,93). La hemoglobina cuantificada promedio antes del procedimiento quirúrgico fue de $11,78 \pm 1,96$ g. La hemoglobina media cuantificada luego del procedimiento quirúrgico fue $9,37 \pm 1,73$ g. El cuadro de hemorragia obstétrica masiva considerada con pérdida mayor a 1.200 ml durante el procedimiento quirúrgico fue de 33 casos, de estas requirieron transfusión sanguínea 29 casos con una media de paquetes transfundidos de $3,28 \pm 3,3$ concentrados eritrocitarios; la pérdida media reportada de sangre fue de $1.943,17 \pm 1.123,65$ ml (Tabla IV).

El procedimiento quirúrgico se realizó en aproximadamente $114,06 \pm 31,26$ min. El tiempo quirúrgico mínimo reportado para el procedimiento fue de 60 min y el máximo fue de 200 min. Pasado el procedimiento quirúrgico, sólo 17 pacientes fueron ingresadas al área de terapia intensiva, y los días de estancia promedio postquirúrgica fueron de $0,86 \pm 1,2$ días, en tanto que los días promedio de hospitalización fue de $5,75 \pm 6,75$ días. La paciente con mayor permanencia en hospitalización fue de 18 días y 6 pacientes que tuvieron la menor estancia con 2 días.

Las complicaciones observadas durante hospitalización se presentaron en 9 casos distribuidos de la siguiente manera: 3 casos presentaron pre-eclampsia, 4 complicaciones infecciosas, 1 hematoma en la herida quirúrgica y 1 con paro cardiopulmonar que revirtió con maniobras durante el transoperatorio.

Finalmente de acuerdo con la clasificación del procedimiento si este fue realizado de manera programada por contar con diagnóstico prenatal, o bien si fue realizado como una emergencia, se llevó a cabo una comparación por contraste de hipótesis para determinar si la pérdida sanguínea del procedimiento programado, era significativamente menor, además se compararon otras variables como edad de las pacientes, pérdida sanguínea calculada (hemorragia), cuantificación de hemoglobina previa al procedimiento y control a las 12-24 horas, y los días de estancia hasta su egreso hospitalario. Los resultados del contraste de hipótesis solo mostraron diferencias significativas entre mayor pérdida sanguínea y mayor necesidad de transfusiones en la HO de urgencia (Tabla V).

Tabla V
CONTRASTE DE HIPÓTESIS DE PROCEDIMIENTOS DE URGENCIA VS PROGRAMADA

Variable	HO urgencia n=29		HO programada n=22		Valor p	IC 95%
	Media	± DE	Media	± DE		
Edad (años)	31,95	5,65	30,96	5,48	0,82	-1,92/3,31
Amenorrea (sem)	36,29	2,34	36,08	2,89	0,21	-1,27/1,68
Gestaciones (n)	3,42	1,41	3,44	1,15	0,23	-0,74/0,71
Partos (n)	0,85	1,31	0,76	1,26	0,83	-1,87/1,54
Cesáreas (n)	1,38	0,98	1,32	0,45	0,46	0,45/0,48
Hemorragia (ml)	2.546,35	1.265,60	1.418,48	559,15	0,005	577/1.578
Hb previa (g/dl)	12,23	2,07	11,21	1,71	0,11	-0,27/2,3
Hb control* (g/dl)	9,54	1,79	9,15	1,67	0,49	-0,76/1,55
Tiempo Qx (min)	128,08	29,82	99,48	25,98	0,74	12,82/44,86
Días hospitalización	5,62	4,81	7,92	6,83	0,10	5,50/0,90
Días UCI	0,81	1,65	0,60	1,32	0,37	-0,33/1,36
Transfusiones (# bolsas)	3,73	2,80	2,16	1,77	0,01	0,24/2,89

Fuente: Archivo de Estadística Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso". Hb: hemoglobina. *Hemoglobina de control 12-14 horas. Tiempo Qx: tiempo quirúrgico reportado. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

La necesidad de transfusiones sanguíneas se observó como una prioridad en la histerectomía obstétrica, el principal producto de transfusión fue el concentrado eritrocitario, sin embargo se observó la necesidad de transfundir otros productos, en específico 2 transfusiones de crioprecipitados, 3 de plaquetas y en 37 casos se requirió de plasma. Se presentaron 33 casos de hemorragia obstétrica masiva de los que 12 ocurrieron en el grupo de cirugía programada y 21 en el grupo de las urgencias.

DISCUSIÓN

La prevalencia reportada de HO en esta institución, así como las tasas de incidencia anual se encuentra ligeramente elevadas con respecto a países de Latinoamérica como el caso de Venezuela o Chile (1), donde se reportan incidencias de 0,07%, hasta tres veces menor con respecto a las obtenidas en la presente revisión. Esto probablemente sea debido a que se trata de un hospital de concentración, el único resolutor dentro del Estado lo que genera sesgo de referencia, por ser el único que cuenta con banco de sangre las 24 horas. Cabe reconocer que existe una muy alta tasa de cesáreas, rebasando el indicador del país que es de 40,9%, que trae como consecuencia

muchos casos de alteración en la adherencia placentaria, esta tuvo una prevalencia de 6,7/10.000 nacimientos, acercándose a la tendencia secular que presenta esta anomalía contemplando para el año 2020 de aproximadamente 1 caso por cada 1000 nacimientos (9). Con respecto a otras revisiones acerca de las alteraciones de la adherencia placentaria como principal patología que genera la realización de HO, los reportes de México muestran una incidencia menor (8), debido a que la obtención proviene del total de consultas como divisor y no del total de procedimientos obstétricos, lo que puede generar una incidencia menor o mayor según se considere las consultas de primera vez o subsecuentes de obstetricia, por lo que se debe utilizar un mejor denominador como es el total de nacimientos.

Por lo que respecta al procedimiento de urgencia al compararlo con el programado, se puede observar en los resultados que la mayor dificultad técnica se presenta por la falta de programación y disponibilidad de medios para realizar el procedimiento en las mejores condiciones. Desde la óptica de que la mayoría de los casos son por alteraciones de la adherencia placentaria, a la que se asocian cambios vasculares importantes, es previsible que pueden presentar hemorragia mayor a la esperada,

y requerir de transfusiones además de equipo especial en muchas ocasiones. Dentro de los procedimientos solo existió un caso de HO programada sin alteración en la adherencia placentaria que fue por sepsis. La frecuencia de presentación de hemorragia obstétrica masiva, mostró una mayor proporción de casos en el grupo de cirugía de urgencia con una razón de 1,75 veces, de manera que el realizar el procedimiento sin los medios necesarios expone a la paciente a riesgo innecesario.

Se observó además que la morbilidad por anemia es grave tanto por la cantidad de pacientes que terminan anémicas luego del procedimiento como por el alto consumo de hemoderivados que se tiene, pero una vez resuelto el problema hemorrágico la recuperación de la paciente es rápida y con poca morbilidad asociada a infecciones u otro tipo de complicaciones, ya que el egreso se dio a los seis días promedio, en comparación con los resultados obtenidos en el estudio de Nava y cols (10) en el que se tiene estancia de once días con ingreso a la unidad de cuidados intensivos, sin embargo se asemeja en la proporción de pacientes que requirieron de la Unidad de Cuidados Intensivos, en el estudio citado fue de 42% de las pacientes, mientras que en nuestro caso el 47% de ellas requirió de esta unidad.

Una situación que no se debe pasar por alto es que más de la mitad (29 casos) de las indicaciones de HO fue resultado de la "obstetricia moderna" donde la alta tasa de cesáreas genera un incremento en los casos de alteraciones de la adherencia placentaria (acretismo), inserción anormal (placenta previa) o la necesidad de realizar una nueva intervención quirúrgica (cesárea iterativa), siendo estas indicaciones el 57% de las causas para realizar esta intervención. El estudio ecográfico realizado para diagnóstico en los casos de alteración de la adherencia placentaria basado en la escala de grises con los datos de lagos placentarios, pérdida de la zona de interfase útero-placentaria, adelgazamiento de miometrio y la presencia de protrusiones y engrosamientos a nivel vesical mostró una sensibilidad de 83% y valor predictivo positivo de 91%, mientras que la especificidad y valor predictivo negativo fueron de 100%, lo que indica que el estudio nos provee de gran información en cuanto a localización e inserción anómala de la placenta permitiendo que el procedimiento se realice en mejores condiciones mejorando sustancialmente los resultados.

Finalmente del comparativo realizado entre los grupos considerados en cuanto a cirugía de urgencia y cirugía programada, no se observaron diferencias importantes, salvo en el caso del menor tiempo quirúrgico para la cirugía programada que no alcanzó diferencias significativas, pero que permite con diagnóstico prenatal realizar un procedimiento más limpio y con menor riesgo de exposición de

la paciente, con un menor sangrado que disminuye la necesidad de transfusiones sanguíneas y a su vez menor necesidad de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos por encontrarse las pacientes en mejores condiciones hemodinámicas, si bien la comparación de esta variable no fue estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

La incidencia de HO en el Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" SSO, es más alta con respecto a algunos países de Latinoamérica, teniendo como principal factor de riesgo el antecedente de cesárea, condición cada vez mayor en la práctica médica que ocasiona alteraciones en la placenta (placenta previa y alteración de la adherencia). El procedimiento quirúrgico es una condición de riesgo para anemia en el puerperio. El diagnóstico prenatal de adherencia anómala de la placenta por ultrasonografía mejora las condiciones del procedimiento quirúrgico al realizarlo de manera programada. Las mejores condiciones para la paciente ha generado que la mortalidad materna por hemorragia obstétrica masiva sea nula en los últimos tres años desde que se mejoró la técnica quirúrgica e implementó el programa código rojo para manejo de la emergencia obstétrica.

REFERENCIAS

1. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, García S, Jaimés T, Briceño-Sanabria JC, Briceño-Sanabria C. Histerectomía obstétrica: análisis de 15 años. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2009;69(2):89-96.
2. Flood KM, Said S, Geary M, Robson M, Fitzpatrick C, Malone FD. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(6):632.e1-6.
3. Wright JD, Pri-Paz S, Herzog TJ, Shah M, Bonanno C, Lewin SN, Simpson LL, Gaddipati S, Sun X, D'Alton ME, Devine P. Predictors of massive blood loss in women with placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(1):38.e1-6.
4. Reveles VJA, Villegas RG, Hernández HS, Grover PF, Hernández VCC, Patiño SA. Histerectomía obstétrica, incidencia, indicaciones y complicaciones. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(3):156-60.
5. Vélez-Álvarez GA, Agudelo-Jaramillo B, Gómez-Dávila JG, Zuleta-Tobón JJ. Código rojo: guía para el manejo de la hemorragia obstétrica. *Rev Colomb Obstet* 2009;60(1):34-48.
6. Briery CM, Rose CH, Hudson WT, Lutgendorf MA, Magann EF, Chauhan SP, Morrison JC. Planned vs emergent cesarean hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):154.e1-5.
7. Aguirre-Gas H. El error médico. *Eventos adversos. Revista CONAMED* 2005;11(4):36-41.
8. Objetivos de Desarrollo del Milenio 2015. México. Resumen Ejecutivo. Disponible en: <http://200.23.8.225/odm/Doctos/ResInfMex2015.pdf>.

-
9. INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Evidencia para la política pública en salud 2013. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/Cesareas.pdf>.
 10. Nava Flores J1, Paez Angulo JA, Veloz Martínez G, Sánchez Valle V, Hernández-Valencia M. [Indications and risk factors for emergency obstetric hysterectomy]. [Article in Spanish]. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:289-94.
-

Trabajos Originales

Impacto de los trastornos hipertensivos, la diabetes y la obesidad materna sobre el peso, la edad gestacional al nacer y la mortalidad neonatal

Diana Isabel Claros Benítez¹, Luis Alfonso Mendoza Tascón.^{1,2}

¹Facultad Ciencias de la Salud, Programa de Medicina, Unidad Central del Valle. Tuluá, Colombia. ²Fundación Hospital San José de Buga. Buga, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: Los trastornos hipertensivos, la diabetes y la obesidad en el embarazo, afectan el peso, la edad gestacional al nacer y la mortalidad neonatal. **Objetivo:** Evaluar el impacto sobre la mortalidad neonatal, peso al nacer y edad gestacional, de los trastornos hipertensivos (preeclampsia e hipertensión arterial crónica), diabetes (gestacional y no gestacional) y obesidad en la gestación, en un grupo de neonatos nacidos en un hospital colombiano, entre 2005 y 2015. **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva, con gestantes con preeclampsia (n: 326), hipertensión arterial crónica (n: 104), diabetes gestacional (n: 246) y obesidad (n: 216). Los datos fueron analizados en Stata® 11.0, empleando mediana o promedio y sus medidas de dispersión, Pruebas t, ranksum, ANOVA o Kruskal Wallis, medidas de frecuencia absolutas y relativas, Pruebas de Chi2 o exacta de Fisher. Para estimar la correlación entre las variables de exposición empleamos el Coeficiente de Correlación de Pearson y para estimar las asociaciones, empleamos riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza de 95%. La significancia estadística fue definida como un valor $p < 0,05$. **Resultados:** Hallamos asociación significativa entre bajo peso al nacer y prematuridad con preeclampsia e hipertensión arterial crónica, y mayor peso al nacer con diabetes y obesidad. Hubo también asociación significativa entre mortalidad neonatal e hipertensión arterial crónica y diabetes. **Conclusiones:** Los trastornos hipertensivos y metabólicos afectan el peso y la edad gestacional al nacer, existiendo asociación significativa entre mortalidad neonatal e hipertensión arterial crónica y diabetes.

PALABRAS CLAVE. *Preeclampsia, hipertensión arterial crónica, diabetes, obesidad, mortalidad neonatal*

SUMMARY

Background: Hypertensive disorders, diabetes and obesity in pregnancy, affect weight, gestational age at birth and neonatal mortality. **Objective:** Assess the impact on neonatal mortality, birth weight and gestational age, hypertensive disorders (pre-eclampsia and chronic hypertension), diabetes (gestational and non-gestational) and obesity in pregnancy of infants born colombian hospital between, 2005 and 2015. **Methods:** Retrospective cohort study with pregnant women with preeclampsia (n: 326), chronic hypertension (n: 104), gestational diabetes (n: 246) and obesity (n: 216). The data were analyzed in Stata 11.0 using median or average and dispersion measures, t tests, ranksum, ANOVA or Kruskal Wallis, measures absolute and relative frequency, Chi2 tests or Fisher exact. To estimate the correlation between exposure variables we used the Pearson correlation coefficient and to estimate associations employ relative risk (RR) with confidence interval of 95%. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. **Results:** We found a significant association between low birth weight and prematurity with preeclampsia and chronic hypertension, and higher birth weight with diabetes and obesity. There was also significant association between neonatal

mortality and chronic diabetes and hypertension. *Conclusions:* Hypertensive and metabolic disorders affect weight and gestational age at birth, and there is significant association between neonatal mortality and chronic diabetes and hypertension.

KEY WORDS: *Preeclampsia, chronic hypertension, diabetes, obesity, neonatal mortality*

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos, la diabetes y la obesidad en el embarazo, afectan la salud de la gestante, el feto y el neonato. Los trastornos hipertensivos del embarazo complican 6-8% de todos los embarazos, siendo causa importante de mortalidad y morbilidad materna y perinatal en todo el mundo. Se prevé que esta situación empeorará, dada la creciente prevalencia de la obesidad y el síndrome metabólico en las mujeres en edad fértil (1,2). Para las mujeres con diabetes conocida, o para las mujeres que desarrollan la diabetes durante el embarazo, estos cambios pueden poner en riesgo los resultados de la gestación (3). La obesidad puede considerarse como una enfermedad y al mismo tiempo un factor de riesgo de otras enfermedades crónicas. Esta entidad afecta al embarazo a través de otras patologías asociadas, por ejemplo, con la hipertensión arterial y la diabetes (4).

El presente trabajo tuvo por objetivos, evaluar el impacto sobre el peso al nacer, la edad gestacional al nacer y la mortalidad neonatal, en hijos de madres con trastornos hipertensivos (preeclampsia e hipertensión arterial crónica), diabetes (gestacional y no gestacional) y obesidad en la gestación, en un grupo neonatos nacidos en la "Fundación Hospital San José de Buga", Buga, Colombia, entre los años 2005 y 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio analítico de cohorte retrospectiva.

Contexto y población de estudio: Trabajo realizado en la ciudad de Buga, con datos recogidos prospectivamente en la "Fundación Hospital San José de Buga", Colombia. La población estuvo constituida por gestantes y sus hijos (neonatos) nacidos en esta institución de salud, entre los años 2005 y 2015.

Criterios de inclusión: Mujeres gestantes de cualquier edad y sus neonatos con edad gestacional ≥ 24 semanas de gestación y peso al nacer ≥ 500 g, que hayan tenido su parto en la Fundación Hospital San José de Buga, Buga, Colombia entre los años 2005 y 2015. *Criterios de exclusión:* Mujeres gestantes y sus neonatos con registros incompletos.

Variables dependientes: Peso al nacer en gramos, edad gestacional al nacer en semanas

(medido mediante la fecha de última menstruación, ecografía obstétrica más temprana en la gestación, idealmente en el primer trimestre y calificación de Ballard modificado) y mortalidad neonatal. La restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) y el neonato grande para la edad gestacional (GEG) fueron clasificados según la curvas de crecimiento intrauterino de Battaglia y Lubchenco (5).

Variables independientes: Edad materna en años cumplidos. Las variables de exposición gestacional fueron preeclampsia (independiente de la gravedad) (6,7), hipertensión arterial crónica (HTAc) diagnosticada preconcepcional o durante la gestación (6,8), diabetes (gestacional y no gestacional) (9), y obesidad (diagnosticada preconcepcional o durante la gestación). El grupo no expuesto estuvo constituido por mujeres y sus neonatos que durante la gestación NO hayan estado expuestas a preeclampsia, HTAc, diabetes gestacional y no gestacional y obesidad (9,10).

Fuente de los datos: Base de datos que se lleva en la Fundación Hospital San José de Buga, desde 2005 a 2015 y cuyos objetivos son investigativos.

Método de selección de los participantes: Se incluyeron todos los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

Limitaciones y sesgos: Los principales sesgos tenidos en cuenta fueron los de información, controlándose mediante la exclusión de aquellas participantes que no tuvieran la información completa requerida en la investigación y que esta fuera relevante.

Tamaño de la muestra y muestreo: El tamaño de la muestra estuvo constituido por todos los casos de exposición, entre los cuales hubo gestantes con preeclampsia (n: 326), HTAc (n: 104), diabetes gestacional (92%) y no gestacional (8%) (n: 246) y obesidad (n: 216). Por cada caso de exposición, se escogieron 4 gestantes y sus neonatos no expuestos a preeclampsia, HTAc, diabetes gestacional/no gestacional y obesidad, pareados por la edad gestacional. Las mujeres expuestas fueron incluidas todas si cumplían con los criterios y las no expuestas si cumplían los criterios, mediante muestreo aleatorio simple. Este tamaño de muestra, permitió determinar con el paquete estadístico Epidat® 3,1, asociaciones estadísticas de riesgo relativos (RR) y Odds Ratio (OR) para cada entidad así: preeclampsia, RR 1,211 y OR 1,421; hipertensión arterial crónica, RR

1,429 y OR 1,857; diabetes gestacional y no gestacional, RR 1,250 y OR 1,5 y obesidad, RR 1,269 y OR 1,538, con un nivel de confianza de 95% y poder estadístico de 80%.

Análisis estadístico: Los datos fueron analizados en Stata® 11.0. Para la descripción de las variables categóricas se emplearon frecuencias absolutas y relativas, comparadas mediante la Prueba de Chi2 o exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se describieron mediante promedios y su desviación estándar (DE), o medianas y su rango intercuartil (RI), comparadas mediante Prueba t, ranksum, ANOVA o Kruskal Wallis, de acuerdo a su distribución. Para estimar la correlación entre las variables de exposición empleamos el Coeficiente de Correlación de Pearson y para estimar las asociaciones empleamos riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza de 95% (IC95%). La significancia estadística fue definida como un valor $p < 0,05$.

Consideraciones éticas: El desarrollo de este estudio se realiza teniendo en cuenta las consideraciones éticas de la Resolución No.008430 del Ministerio de Salud de Colombia, y fue aprobado por los Comité de Ética de la Fundación Hospital San José de Buga y de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Unidad Central del Valle del Cauca, Tuluá, Colombia. La investigación carece de conflicto de intereses desde el punto de vista de patrocinios o remuneración alguna.

RESULTADOS

Un total de 3310 madres y sus hijos fueron incluidos en el estudio. Hubo 326 exposiciones a preeclampsia/eclampsia, 104 a HTAc, 246 gestantes con historia de diabetes gestacional (92%) y no gestacional (8%) y 216 a obesidad (Tablas I y II). Aunque la preeclampsia/eclampsia no tuvo un grupo de edad donde fuera significativamente más predominante, la HTAc, la diabetes gestacional/no gestacional y la obesidad, se presentaron con una frecuencia significativamente más elevada entre las madres de ≥ 36 años de edad (Tabla III).

Tabla I
VARIABLES DEMOGRÁFICAS MATERNAS Y NEONATALES

Variables	Medida
<i>Maternas:</i>	
Edad (años)	n: 3310 24 (RI: 10-30)
Número de embarazo	2 (RI: 1-3)
Educación materna	11 (RI: 8-11)
Preeclampsia/eclampsia	326 (10,96%)
Hipertensión arterial crónica	104 (3,78%)
Diabetes gestacional/no gestacional	246 (8,50%)
Obesidad	216 (7,54%)
<i>Neonatales:</i>	
Edad (días)	0 (RI: 0-0)
Edad gestacional (semanas)	38 (35-39)
Hombres	1252 (56,29%)
Peso al nacer (g)	2890 (RI: 2235- 3350)
Parto vaginal	1248 (56,12%)

Tabla II
GRUPOS DE EDAD MATERNA Y EDAD GESTACIONAL NEONATAL

Grupo de edad	n (%)
<i>Maternas:</i>	
≤ 19 años	848 (25,64)
20-35 años	2130 (64,35)
≥ 36 años	332 (10,03)
<i>Neonatales:</i>	
≤ 27 semanas	80 (2,42)
28-31 semanas	230 (7,00)
32-36 semanas	1170 (35,35)
≥ 37 semanas	1830 (55,29)

Tabla III
PREVALENCIA DE EXPOSICIONES SEGÚN GRUPOS DE EDAD MATERNA

Patologías maternas	Grupos de edad			Valor p
	≤ 19 años n (%)	20-35 años n (%)	≥ 36 años n (%)	
Preeclampsia/eclampsia	70 (8,25)	223 (10,47)	31 (9,34)	0,0519
Hipertensión arterial crónica	2 (0,24)	70 (3,29)	32 (9,64)	0,0001
Diabetes gestacional/gestacional	26 (3,07)	170 (7,98)	50 (15,06)	0,0001
Obesidad	36 (4,24)	158 (7,42)	22 (6,63)	0,0019

Hubo una correlación estadísticamente significativa entre obesidad y preeclampsia/eclampsia ($p < 0,0142$), obesidad e HTAc ($p < 0,0001$), obesidad y diabetes gestacional/no gestacional ($p < 0,0001$), diabetes gestacional/no gestacional y preeclampsia ($p < 0,0001$) y diabetes gestacional/no gestacional e HTAc ($p < 0,0001$), no identificándose esta correlación entre HTAc y preeclampsia/eclampsia ($p = 0,0592$).

La obesidad cursó asociada a preeclampsia/eclampsia en 42 casos (1,27%), a HTAc en 28 casos (0,85%) y diabetes gestacional/no gestacional en 68 casos (2,05%). La HTAc se asoció a preeclampsia/eclampsia en 22 casos (0,66%) y a diabetes gestacional/no gestacional en 32 casos (0,97%). La diabetes gestacional/no gestacional se asoció a preeclampsia/eclampsia en 66 casos (1,99%).

Los hijos de madres con preeclampsia/eclampsia, tuvieron al nacer 270 g menos que los no expuestos ($p < 0,0001$), afectando significativamente a neonatos ≥ 28 semanas. Estos neonatos también al nacer fueron una semana menores que los no expuestos ($p < 0,0001$). A pesar que entre los neonatos hijos de madres con preeclampsia/eclampsia hubo mayor mortalidad, esta diferencia no fue significativa (Tabla IV).

Los hijos de madres con HTAc tuvieron al nacer 390 g de menos de peso ($p = 0,0186$) y fueron al nacer una semana de gestación menores que los no expuestos ($p = 0,0011$), con una frecuencia significativamente más elevada de mortalidad neonatal ($p < 0,0001$). La HTAc ocasionó una significativa reducción del peso al nacer en los neonatos < 28 semanas de gestación, sin afectar significativamente las demás edades gestacionales (Tabla IV).

Los hijos de madres con diabetes gestacional/no gestacional tuvieron al nacer 460 g más de peso ($p < 0,0001$), principalmente los neonatos ≥ 32 y más semanas de gestación, ocasionando una significativa reducción del peso al nacer en los neonatos de 28-31 semanas y no significativa disminución del peso al nacer en los < 28 semanas de gestación. En este grupo los neonatos fueron de menor edad gestacional (una semana menos de edad gestacional; $p < 0,0001$), con una significativa mayor mortalidad ($p < 0,0430$) (Tabla IV).

Los hijos de madres obesas fueron significativamente de mayor peso al nacer (640 g de peso más de peso al nacer; $p < 0,0001$), principalmente los ≥ 32 y más semanas de gestación, ocasionando una no significativa reducción del peso al nacer en los neonatos de 28-31 semanas y en los < 28 se-

manas de gestación. Estos neonatos tuvieron una edad gestacional mayor al nacer (una semana más de edad gestacional; $p < 0,0001$), sin afectar significativamente la mortalidad neonatal (Tabla IV).

Hallamos una asociación significativa entre los trastornos hipertensivos (preeclampsia/eclampsia e hipertensión arterial crónica) con bajo peso al nacer (< 2500 g) y prematuridad (< 37 semanas de gestación), mientras la diabetes gestacional/no gestacional y la obesidad, se asociaron con un peso al nacer > 3200 g y > 3999 g. Encontramos una asociación significativa entre RCIU y preeclampsia/eclampsia (RR: 1,87; IC95%: 1,53-2,28; $p < 0,001$) e HTAc (RR: 2,50; IC95%: 1,91-3,27; $p < 0,001$), y peso grande para la edad gestacional con diabetes gestacional y no gestacional (RR: 5,70; IC95%: 4,31-7,54; $p < 0,001$) y obesidad (RR: 5,23; IC95%: 3,88-7,08; $p < 0,001$). Hallamos asociación significativa entre nacer con peso ≥ 4500 g y diabetes gestacional/no gestacional (RR: 32,29; IC95%: 10,49-99,37; $p < 0,001$) y obesidad (RR: 24,52; IC95%: 7,44-80,77; $p < 0,001$).

La mortalidad neonatal se asoció significativamente a HTAc y diabetes gestacional/no gestacional, y aunque fue más elevada en neonatos de madres con preeclampsia/eclampsia y obesidad, no se halló una asociación estadísticamente significativa (Tabla V). Igualmente, se halló una asociación significativa entre mortalidad neonatal y bajo peso al nacer (< 2500 g de peso al nacer) con RR: 2,26 (IC95%: 2,06-2,47; $p < 0,0001$) y prematuridad (< 37 semanas de gestación) con RR: 2,10 (IC95%: 1,95-2,27; $p < 0,0001$). Estas muertes ocurrieron en las primeras 24 horas en 29 neonatos (31,52%), entre el 2-7 días 42 neonatos (45,65%) y entre el 8-28 días 21 neonatos (22,82%).

DISCUSIÓN

Este trabajo evaluó el impacto sobre el peso, edad gestacional al nacer y mortalidad neonatal, de la preeclampsia/eclampsia, HTAc, diabetes gestacional/no gestacional y obesidad.

En este grupo de gestantes, el principal evento fue la preeclampsia/eclampsia, seguido por diabetes, obesidad e HTAc. La hipertensión inducida por el embarazo afecta a 10% de éstas y la preeclampsia complica a 2-8% de embarazos (11). La eclampsia ocurre en 1/2000 gestaciones en países de altos ingresos (12) y 1/100-1/1700 en países de pobre desarrollo (13,14). Se estima que alrededor de 5/1000 gestantes en la Gran Bretaña padecen preeclampsia grave (12,15).

Tabla IV
PESO AL NACER, EDAD GESTACIONAL AL NACER Y MORTALIDAD NEONATAL, EN MADRES CON HISTORIA DE PREECLAMPSIA/ECLAMPSIA, HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA, DIABETES GESTACIONAL/NO GESTACIONAL Y OBESIDAD

VARIABLES RESULTADO	No expuestas n: 2648	Preeclampsia/eclampsia n: 326	Valor p
Peso al nacer (g)	2740 (RI: 2135-3220)	2460 (RI: 1800-3070)	<0,0001
EG <28 semanas	1050 (RI: 920-1130)	1040 (RI: 1020-1040)	0,7756
EG 28-31 semanas	1440 (RI: 1223-1655)	1260 (RI: 1060-1460)	0,0071
EG 32-36 semanas	2205 (RI: 1960-2530)	2003 (RI: 1790-2660)	0,0027
EG ≥37 semanas	3190 (RI: 2815-3460)	3050 (RI: 2690-3470)	0,0394
EG (semanas)	37 (RI: 34-39)	36 (RI: 34-38)	<0,0001
Muerte	70 (2,89%)	6 (1,84%)	0,3860

VARIABLES RESULTADO	No expuestas n: 2648	Hipertensa arterial crónica n:104	Valor p
Peso al nacer (g)	2740 (RI: 2135-3220)	2350 (RI: 2003-2940)	0,0186
EG <28 semanas	1050 (RI: 920-1130)	720 (RI: 720-720)	0,0201
EG 28-31 semanas	1440 (RI: 1223-1655)	1313 (RI: 1065-1610)	0,1787
EG 32-36 semanas	2205 (RI: 1960-2530)	2220 (RI: 2040-2650)	0,5148
EG ≥37 semanas	3190 (RI: 2815-3460)	2905 (RI: 2550-3520)	0,1843
EG (semanal)	37 (RI: 34-39)	36 (RI:34-38)	0,0011
Muerte	30 (1,24%)	14 (13,46%)	<0,0001

VARIABLES RESULTADO	No expuestas n: 2648	Diabetes gestacional/ no gestacional n: 246	Valor p
Peso al nacer (G)	2740 (RI: 2135-3220)	3200 (RI: 2610- 3750)	<0,0001
EG <28 semanas	1050 (RI: 920-1130)	960 (RI: 960-960)	0,1178
EG 28-31 semanas	1440 (RI: 1223-1655)	1065 (RI: 1063-2243)	0,0158
EG 32-36 semanas	2205 (RI: 1960-2530)	2650 (RI: 2100-2940)	<0,0001
EG ≥37 semanas	3190 (RI: 2815-3460)	3540 (RI: 3170-3820)	<0,0001
EG (semanal)	38 (RI: 35-39)	37 (RI: 35-39)	<0,0001
Muerte	70 (2,89%)	12 (4,88%)	0,0430

VARIABLES RESULTADO	No expuestas n: 2648	Obesidad n:216	Valor p
Peso al nacer (G)	2740 (RI: 2135-3220)	3380 (RI: 2680-3700)	<0,0001
EG <28 semanas	1050 (RI: 920-1130)	960 (RI: 960-960)	0,1172
EG 28-31 semanas	1440 (RI: 1223-1655)	1108 (RI: 1065-3325)	0,2310
EG 32-36 semanas	2205 (RI: 1960-2530)	2480 (RI: 2060-3440)	0,0048
EG ≥37 semanas	3190 (RI: 2815-3460)	3575 (RI: 3260-3820)	<0,0001
EG (semanal)	37 (RI: 34-39)	38 (RI: 35.5- 39)	<0,0001
Muerte	70 (2,89%)	10 (4,63%)	0,0890

No expuestas: Madres que no estuvieron expuestas en esta gestación a preeclampsia/eclampsia, hipertensión arterial crónica, diabetes gestacional/no gestacional y obesidad.

Tabla V
ASOCIACIÓN ENTRE PREECLAMPSIA/ECLAMPSIA, HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA, DIABETES GESTACIONAL Y NO GESTACIONAL, OBESIDAD Y PESO AL NACER, EDAD GESTACIONAL AL NACER Y MORTALIDAD NEONATAL

VARIABLES RESULTADO	No expuestas n: 2648	Preeclampsia / eclampsia n: 326	RR (IC 95%)	Valor p
Peso al nacer <2500 g	1064 (40,00%)	168 (51,53%)	1,50 (1,22-1,84)	0,0001
Edad gestacional < 37 s	1184 (48,97%)	188 (13,7%)	1,59 (1,29-1,96)	<0,0001
Muerte	70 (2,89%)	6 (7,89%)	0,71 (0,33-1,55)	0,3860
VARIABLES RESULTADO	No expuestas n: 2648	Hipertensa arterial crónica n:104	RR (IC 95%)	Valor p
Peso al nacer <2500 g	1064 (40,00%)	58 (5,16%)	1,83 (1,25-2,67)	0,0015
Edad gestacional < 37 s	1184 (48,97%)	64 (5,12%)	1,93 (1,31-2,84)	0,0007
Muerte	70 (2,89%)	14 (16,66%)	4,94 (2,94-8,31)	<0,0001
VARIABLES RESULTADO	No expuestas n: 2648	Diabetes gestacional/ no gestacional n: 246	RR (IC 95%)	Valor p
Peso al nacer >3200 g	690 (28,54%)	122 (15,02%)	2,52 (1,99-3,20)	<0,0001
Peso al nacer >3999 g	52 (2,15%)	20 (27,8%)	3,47 (2,34-5,14)	<0,0001
Edad gestacional al nacer <37 s	1184 (48,97%)	106 (8,21%)	0,94 (0,34-1,20)	0,6241
Muerte	70 (2,89%)	12 (14,63%)	1,76 (1,03-3,01)	0,0433
VARIABLES RESULTADO	No expuestas n: 2648	Obesidad n:216	RR (IC 95%)	Valor p
Peso al nacer >3200 g	690 (28,54%)	132 (16,06%)	3,90 (3,01-5,07)	<0,0001
Peso al nacer >3999 g	52 (2,15%)	26 (33,33%)	4,89 (3,47-6,88)	<0,0001
Edad gestacional al nacer <37 s	1184 (48,97%)	68 (5,43%)	0,59(0,45-0,78)	0,0002
Muerte	70 (2,89%)	10 (12,5%)	1,68 (0,93-3,06)	0,0885

No expuestas: Madres que no estuvieron expuestas en esta gestación a preeclampsia/eclampsia, hipertensión arterial crónica, diabetes gestacional/no gestacional y obesidad.

La diabetes pregestacional/gestacional y la obesidad, son entidades relativamente frecuentes en la gestación. Un 5% de estas mujeres que tienen partos, presentan diabetes preexistente o diabetes gestacional. Se estima entre estas, que 87,5% tienen diabetes gestacional, 7,5% diabetes tipo 1 y 5% tipo 2. (16). Para el año 2015, la Organización Mundial de la Salud estimó una mayor epidemia de sobrepeso (2,3 billones de adultos ≥ 15 años) y obesidad (± 700 millones de adultos), más pronunciado en personas jóvenes, incluyendo mujeres en edad reproductiva, la cual ocurre tanto antes, como durante la gestación, con ganancia de peso excesiva (17). Para países de América Latina como México, la prevalencia de obesidad alcanzó

10-20% en infantes, 30-40% en adolescentes y 60-70% en adultos (18,19). En países desarrollados como Estados Unidos de América (EUA), más de 30% de mujeres son obesas, más de 50% de gestantes tienen sobrepeso y 8% de mujeres en edad reproductiva tienen obesidad mórbida. La prevalencia de obesidad en el embarazo tiene rangos de 11-22% (20). En este país, la prevalencia de obesidad en mujeres de 20-39 años pasó de 28,4% en 1999 a 34% en 2008, mientras que para Polonia fue 25,6%, Francia 27,2% y Eslovenia 27,8%. La mayoría de los países europeos tienen prevalencias de obesidad que oscilan entre 30-37%, mientras Escocia tiene una prevalencia elevada de 48,4% (21).

Los trastornos hipertensivos del embarazo son entidades comunes, complicando 6-8 % de todos los embarazos (22,23). La prevalencia de HTAc en los EUA está estimada en 3% (8). En Inglaterra se estima que la HTAc complica a 12-15% de todos los embarazos (6).

Este trabajo identificó una correlación significativa entre las diferentes patologías evaluadas, excepto entre HTAc y preeclampsia/eclampsia. La HTAc, la diabetes y la obesidad afectaron principalmente a gestantes ≥ 36 años. La prevalencia de HTAc en EUA ha aumentado, asociándose a otros trastornos como la obesidad (8). La incidencia de la diabetes gestacional también está aumentando como resultado de mayores tasas de obesidad en la población general y más embarazos en mujeres de edad avanzada (16). La obesidad se ha asociado a HTAc (aumento de riesgo 3-10 veces), preeclampsia (aumento de riesgo 2-3 veces), diabetes pregestacional (aumento de riesgo 3-10 veces) y gestacional (17). Aunque en este trabajo no hallamos correlación entre hipertensión arterial crónica y preeclampsia/eclampsia, Seely y cols (24) describen que en mujeres con HTAc, hay un aumento de la frecuencia de preeclampsia (17 a 25% vs 3 a 5% comparado con la población general).

En cuanto a la asociación entre obesidad y diabetes, la literatura informa esta asociación, encontrándose que las mujeres con obesidad tienen 3,05-4,21 veces el riesgo de desarrollar diabetes gestacional y con obesidad grave (IMC >33 a >40 kg/m²) 5,07-16,04 veces el riesgo de hacer diabetes gestacional, comparado con mujeres de peso normal. Las mujeres obesas también tienen un riesgo aumentado de presentar preeclampsia. Se ha encontrado que mujeres con IMC de 30-34,9 kg/m² y obesidad grave ≥ 35 kg/m², tienen riesgos relativos agrupados de 2,68 (IC95%: 2,40-3,00) y 3,43 (IC95%: 2,59-4,51) respectivamente. Otro trabajo halló que las mujeres obesas tienen de 3-10 veces mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia (17,21).

Identificamos que los trastornos hipertensivos que afectan el embarazo, afectan el peso al nacer, la edad gestacional al nacer y la mortalidad neonatal. Encontramos que los hijos de madres con preeclampsia/eclampsia, tuvieron al nacer un significativo menor peso y menor edad gestacional, existiendo una asociación significativa entre estas y RCIU y prematuridad, pero no hallada con mortalidad neonatal. Salinas y cols (25), encontraron que la preeclampsia se halló asociado a bajo peso al nacer y a prematuridad. Este hallazgo es similar al de Groom y cols (26) para quienes la preeclampsia fue riesgo de bajo peso para la edad gestacional en neonatos <34 semanas y entre los de 34-36 semanas principalmente. La preeclampsia se ha asociado fuertemente a bajo peso al nacer, dado que está asociada a prematuridad, pero también por las

afectaciones placentarias ocurridas, que conducen a disfunción de esta, con reducción de flujo sanguíneo placentario que ocasiona hipoxia placentaria, reducción de la nutrición fetal, con subsecuente RCIU (27-29). Los informes sobre muertes perinatales muestran que 5% de los nacidos muertos sin anomalías congénitas, ocurrieron en madres con preeclampsia (30). La hipertensión en el embarazo se asocia con 8-10% de todos los nacimientos prematuros y más del 50% de mujeres con preeclampsia grave tienen partos prematuros (30). La HTAc se asocia a RCIU complicando 10-20% de embarazos (8,31,32,33). El análisis del Danish National Birth Cohort, informa que la HTAc después de ajustar por edad, índice de masa corporal, consumo de tabaco, paridad y diabetes, aumenta el riesgo de parto prematuro en cinco veces y aumenta en un 50% el riesgo de nacer con bajo peso para la edad gestacional (34). Tal como nuestros hallazgos, la HTAc, también aumenta el riesgo de mortalidad neonatal (8).

Los hijos de madres con diabetes y obesidad, tuvieron un significativo mayor peso al nacer, que los no expuestos. No hubo asociación entre estas dos entidades y prematuridad, pero si se halló asociación significativa entre diabetes y mortalidad neonatal. Los hijos de madres con diabetes y obesidad, tuvieron un riesgo aumentado de nacer con peso superior a 3200 g y 3999 g. El feto hijo de madre con diabetes está en riesgo de padecer macrosomía o RCIU. El riesgo de macrosomía ocurre con mayor frecuencia cuando existe un mal control de la glicemia, mientras la RCIU es mayor en mujeres con complicaciones vasculares (retinopatía o nefropatía) o cuando desarrollan preeclampsia (35,36). La macrosomía fetal, se ha asociado a mortalidad intrauterina, traumas al nacer, mortalidad perinatal y postnatal (36). La obesidad también aumenta el riesgo de macrosomía fetal (OR 1,4; IC95%: 1,2-1,7) y de muerte perinatal (OR 2,79; IC95%: 1,94-4,02) de causa no conocida, quizás asociado a comorbilidades como los trastornos hipertensivos (10). Owens y cols (37) describen que la macrosomía se presentó en 15,5%, 21,4% y 27,8% de las mujeres con peso normal, sobrepeso y obesidad respectivamente ($p < 0,01$). Las distocias de hombro se presentaron en 4% (neonatos con peso al nacer >4 kg), comparado con 0,2% (neonatos con peso al nacer <4 kg) ($p < 0,01$). Para Marchi y cols (21) el riesgo de nacer con un peso grande para la edad gestacional (>4.000 g) se aumentó en un 100% (OR: 2,00; IC95%: 1,84-2,18) y de macrosomía (>4.500 g) se aumentó en un 223% (OR: 3,23; IC95%: 2,39-4,37).

La obesidad aumenta el riesgo de parto prematuro. El riesgo de nacer <32 semanas de gestación en mujeres con índice de masa corporal >40 kg/m² es alto (ORa: 2,27; IC95%: 1,76-2,94). Para gestantes con índice de masa corporal ≥ 35 kg/m², el

riesgo de prematuridad se eleva en un 33% (ORa: 1,33; IC95%: 1,12-1,57) (21). La mortalidad neonatal se halla aumentada en mujeres con índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², ≥ 35 kg/m² y ≥ 40 kg/m² (RR: 1,34; IC95%: 1,22-1,47; RR: 1,97; IC95%: 1,71-2,28 y RR: 3,54; IC95%: 2,56-4,89, respectivamente). El riesgo de abortos también se encuentra aumentado (RR: 1,31; IC95%: 1,18-1,43), mientras que el riesgo de mortinato se encuentra aumentado en un 46% (RR: 1,46; IC95%: 1,37-1,55) (21).

CONCLUSIONES

Los trastornos hipertensivos y los trastornos metabólicos (diabetes y obesidad), se encuentran directamente asociados a resultados fetales y neonatales, específicamente peso al nacer, edad gestacional al nacer y mortalidad neonatal. Encontramos que los hijos de madres con preeclampsia/eclampsia o HTAc nacen con un peso significativamente menor, afectando la primera entidad a los de >28 semanas de edad gestacional y la segunda a <28 semanas de edad gestacional. De estas dos entidades, encontramos que la HTAc se halló asociada a mortalidad neonatal. Por su parte, la diabetes y la obesidad, también están afectando el peso fetal y por ende al nacer; los hijos de madres con estas dos entidades tienen pesos mucho mayores que los no expuestos. A pesar que entre los hijos de madres obesas y con diabetes hubo mayor mortalidad, sólo se logró demostrar asociación significativa con diabetes. La situación es más grave aún, dado que dos o más de estas entidades pueden coexistir en una gestación, agravando los resultados, tanto para la gestante, como para el feto y el neonato.

Se debe identificar a las mujeres en riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional, como también a las mujeres con HTAc, diabetes preconcepcional y obesidad previa al embarazo, lo cual permitirá realizar intervenciones precoces y tratamientos oportunos, con lo cual se reduciría el riesgo de morbi-mortalidad materno-perinatal.

REFERENCIAS

- National High Blood Pressure Education Program. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1-22.
- Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med* 2009;122:890-5.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009. Acceso: 21-2-2016. Disponible en: https://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf.
- González J, Juárez JS, Rodríguez J. Obesidad y embarazo. *Revista Médica MD* 2013;4(4):269-75. Acceso: 23-2-2016. Disponible en: http://www.revista-medicamd.com/sites/default/files/revistas/art_rev_-_obesidad_y_embarazo_rev_med_md_2013_44.pdf.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71(2):159-63.
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. NICE support for commissioning for hypertension in pregnancy. 2013. Acceso: 21-02-2016. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/qs35/resources/support-for-commissioning-for-hypertension-in-pregnancy-253628461>.
- NICE Clinical Guideline: Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010. Acceso: 21-02-2016. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/qs35/resources/support-for-commissioning-for-hypertension-in-pregnancy-253628461>.
- Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009. Acceso: 21-2-2016. Disponible en: https://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf.
- Davies G, Maxwell C, McLeod L, and Maternal Fetal Medicine Committee. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(2):165-73.
- WHO International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:80-3.
- Douglas K, Redman C. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994;309:1395-400.
- Crowther CA. Eclampsia at Harare maternity hospital. An epidemiological study. *S Afr Med J* 1985;68:927-9.
- Bergstrom S, Povey G, Songane F, et al. Seasonal incidence of eclampsia and its relationship to meteorological data in Mozambique. *J Perinat Med* 1992;20:153-8.
- Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, Lyons G, Mason GC, Russell IF, Walker JJ. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG* 2005;112:875-80.
- NICE National Institute for Health and Care Excellence Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline Published: 25 February 2015 Acceso: 23-2-2016. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>.
- Saskatchewan Prevention Institute. Maternal obesity excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes. Mayo 2010. Acceso: 16-03-2016. Disponible: http://www.skprevention.ca/wp-content/uploads/2013/01/Maternal_Obesity_Excessive_Gestational_Weight_Gain.pdf.
- Reaven G. Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-8.
- ENSANUT 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Primera edición. 2012. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/>.
- Heslehurst N, Ellis LJ, Simpson H. Trends in maternal obesity incidence, rates, demographic predictors, and

- health inequalities in 36,821 women over a 15 years period. *Br J Obstet Gynecol* 2007;114:187-94.
21. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander E.K, Begley C. Risk associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obesity Rev* 2015;16:621-38.
 22. National High Blood Pressure Education Program (2000) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:1-22.
 23. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med* 2009;122:890-5.
 24. Seely E, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2011;365:439-46.
 25. Salinas H, Erazo M, Pastene C, Reyes A, Catalán J, Carmona S, *et al.* Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer. *Rev Chil Salud Pública* 2004;8(2):78-83.
 26. Groom KM, North RA, Poppe KK, Sadler L, McCowan LME. The association between customized small for gestational age infants and pre-eclampsia or gestational hypertension varies with gestational at delivery. *BJGO* 2007;114:478-84.
 27. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:575-83.
 28. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Ujthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:157-62.
 29. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004;111:298-302.
 30. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy. Published date: July 2013. Acceso: 21-02-2016. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/QS35/chapter/Introduction>.
 31. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, *et al.* Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339:667-71.
 32. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:410-6.
 33. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:123-9
 34. Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC, Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:273.e1-273.e7.
 35. NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS). Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010 Updated September 2013. Acceso: 23-2-2016. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
 36. NICE National Institute for Health and Care Excellence Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline Published: 25 February 2015 Acceso: 23-2-2016. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>.
 37. Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F. ATLANTIC DIP: The Impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care* 2010;33:577-9.
-

Trabajos Originales

Patrón de sangrado uterino en adolescentes usuarias de implante anticonceptivo subdérmico de etonogestrel

Ingrid Leal F.^{1a}, Temístocles Molina^{1b}, Adela Montero^{1c}, Carolina González¹, Anna Macintyre.^d

¹Centro de Medicina y Desarrollo Integral de la Adolescencia (CEMERA), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

^aMatrona, Magíster en Salud Pública. ^bBioestadístico, Magíster en Bioestadística. ^cMagíster en Bioética. ^dEnfermera, Master in International Community Health.

RESUMEN

Objetivo: Describir las características del patrón sangrado uterino de las adolescentes que usan el implante anticonceptivo subdérmico de etonogestrel (IASE) que concurren a un centro especializado en salud sexual y reproductiva de adolescentes en Santiago, Chile, y su asociación con variables biopsicosocial. **Método:** Estudio de cohorte retrospectiva de las usuarias de IASE. Los datos fueron analizados utilizando la ecuación de estimación generalizada, análisis de sobrevida de Kaplan Meier y test de log-rank. **Resultados:** La cohorte incluyó a 62 adolescentes. La media de edad fue de 16,2 años. Las participantes recibieron asesoramiento anticonceptivo antes de la inserción del IASE, y fueron seguidas durante tres años. Los patrones de sangrado más frecuentes durante el primer año fue el de amenorrea (40,5%) y el sangrado aceptable (27,1%), mientras que el menos frecuente fue prolongado y/o sangrado frecuente (15,8%). De acuerdo con el análisis de sobrevida, la única variable biopsicosocial asociado con patrón prolongado y/o sangrado frecuente fue condición médica previa. Cinco adolescentes (8%) se retiraron el IASE. **Conclusiones:** El IASE es una opción anticonceptiva segura y altamente eficaz para las adolescentes, independientemente de la paridad. La consejería es de gran importancia para fomentar la tolerancia y la adhesión al implante.

PALABRAS CLAVE: *Implantes anticonceptivos, servicios de salud para adolescentes, salud reproductiva*

SUMMARY

Objectives: To describe uterine bleeding patterns of adolescents using the long term etonogestrel contraceptive implant (ENG implant) attending a specialized adolescent sexual and reproductive health centre in Santiago, Chile, and test their association with bio-psychosocial variables. **Methods:** A retrospective cohort study of ENG implant users was conducted and data were analysed using the Generalized Estimating Equation, Kaplan Meier Survival Analysis and Log-Rank Test. **Results:** The cohort included 62 adolescents with an average age at inclusion of 16.2 years. Participants received contraceptive counselling prior to insertion of an ENG implant, and were followed up for three years. The most frequent bleeding patterns during the first year were amenorrhoea (40.5%) and acceptable bleeding (27.1%), whilst the least frequent was prolonged and/or frequent bleeding (15.8%). According to the survival analysis, the only bio-psychosocial variable associated with prolonged and/or frequent bleeding was prior medical condition. Five adolescents

(8%) withdrew from the treatment. *Conclusions:* The ENG implant is a safe and highly effective contraceptive option for adolescents, regardless of parity. Counselling is of great importance to foster tolerance and adherence to the ENG implant.

KEY WORDS: *Contraception, contraceptive implants, adolescent health services, reproductive health*

INTRODUCCIÓN

En Chile durante el año 2012 hubo 35.184 nacimientos de hijos de madres menores de 19 años de edad, incluyendo 874 nacimientos de adolescentes menores de 15 años de edad. Las estadísticas muestran que la edad de iniciación sexual en Chile ha ido disminuyendo siendo menor en mujeres de bajo nivel socioeconómico (1). Existe evidencia que las adolescentes, a pesar de conocer la existencia de métodos anticonceptivos y lugares a los que pueden acceder a estos, no consultan a los centros de salud debido a múltiples barreras de los sistemas de salud y la falta o insuficiencia de educación sexual (2).

Según el Ministerio de Salud durante el año 2011, 168.773 adolescentes asistieron a control para regulación de la fertilidad en el sistema de salud público, incluyendo 6.917 adolescentes menores de 15 años de edad. Los anticonceptivos combinados orales fueron el método más utilizados (47%) seguidos de los anticonceptivos inyectables combinados (16%) (3).

En cuanto al tipo y la continuidad del uso de anticonceptivos, es importante tener en cuenta que las mayores tasas de fracaso anticonceptivo y las pérdidas de seguimiento se han observado en las adolescentes en comparación con las mujeres adultas, especialmente con los anticonceptivos que requieren ingesta diaria o alta motivación de las usuarias, tales como píldoras anticonceptivos orales e inyectables mensuales (4).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda para las adolescentes utilizar anticonceptivos reversibles de acción prolongada (LARCs=Long-Acting reversible contraception), tales como los dispositivos intrauterinos y los implantes anticonceptivos, ya que estos anticonceptivos tienen mayores tasas de continuidad, eficacia y satisfacción de las usuarias, en comparación con los anticonceptivos orales e inyectables combinados (5). El implante anticonceptivo subdérmico de etonogestrel (IASE) es un LARC que funciona mediante la inhibición de la ovulación, mientras que también aumenta la viscosidad de la mucosa cervical, di-

ficultando el paso de los espermatozoides por el canal endocervical (6,7).

Los estudios han demostrado que el IASE es eficaz en la prevención tanto del primer embarazo como del segundo embarazo durante la adolescencia, debido a las mayores tasas de continuidad en comparación con los anticonceptivos de acción corta, por su prolongada duración (tres años) y uso independiente de la usuaria (8,9). Sin embargo, el IASE tiene efectos secundarios, como sangrado prolongados, siendo la causa principal causa de abandono del tratamiento (10,11,12). El patrón de sangrado durante los primeros tres meses es altamente predictivo de futuros patrones de sangrado. Aproximadamente un tercio de las usuarias experimentarían sangrado normal o menos frecuente y un 20% experimentaría sangrados prolongados y/o más frecuentes (12,13).

El asesoramiento antes de la inserción del IASE es la principal estrategia para promover la continuidad de uso del implante, así como el manejo médico de los sangrados prolongados a través de la prescripción de anticonceptivos orales combinados y/o antiinflamatorios no esteroideos (5). Otros regímenes descritos para tratar el sangrado prolongado es el uso de mifepristona y tetraciclina, sin embargo estos no se utilizan en nuestro medio (14). Las reacciones adversas más comunes al IASE son cefaleas, acné, mastalgia, dismenorrea y aumento de peso (8,15).

Del número total de adolescentes que asistieron a control para regulación de la fertilidad en el sistema público de salud durante el año en 2011, 6,9% eran usuarias de implante (3). La experiencia con adolescentes sugiere que este método anticonceptivo es más frecuentemente indicado para las madres adolescentes para prevenir un segundo embarazo (9,16) a pesar de que el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomiendan el uso del implante, independientemente de la paridad (5).

El objetivo de este estudio fue describir y comparar los patrones de sangrado en las usuarias adolescentes de IASE en relación con las características biopsicosociales.

PACIENTES Y MÉTODO

La población del estudio consistió en una cohorte histórica de las usuarias adolescentes de IASE que asistieron a un centro especializado en salud sexual y reproductiva en Santiago de Chile, entre septiembre de 2007 y julio de 2012. De acuerdo con este diseño, los datos basales y de seguimiento fueron recolectados de forma retrospectiva. Las adolescentes pertenecen a la región metropolitana de Chile y corresponden al nivel socioeconómico medio y medio bajo. Para ser incluidas en el estudio, la inserción del IASE debió realizarse en el mismo centro, quedando excluidas aquellas adolescentes cuyo IASE fue insertado en otro centro de salud. La consejería para la elección del anticonceptivo se realizó antes de la inserción del IASE. Los patrones de sangrado fueron monitoreados cada tres meses usando un calendario menstrual que se clasifica en los siguientes patrones: amenorrea, sangrado infrecuente, sangrado frecuente, sangrado prolongado, sangrado irregular y sangrado aceptable (definiciones en la Tabla I) (17). Las variables independientes (variables biopsicosociales) fueron: edad, edad de la menarquia, inicio de actividad sexual, edad de la primera relación sexual, uso de anticonceptivos anterior, paridad, patología médica, patología de salud mental, peso inicial y estado nutricional. Para analizar la relación entre patrón de sangrado y las variables biopsicosociales controlado por el tiempo de uso del método, se utilizaron modelos GEE (Ecuación de Estimación Generalizada) (18).

Como se ha descrito anteriormente, una de las causas de abandono del uso del IASE es la presencia de patrones de sangrado prolongados y/o frecuentes, por lo tanto, la función de supervivencia de

estos patrones de sangrado se evaluó mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (19). Para este análisis estadístico, los patrones de sangrado se dicotomizaron en los patrones de sangrado prolongado y/o frecuentes = 1 y otros patrones de sangrado = 0. Este análisis calcula la probabilidad de supervivencia para este patrón de sangrado en un período de tiempo definido, en otras palabras, la probabilidad de que una usuaria no presente sangrados prolongados y/o frecuentes dentro de un número definido de meses. Se analizaron las variables biopsicosociales medidas al inicio del estudio para evaluar la asociación con estos tiempos de supervivencia mediante el test log-rank con un nivel de significación de $p < 0,05$ (19).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile. El consentimiento informado se obtuvo de todas las participantes antes de la consejería anticonceptiva en el centro de salud y todos los datos de las pacientes se recogieron de forma anónima en el programa Excel.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, el IASE se indicó a 62 adolescentes. La edad mediana de edad al momento de la inserción fue de 16,2 años (rango: 13-20 años). El 88,7% de las adolescentes había iniciado actividad sexual, con una edad media de 14,3 años. El 77,4% había utilizado anticonceptivos previamente, siendo los más comunes los anticonceptivos inyectables combinados mensuales (37,1%). El 74,2% eran nuligestas; 25,8% informó alguna patología médica (migrañas, síndrome metabólico, cardiopatías, infección por VIH), mientras que el 58,1% informó de alguna patología de salud mental (trastorno del estado de ánimo, disminución de la capacidad cognitiva, consumo problemático de alcohol y/o drogas). El estado nutricional al inicio del estudio mostró que el 44,8% eran obesas o con sobrepeso, con una adolescente que pesaba más de 90 kilos (Tablas II y III).

En relación al seguimiento, el 37,3% completó los tres años, el 17% completó entre dos y tres años, el 22% completó entre uno y dos años, y el 23,7% completo menos de un año de seguimiento.

No se reportaron fallas anticonceptivos con el IASE. Cinco implantes se extrajeron de forma prematura (8%), dos debido a deseo de embarazo, dos debido a reacciones adversas (aumento de peso y acné) y uno por sangrado prolongado que no respondió al tratamiento. Sólo un implante fue retirado antes de completar un año de uso. Después de los tres años de seguimiento, 15 adolescentes (24%) recibieron un nuevo IASE.

Tabla I
DEFINICIÓN DE PATRÓN DE SANGRADOS EN UN PERIODO DE 90 DÍAS DE REFERENCIA

Condición	Definición
Amenorrea	Ausencia de sangrado o goteo
Sangrado frecuente	> 4 episodios de sangrado o goteo
Sangrado infrecuente	1 - 2 episodios de sangrado
Sangrado prolongado	≥1 sangrados-goteo que dura más de 14 días
Sangrado aceptable	Ninguno de los patrones anteriores

Tabla II
CARACTERÍSTICAS DE ADOLESCENTES USUARIAS DE IASE

Características	n	%
Inicio de actividad sexual		
Si	55	88,7
No	7	11,3
Anticonceptivo previo		
Píldoras anticonceptivas combinadas de progestágenos solos	12	19,3
Inyectables combinados	23	37,1
Acetato de medroxiprogesterona de depósito	2	3,2
Dispositivo intrauterino	1	1,6
Condón	10	16,1
Ninguno	14	22,7
Embarazos Previos		
Nuligesta	45	72,6
Nulípara	1	1,6
Múltipara	16	25,8
Patología médica		
No	46	74,2
Si	16	25,8
Patología salud mental		
No	26	41,9
Si	36	58,1
Estado nutricional inicial		
Bajo peso	2	3,5
Normal	30	51,7
Sobrepeso	17	29,3
Obesa	9	15,5

Tabla III
CARACTERÍSTICAS DE ADOLESCENTES USUARIAS DE IASE

Características	n	Promedio	Mediana	± DE	Rango
Edad de inserción (años)	62	16,2	16	1,5	13 - 20
Edad de menarquia (años)	62	11,7	12	1,6	8 - 16
Edad inicio sexual (años)	55	14,3	14	1,7	11 - 19
Peso inicial (kg)	59	59,1	56,4	11,4	42,7- 93,0

Durante los tres primeros meses, los patrones de sangrado aceptable y amenorrea se presentaron en el 28,9% de las usuarias, respectivamente (Tabla IV). Entre tres y seis meses, el 41,7% experimentó amenorrea y patrones de sangrado aceptable 30,5%. Entre los seis y nueve meses, el 48,3% presentó amenorrea y el 17,2% sangrado aceptable. Por último, entre los nueve y doce meses, el

42,9% experimentó amenorrea y el 32,1% sangrado aceptable. El patrón de sangrado prolongado y/o sangrado frecuente se presentó en el 17,8% de las usuarias en los tres primeros meses, el 13,9% entre los tres a seis meses, el 17,2% entre los seis y nueve meses, y el 14,3% entre los nueve y doce meses.

Tabla IV
TIPO DE PATRÓN DE SANGRADO REGISTRADO EN INTERVALOS DE TRES MESES DURANTE 36 MESES

Patrón de sangrado	MESES											
	3 n (%)	6 n (%)	9 n (%)	12 n (%)	15 n (%)	18 n (%)	21 n (%)	24 n (%)	27 n (%)	30 n (%)	33 n (%)	36 n (%)
Amenorrea	13 (28,9)	15 (41,7)	14 (48,3)	12 (42,9)	7 (41,2)	8 (34,8)	6 (37,5)	6 (35,3)	2 (18,2)	3 (37,5)	2 (22,2)	6 (27,3)
Prolongado o frecuente	8 (17,8)	5 (13,9)	5 (17,2)	4 (14,3)	3 (17,7)	3 (13,0)	2 (12,5)	3 (17,7)	5 (45,4)	1 (12,5)	-	3 (13,6)
Infrecuente	11 (24,4)	5 (13,9)	5 (17,2)	3 (10,7)	4 (23,5)	5 (21,8)	2 (12,5)	4 (23,5)	1 (9,1)	2 (25,0)	3 (33,3)	5 (22,7)
Aceptable	13 (28,9)	11 (30,5)	5 (17,2)	9 (32,1)	3 (17,7)	7 (30,4)	6 (37,5)	4 (23,5)	3 (27,3)	2 (25,0)	4 (44,5)	8 (36,4)
Total	45 (100)	36 (100)	29 (100)	28 (100)	17 (100)	23 (100)	16 (100)	17 (100)	11 (100)	8 (100)	9 (100)	22 (100)
Inasistentes*	17	26	33	34	45	39	46	45	51	54	53	40

*Corresponde al número de usuarias que no se presentaron al control programado

Durante el período de seguimiento en promedio se presentaron los siguiente patrones de sangrado: 34,7% amenorrea, 29,3% sangrado aceptable, 19,8% sangrado infrecuente y el 16,3% el sangrado prolongado y/o frecuente.

En relación con el tratamiento médico para los sangrados prolongados, de las 19 adolescentes que experimentaron este patrón, 15 requirieron de tratamiento con píldoras combinadas de levonorgestrel o desogestrel y/o anti-inflamatorios no esteroideos. No hubo nuevos casos de sangrado prolongado y/o frecuente después de los 27 meses de seguimiento.

De acuerdo con el análisis de sobrevida, el 61% de las adolescentes no experimentó sangrado prolongado y/o frecuente después del mes 27 de uso del IASE (Tabla V). En adolescentes sin patología médica, el 49,1% no presentó sangrado prolongado y/o frecuente después de 27 meses de uso, mientras que para las adolescentes con antecedentes de patología médica, ninguna presento sangrado prolongado y/o sangrado frecuente ($p=0,005$). Ninguna de las variables biopsicosocial restantes mostró asociación estadísticamente significativa con los patrones de sangrado.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio el 72,6% de las adolescentes inició el uso del IASE para la prevención del primer embarazo, lo cual se diferencia de otros estudios

Tabla V
DESCRIPCIÓN DEL TIEMPO DE SOBREVIDA PARA EL PATRÓN DE SANGRADO PROLONGADO Y/O FRECUENTE

Tiempo (meses)	Función de sobrevida	Intervalo de confianza 95%
3	0,86	0,75 - 0,93
6	0,75	0,71 - 0,90
9	0,72	0,61 - 0,84
12	0,72	0,59 - 0,83
15	0,72	0,59 - 0,83
18	0,67	0,53 - 0,79
21	0,67	0,53 - 0,79
24	0,64	0,50 - 0,77
27	0,61	0,45 - 0,74
30	0,61	0,45 - 0,74
33	0,61	0,45 - 0,74
36	0,61	0,45 - 0,74

en los que la mayoría de las adolescentes utilizan el implante para la prevención de un segundo embarazo (9,10,16). Es importante destacar que las adolescentes nuligestas son elegibles para la anti-concepción de largo plazo, de acuerdo a las recomendaciones de las sociedades científicas, por su

alta eficiencia, seguridad e independencia de uso de la usuaria (5). La edad promedio al momento de la inserción fue de 16,2 años, la cual es menor a la reportada en otros estudios, esto probablemente sugiere la necesidad de prevención del embarazo a edades más tempranas en Chile (9,16).

Es destacable que el 11,3% de las usuarias inició el uso del IASE antes del inicio de la actividad sexual y que para el 38,8% de las adolescentes se trataba de su primer anticonceptivo hormonal. En adolescentes que habían usado anticonceptivos hormonales anteriormente, el anticonceptivo más frecuentemente usado fueron los anticonceptivos inyectables combinados. El frecuente uso de anticonceptivos inyectables en nuestra muestra difiere de lo descrito a nivel nacional e internacional, donde los anticonceptivos más utilizados en la adolescencia son las píldoras anticonceptivas combinadas (3,8,11).

Una característica de esta población fue la alta prevalencia de patología médica y de salud mental, que muy probablemente influyeron en la selección de este anticonceptivo para estas usuarias. El principal obstáculo para acceder al IASE en Chile es la barrera de disponibilidad o económica, por lo tanto, estos implantes han sido priorizados para adolescentes de alto riesgo. Esta situación está cambiando debido a un mayor acceso a distintas opciones anticonceptivas, usuarias más informadas y asesoradas, lo que permite a niñas y mujeres jóvenes a elegir anticonceptivos que proporcionan una mayor independencia y mayor eficacia (11,20,21,22). Esta tendencia coincide con las actuales recomendaciones sobre el uso de LARCs en adolescentes sanas y también para aquellas con necesidades especiales, como los adolescentes con antecedentes de enfermedades crónicas (5,19).

Al igual que en otros estudios, los patrones de sangrado más frecuente en el primer año fueron amenorrea (40,5%), sangrado aceptable (27,1%) y sangrado infrecuente (19,8%) (12,13,16). Este resultado es positivo, teniendo en cuenta que estos patrones de sangrado tienden a ser mejor tolerados que los sangrados prolongados y/o sangrados frecuentes, contribuyendo así a una mayor adhesión al método anticonceptivo.

Nuestro estudio encontró que en promedio el 15,8% de las usuarias experimentaron sangrado prolongado durante el primer año de uso, un resultado similar al que se describe en una revisión de 11 estudios, que mostró una frecuencia de 17% para el sangrado prolongado (13). Sin embargo, otro estudio con madres adolescentes informó sólo 5% de frecuencia de sangrado prolongado durante el primer año de uso (16). Estas diferencias no se asociaron con las características de las usuarias, tales como la paridad o la edad (16). Además, otro estudio concluyó que los patrones de sangrados no pueden predecirse por estas variables biopsicosocial (23).

En el presente estudio se encontró diferencias en la presencia de patrones de sangrado prolongados y/o frecuentes cuando se comparan las adolescentes con y sin patología médica, sin embargo, dada la heterogeneidad de estas condiciones (migrañas, síndrome metabólico, patología cardíaca, la infección por VIH), no es posible determinar el mecanismo que esté detrás de esta asociación.

Desde una perspectiva clínica, el hecho de que las adolescentes con patología médica previa no presentaron hemorragia prolongada y/o frecuente fue favorable, ya que el manejo médico de sangrados prolongados es más complejo en las usuarias con condiciones médicas, en las que el uso de estrógenos, por ejemplo, están contraindicados, como es en el caso de adolescentes con cardiopatías (17).

Al igual que en otros estudios, se trataron los casos de sangrado prolongado a través consejería y la prescripción de píldoras anticonceptivas combinadas (desogestrel o levonorgestrel) y/o antiinflamatorios no esteroideos (13,15,24). Destacamos la consejería realizada, para la promoción de la tolerancia a los diferentes patrones de sangrados. Estas intervenciones han contribuido de manera significativa a la reducción de los retiros prematuros del IASE. De las adolescentes que presentaron sangrado prolongado, sólo una solicitó el retiro anticipado del implante, a diferencia de otros estudios que reportan hasta 23% de retiros durante el primer año debido a los sangrados prolongados (12,23).

Las limitaciones de este estudio están relacionadas con su diseño. Al tratarse de un estudio de cohorte retrospectiva, no fue posible que los investigadores controlaran la asistencia de las participantes para el seguimiento de los controles. Tres adolescentes no regresaron para el seguimiento después de la inserción del implante, lo que probablemente se asocia con la presencia de características de alto riesgo (alcohol, drogas, comorbilidades).

Nuestro centro es una institución especializada en la atención en salud sexual y reproductiva para adolescentes, en particular adolescentes de mayor vulnerabilidad social y económica. En 2007 iniciamos nuestro trabajo con el IASE con resultados altamente favorables, incluidas la baja frecuencia de retiros prematuros, muy probablemente debido a la consejería realizada previo a la inserción y durante el seguimiento. Sin embargo, para el año 2014 las usuarias de IASE representaban sólo el 10% de todas las usuarias de anticonceptivos en nuestro centro, esto atribuido principalmente a que disponemos de un número limitado de implantes para ofrecer a las adolescentes consultantes en nuestro centro y a las barreras económicas, que impiden que ellas puedan acceder al implante a través de la compra directa. Se han descrito en otros lugares, otras barreras para el uso del IASE dentro

de las cuales se identifican, la falta de capacitación y las actitudes negativas de algunos profesionales de la salud con respecto a la sexualidad de los adolescentes y la anticoncepción, siendo las principales razones para el bajo uso de implantes (25).

CONCLUSIÓN

El IASE es una opción anticonceptiva segura y eficaz para los adolescentes, especialmente las que tienen un mayor grado de vulnerabilidad, independientemente de la paridad. La consejería es muy importante para promover la tolerancia a los patrones de sangrado y el manejo clínico adecuado cuando se presentan sangrados prolongados, asegurando así la continuidad y adherencia al método anticonceptivo.

REFERENCIAS

- Instituto Nacional de Estadísticas. Anuario de Estadísticas Vitales 2013. Santiago, 2015.
- Sadler M, Obach A, Luengo X, *et al*: Estudio de barreras de acceso a los servicios de salud para la prevención del embarazo adolescente en Chile. Santiago, Chile, MINSAL, 2011. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/ace74d077631463de04001011e011b94.pdf>.
- Departamento de Ciclo Vital: Situación actual del embarazo adolescente en Chile. Santiago, Chile, MINSAL, 2012. Disponible en: http://portales.mineduc.cl/usuarios/convivencia_escolar/doc/201210251259030.situacion_actual_embarazo_adolescente_en_chile.pdf.
- González E, Molina T, Montero A, Martínez V, Molina R. Factores asociados a la continuidad del uso anticonceptivo en adolescentes solteras nulíparas. *Rev Méd Chile* 2009;137(9):1187-92.
- Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 539: adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):983-8.
- Mäkäräinen L, Van Beek A, Tuomivaara L, Aspelund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 1998;69(4):714-21.
- Peralta O, Diaz S, Croxatto H. Subdermal contraceptive implants. *J. Steroid Biochem Molec Biol* 1995;53(1-6):223-6.
- Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Torloni MR, de Araujo FF. Etonogestrel implant in adolescents: evaluation of clinical aspects. *Contraception* 2011;83(4):336-9.
- Lewis LN, Doherty DA, Hickey M, Skinner SR. Implanon as a contraceptive choice for teenage mothers: a comparison of contraceptive choices, acceptability and repeat pregnancy. *Contraception* 2010;81(5):421-6.
- Tocce KM, Sheeder JL, Teal SB. Rapid repeat pregnancy in adolescents: do immediate postpartum contraceptive implants make a difference? *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):481.e1-7.
- Prescott GM, Matthews CM. Long-acting reversible contraception: a review in special populations. *Pharmacotherapy* 2014;34(1):46-59.
- Deokar AM, Jackson W, Omar HA. Menstrual bleeding patterns in adolescents using etonogestrel (ENG) implant. *Int J Adolesc Med Health* 2011;23(1):75-7.
- Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception* 2011;83(3):202-10.
- Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gaffield ML, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 21;(10):CD003449
- Adams K, Beal MW. Implanon: a review of the literature with recommendations for clinical management. *J Midwifery Womens Health* 2009;54(2):142-9.
- Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Torloni MR, de Araujo FF. Etonogestrel implant in postpartum adolescents: bleeding pattern, efficacy and discontinuation rate. *Contraception* 2010;82(3):256-9.
- Organización Mundial de la Salud, Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, Cuarta edición, 2009. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/es/.
- Hardin JW, Hilbe JM. Generalized Estimating Equations. Boca Raton, FL, Chapman & Hall/CRC, 2003.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53(282):457-81.
- Amies Oelschlager AM, Micks EA, Debiec KE, Nizamic T, Mantrala MD, Prager SW. Long acting reversible contraception in adolescents with cardiovascular conditions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27(6):353-5.
- González RC, Montero A, Verges V, Leal I. Use of contraceptive implant (Implanon®) among Chilean adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24(2):e70-1.
- Spies EL, Askelson NM, Gelman E, Losch M. Young women's knowledge, attitudes, and behaviors related to long-acting reversible contraceptives. *Womens Health Issues* 2010;20(6):394-9.
- Casey PM, Long ME, Marnach ML, Bury JE. Bleeding related to etonogestrel subdermal implant in a US population. *Contraception* 2011;83(5):426-30.
- Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen LA, Findlay JK, Fraser IS. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod* 2009; 24(8):1852-61.
- Leal I, Lüttges C, Troncoso P, Leyton C, Molina T, Eguiguren P. Conocimientos y práctica clínica de los proveedores de salud para la prevención del embarazo adolescente según marco legal Chileno. *Rev Med Chile* 2016; 144(5): 577-84.

Trabajos Originales

¿Está la morfometría de las manos relacionada con la edad de la menarquia?

Laura Marín M.¹, Isabel Molpeceres¹, Julio A. Gobernado-Tejedor², Cristina Alvarez-Colomo², Ana García-López¹, Sonia de Miguel-Manso², José Schneider-Fontán.³

¹Médico Residente de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ²Licenciado Especialista en Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid; Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de Valladolid. ³Catedrático de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de Valladolid. España.

RESUMEN

Antecedentes: La relación entre la longitud del segundo y cuarto dedo de las manos (ratio D2:D4) se ha relacionado con la exposición intrauterina a los andrógenos. Se define un patrón androgénico cuando la longitud del cuarto dedo es superior a la del segundo y el cociente es menor de 1. Este ratio se pone en relación con aspectos del desarrollo y la función reproductiva de los individuos, tales como la resistencia al ejercicio físico, el autismo, la concentración de espermatozoides o la esterilidad. *Objetivo:* Establecer asociación entre la ratio D2:D4 con la edad de la menarquia. *Método:* Estudio transversal descriptivo sobre una población no seleccionada de 188 mujeres. Se recogen las longitudes de los dedos con un calibre digital, desde una imagen en papel obtenida con un escáner. El análisis estadístico se realizó mediante el test de correlación de Pearson, considerando significativo un valor de $p < 0,05$. *Resultados:* El análisis de correlación entre los parámetros morfométricos de las manos y la edad de la menarquia, presentó relación estadísticamente significativa y directamente proporcional con la longitud del cuarto dedo en ambas manos. *Conclusión:* Los resultados obtenidos indican una relación entre el perfil androgénico de la morfometría de las manos y el retraso de la menarquia. Este hecho constituye un inicio en la búsqueda de relaciones entre las características morfométricas de las manos y condiciones clínicas, que podrían estar influenciadas por la exposición androgénica durante el periodo fetal.

PALABRAS CLAVE: *Ratio digital D2:D4, menarquia*

SUMMARY

Background: The relationship between the length of the second and fourth fingers of the hands (ratio D2:D4) has been associated with intrauterine exposure to androgens. The androgenic pattern is defined when the length of the fourth finger is higher than the second, and the ratio is lower than 1. This ratio is set in relation to aspects of development and reproductive function of individuals, such as resistance to physical exercise, autism, sperm concentration or sterility. *Aims:* Find relationship between the ratio D2:D4 with age of menarche. *Methods:* Descriptive cross-sectional study in an unselected population of 188 women. The finger lengths with a digital caliper is collected from a paper image obtained by a scanner. Statistical analysis was performed using the Pearson correlation coefficient, with significant value $p < 0.05$. *Results:* Correlation analysis between the morphometric parameters of the hands and the age of menarche, showed statistically significant and directly proportional to the length of the fourth finger on both hands relationship. *Conclusion:* The results indicate a relationship between the androgenic pattern morphometry hands and

late menarche. This is a start in the search for relationships between the morphometric characteristics of the hands and clinical conditions that might be influenced by androgen exposure during fetal period.

KEY WORDS: *Digital ratio D2:D4, menarche*

INTRODUCCIÓN

En el ser humano, el segundo y cuarto dedo de la mano presentan un patrón simétrico respecto al tercer dedo. Sin embargo, hay una variación considerable en la ratio de la longitud del 2º y 4º dedo (2D:4D): algunos individuos tienen el 2º dedo más largo que el 4º ($2D:4D \geq 1$) mientras que otros presentan el caso inverso ($2D:4D \leq 1$) (1).

El dimorfismo sexual se manifiesta desde el periodo intrauterino, siendo la ratio 2D:4D menor en varones que en hembras. Se ha propuesto la ratio como un indicador indirecto de la actividad prenatal de andrógenos, de forma que una ratio menor de 1, reflejaría una mayor exposición intraútero a la testosterona (2-5). Hay otras evidencias de que la ratio 2D:4D está influenciada por la exposición prenatal a los andrógenos y que esta relación es estable en el tiempo (5-7). Diversos estudios han ligado la ratio digital al desarrollo físico, orientación sexual, habilidad espacial, autismo e incluso fertilidad (3,8-10). La magnitud de estas asociaciones no siempre es consistente en los diferentes estudios.

El ambiente hormonal intrauterino puede influir en el momento del desarrollo puberal y consecuentemente en el inicio de los periodos menstruales (11,12). Algunos estudios han investigado la posible asociación entre la edad de la menarquia y la ratio digital. Ratios bajas se han asociado a retraso de la edad de la menarquia (13,14), sin embargo, esta conclusión no se ha contrastado en otros estudios (15). Un enfoque novedoso aparece a partir de los trabajos de Medland y cols (16), que encuentra una potente asociación entre una variante del gen LIN28B y la ratio 2D:4D. Esta variante se ha relacionado con la menarquia retrasada, lo que apoyaría la asociación entre la ratio digital y la edad de la menarquia (17).

El objetivo de nuestro estudio es buscar la relación entre la ratio D2:D4 con la edad de la menarquia, suponiéndole a esta un valor indirecto de la impregnación androgénica intrauterina en mujeres no seleccionadas.

PACIENTES Y MÉTODO

Se diseñó un estudio transversal descriptivo sobre una población no seleccionada de mujeres trabajadoras del Hospital Clínico Universitario de

Valladolid, que participaron tras la información y consentimiento verbal. Se realizó la captación de la imagen de la cara palmar de las manos con un escáner, con los dedos separados (Figura 1 y 2). Se obtuvo, por un mismo observador, la longitud del segundo y cuarto dedo de cada mano, sobre papel impreso utilizando un calibre digital con una precisión de 0,01 mm. La medición de cada dedo se realizó desde el pliegue basal hasta el límite cutáneo de la tercera falange, siguiendo la metodología propuesta por Manning y cols (3) (Figura 3). Se recogieron los datos de la edad actual de la participante y la edad de la menarquia. El análisis estadístico se realizó mediante el test de correlación de Pearson, se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo. Se utilizó el paquete IBM SPSS Statistics 22. El estudio fue autorizado por la Comisión de Ética e Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

RESULTADOS

Se ofreció participar en el estudio a 200 mujeres de las cuales 188 accedieron. La mediana de edad actual de las participantes fue 38 años (Q1-Q3: 33-52 años) con un mínimo de 20 y un máximo de 63 años. La edad de la menarquia presentó una mediana de 12 años (Q1-Q3: 11-14 años) con un mínimo de 9 y un máximo de 16 años.

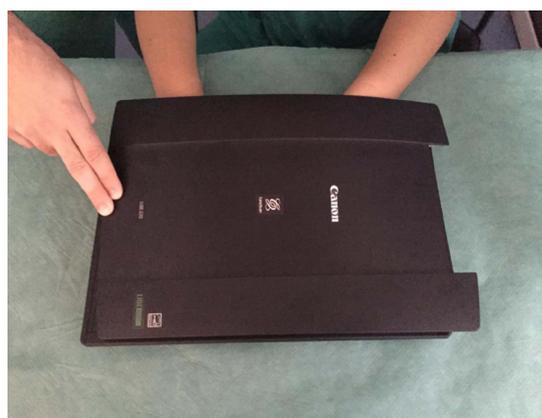


Figura 1. Metodología para capturar la imagen palmar de las manos, mediante un escáner.

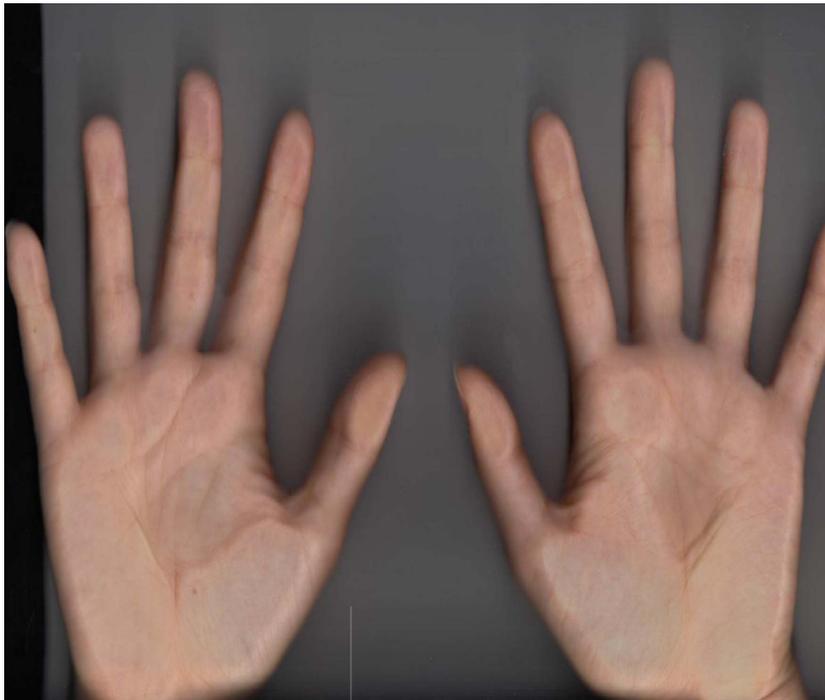


Figura 2. Imagen obtenida mediante el escáner de la cara palmar de ambas manos.



Figura 3. Metodología de la medida de la longitud digital, con calibre digital, desde una copia en papel de la imagen obtenida mediante el escáner.

El análisis de correlación entre los parámetros morfométricos de las manos y la edad de la menarquia, presentó una relación estadísticamente significativa y directamente proporcional con la longitud del cuarto dedo en ambas manos (Tabla I). No resultó significativa la relación con la longitud del segundo dedo ni con la ratio D2:D4. En las Figuras 4 y 5 se muestra la gráfica de puntos con la línea de regresión.

DISCUSIÓN

Desde su descubrimiento en 1978, los genes Hox han cautivado a un grupo diverso de

investigadores, desde biólogos del desarrollo a clínicos puros. Se trata de un grupo de genes evolutivamente conservados. Codifican una familia de factores de transcripción que regulan los primeros procesos morfogénéticos y de desarrollo, y continuarán siendo expresados en la edad adulta. En los vertebrados hay un total de 39 genes Hox organizados en 4 grupos distintos. En los seres humanos, los 4 grupos contienen entre 9 y 11 genes y se localizan en 4 cromosomas diferentes. Estas agrupaciones, denominadas HOXA, HOXB, HOXC y HOXD, se encuentran en los cromosomas 7p14, 17q21, 12q13 y 2q31, respectivamente (18).

Tabla I
COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE LA MENARQUIA Y LOS PARÁMETROS MORFOMÉTRICOS DE LAS MANOS

n	D2R 188	D4R 188	D2L 188	D4L 188	D2D4R 188	D2D4L 188	RL 188
Correlación de Pearson	0,118	0,158	0,140	0,144	-0,059	-0,021	-0,040
Valor p (two tails)	0,107	0,031*	0,056	0,048*	0,422	0,776	0,585

D=dedos. D2D4R=Ratio D2:D4 mano derecha. D2D4L=Ratio D2:D4 mano izquierda. RL=Ratio D2D4R:D2D4L. * p<0,05.

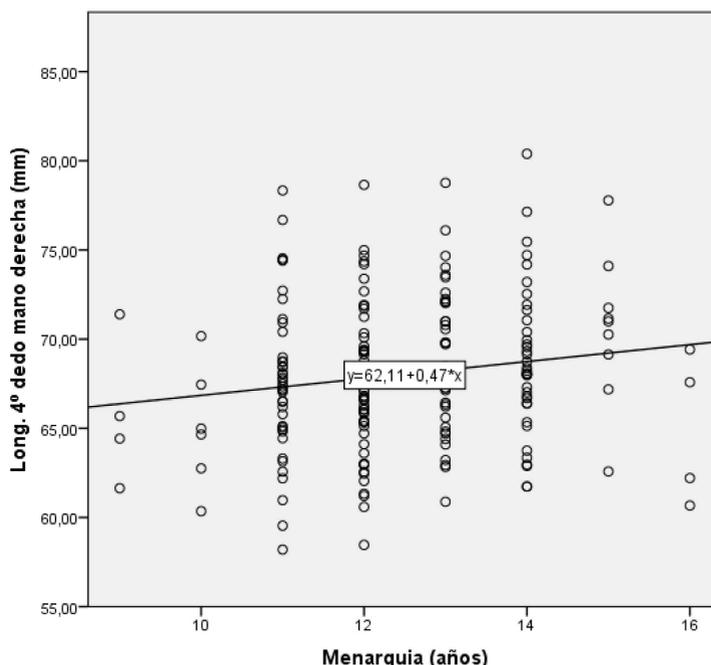


Figura 4. Relación edad de la menarquia-longitud de 4º dedo mano derecha.

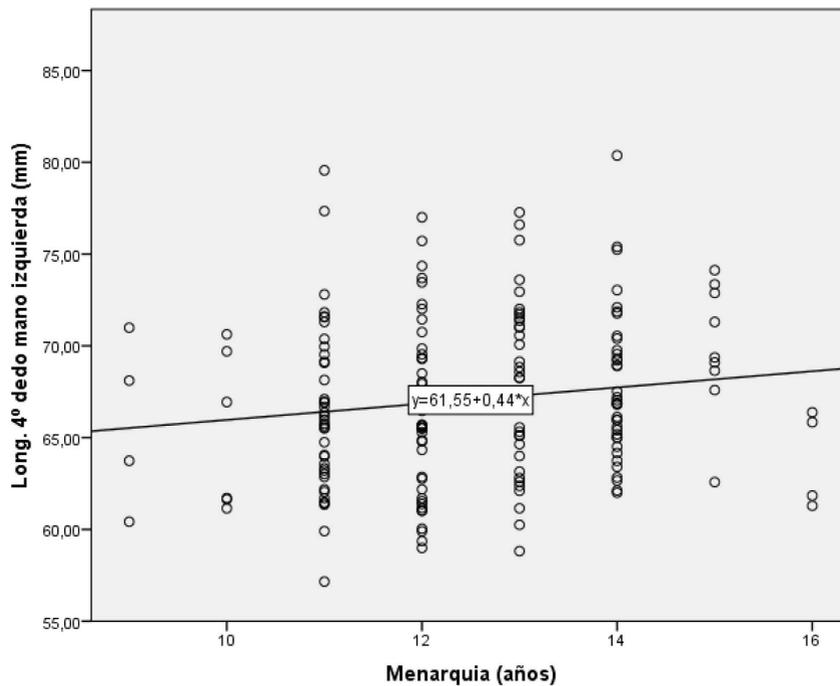


Figura 5. Relación edad de la menarquia-longitud de 4º dedo mano izquierda.

El gen Hox es esencial para el desarrollo de las extremidades y el aparato genital en los vertebrados (19). Participa en el crecimiento y diferenciación de los dedos y del tubérculo genital que dará lugar al aparato urogenital (20). Se sabe que mutaciones del gen HOXA13 causan defectos congénitos a nivel de los dedos y los genitales (Síndrome mano-pie-genital de herencia autosómica dominante; OMIN #140000).

Matchock (13), en 2008, demostró por primera vez una asociación entre ratios D2:D4 menores de 1 (predominio androgénico), con edades más avanzadas de la primera menstruación. Este autor sólo encontró asociación para los valores morfométricos de la mano derecha. Tres años después Manning y Fink (14) corroboran la relación de la edad de la menarquia con los valores morfométricos de ambas manos. Las mediciones, en este caso, estaban realizadas por las propias participantes en el estudio, un total de 70.658 mujeres caucásicas, que aportaban además de la longitud de los dedos, la edad de su menarquia a través de internet de forma voluntaria. Sin embargo, Oberg y Villamor (21), en un estudio prospectivo de 299 adolescentes colombianas, midió la longitud del segundo y cuarto dedo periódicamente hasta la edad de la menarquia, y

solo pudo confirmar la relación con la ratio en la mano derecha.

Nuestros resultados no permiten confirmar una relación estadísticamente significativa entre la edad de la menarquia y la ratio D2:D4. Sin embargo, sí encontramos una relación directamente proporcional entre la edad de aparición de la primera menstruación y la longitud del cuarto dedo, de forma que longitudes mayores corresponderían a mujeres con menarquia más tardía. Esta relación se ha puesto de manifiesto para ambas manos entre las participantes en nuestro estudio. Estos resultados estarían en consonancia con los trabajos de Matchock (13), Manning y Fink (14) y Oberg y Villamor (21) e indicarían una relación entre el perfil androgénico de la morfometría de las manos y el retraso de la menarquia. Tanto la ratio D2:D4 menor de uno, como la mayor longitud del cuarto dedo de forma aislada, estarían relacionadas con el patrón androgénico.

La diferente metodología en la obtención de los datos y el análisis de los mismos, podría estar relacionada con la ausencia de concordancia en los resultados de los estudios publicados. Únicamente en el estudio de Oberg y Villamor (21), el equipo investigador realizó la medición de la longitud digital

en todos los casos. Estos autores, realizan además un análisis incluyendo factores de confusión como la altura y el índice de masa corporal.

La fortaleza de nuestro trabajo radica en que la medición de la longitud de los dedos se ha realizado en todos los casos por el mismo investigador, utilizando un calibre digital con una precisión de una micra. Este hecho limita el error en la medición, al eliminar la variabilidad interobservador. Por el contrario, los autores reconocen como limitación la falta de análisis de las características antropométricas de las participantes. Aunque el propio diseño del estudio con inclusión de mujeres adultas e incluso postmenopáusicas, hacen poco probable que las medidas actuales de las participantes sean equiparables a las del momento de su menarquia.

CONCLUSIÓN

Existe una relación significativa y directamente proporcional entre la edad de aparición de la primera menstruación y la longitud del cuarto dedo en ambas manos, de forma que longitudes mayores corresponderían a mujeres con menarquia más tardía, en la muestra estudiada de mujeres no seleccionadas. Este trabajo es el inicio de una línea de investigación muy interesante, en la que el equipo investigador pretende buscar la posible relación de las características morfométricas de las manos de las mujeres con condiciones clínicas importantes, que podrían estar influenciadas por la exposición a andrógenos en el periodo fetal.

REFERENCIAS

- Malas MA, Dogan S, Evcil EH, Desdicioglu K. Fetal development of the hand, digits and digit ratio (2D:4D). *Early Hum Dev.* 2006;82(7):469-75.
- Manning J, Kilduff L, Cook C, Crewther B, Fink B. Digit Ratio (2D:4D): A biomarker for prenatal sex steroids and adult sex steroids in challenge situations. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:9.
- Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3000-4.
- Honekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. *Am J Hum Biol.* 2010;22(5):619-30.
- McIntyre MH, Cohn BA, Ellison PT. Sex dimorphism in digital formulae of children. *Am J Phys Anthropol.* 2006;129(1):143-50.
- Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology.* 2010;151(9):4116-22.
- Trivers R, Manning J, Jacobson A. A longitudinal study of digit ratio (2D:4D) and other finger ratios in Jamaican children. *Horm Behav.* 2006;49(2):150-6.
- Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(3):160-4.
- Manning JT, Churchill AJ, Peters M. The effects of sex, ethnicity, and sexual orientation on self-measured digit ratio (2D:4D). *Arch Sex Behav.* 2007;36(2):223-33.
- Puts DA, McDaniel MA, Jordan CL, Breedlove SM. Spatial ability and prenatal androgens: meta-analyses of congenital adrenal hyperplasia and digit ratio (2D:4D) studies. *Arch Sex Behav.* 2008;37(1):100-11.
- D'Aloisio AA, DeRoo LA, Baird DD, Weinberg CR, Sandler DP. Prenatal and infant exposures and age at menarche. *Epidemiology.* 2013;24(2):277-84.
- Epplein M, Novotny R, Daida Y, Vijayadeva V, Onaka AT, Le Marchand L. Association of maternal and intrauterine characteristics with age at menarche in a multiethnic population in Hawaii. *Cancer Causes Control.* 2010;21(2):259-68.
- Matchock RL. Low digit ratio (2D:4D) is associated with delayed menarche. *Am J Hum Biol.* 2008;20(4):487-9.
- Manning JT, Fink B. Is low digit ratio linked with late menarche? Evidence from the BBC internet study. *Am J Hum Biol.* 2011;23(4):527-33.
- Helle S. Does second-to-fourth digit length ratio (2D:4D) predict age at menarche in women? *Am J Human Biol.* 2010;22(3):418-20.
- Medland SE, Zayats T, Glaser B, Nyholt DR, Gordon SD, Wright MJ, *et al.* A variant in LIN28B is associated with 2D:4D finger-length ratio, a putative retrospective biomarker of prenatal testosterone exposure. *Am J Hum Genet.* 2010;86(4):519-25.
- He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, Pare G, Hankinson SE, *et al.* Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet.* 2009;41(6):724-8.
- Quinonez SC, Innis JW. Human HOX gene disorders. *Mol Genet Metab.* 2014;111(1):4-15.
- Herauld Y, Fraudeau N, Zakany J, Duboule D. Ulnaless (Ul), a regulatory mutation inducing both loss-of-function and gain-of-function of posterior Hoxd genes. *Development.* 1997;124(18):3493-500.
- Kondo T, Zakany J, Innis JW, Duboule D. Of fingers, toes and penises. *Nature.* 1997;390(6655):29.
- Oberg AS, Villamor E. Low digit ratio predicts early age at menarche in Colombian schoolgirls. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(5):448-55.

Casos Clínicos

Embarazo molar de 25 semanas con feto vivo. Reporte de autopsia

Cristina Mariela Flórez Flórez^a, Diana Katherine Sandoval Martínez¹, Olga Mercedes Álvarez Ojeda¹, Ernesto García Ayala.¹

¹Departamento de Patología, Grupo de Patología Estructural, Funcional y Clínica de la Universidad Industrial de Santander (PAT-UIS). Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

^aAlumna XII nivel de Medicina, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: La mola hidatidiforme (MH) se caracteriza por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales, hiperplasia del trofoblasto y se clasifica en completa (MC) y parcial (MP), y difieren en su cariotipo, histopatología, clínica y riesgo de malignidad. Constituye el 1% de las pérdidas fetales en menores de 17 semanas. El objetivo de esta comunicación es exponer un caso de MP con feto de 25 semanas, al cual se le realizó autopsia en el 2014. **Caso clínico:** Primigesta de 21 años con pobre control prenatal y embarazo de 25 semanas con diagnóstico de preeclampsia y óbito fetal de sexo masculino de 615 g, al que se le solicitó autopsia demostrándose malformaciones múltiples con agenesia del cuerpo caloso, hidrocefalia supratentorial, hipoplasia cerebelosa, meningocele sacro, micropene, hipospadias y retardo del crecimiento intrauterino, la placenta de 750 g demostró hallazgos de enfermedad trofoblástica gestacional de tipo MP. **Discusión:** La MP presenta vellosidades coriónicas con hiperplasia trofoblástica y feto que tiende a fallecer en una temprana edad gestacional. El feto puede presentar anomalías congénitas secundarias a la aneuploidia y la distinción se basa en histopatología de la placenta, en casos difíciles se emplea citogenética o citometría de flujo. En el presente caso se encontraron características placentarias (degeneración hidrópica vellositaria, inclusiones e hiperplasia trofoblástica) y las malformaciones fetales relacionadas. **Conclusión:** El estudio histopatológico de la placenta y del producto de la gestación permiten el diagnóstico definitivo para poder determinar el seguimiento de la paciente y disminuir así las complicaciones.

PALABRAS CLAVE: *Mola hidatidiforme parcial, aneuploidía, enfermedad trofoblástica gestacional*

SUMMARY

Background: Hydatidiform moles (HM) are characterized by hydropic degeneration of chorionic villi, hyperplasia of the trophoblast and is classified in complete (CM) and partial (PM), and they are different in their karyotype, histopathology, clinical and risk of malignancy. It constitutes 1% of abortion in under 17 weeks. The purpose of this communication is to present a case of PM with 25-week fetus, which fetal autopsy in 2014. **Clinical case:** Primigravid of 21 years old, with a pregnancy of 25 weeks diagnosed with preeclampsia and stillbirth of 615 g, autopsy demonstrating multiple malformations with agenesia of corpus callosum, hydrocephalus, hypoplasia of the cerebellum, myeloschisis in the sacral region, micropenis, hypospadias and intrauterine growth retardation, the placenta (750 g) has findings of gestational trophoblastic disease

type PM. *Discussion:* The PM has villous tissue with trophoblastic proliferation and fetus tends to die at an early gestational age. The fetus has congenital abnormalities because the aneuploidy, diagnoses is based on histopathology of the placenta, in difficult cases cytogenetic or flow cytometry is used. In this case, placental characteristics (hydropic villus, trophoblastic proliferation and "pseudoinclusions") and related fetal malformations were found. *Conclusion:* The histopathological study of the placenta and the fetus allow a definitive diagnosis to determine the monitoring of the patient and thus reduce complications.

KEY WORDS: *Partial hydatiform mole, aneuploidy, gestational trophoblast disease*

INTRODUCCIÓN

La mola hidatidiforme (MH) hace parte de un grupo catalogado como enfermedad trofoblástica gestacional (ETG), y se caracteriza por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales con hiperplasia del trofoblasto y regularmente la ausencia del feto (1,2). El embarazo molar se ha clasificado en dos grupos: la mola completa y la mola parcial, las cuales difieren en su cariotipo, histopatología, presentación clínica y riesgo de malignidad (1-5). La mola completa o clásica no posee feto o embrión, y generalmente su cariotipo es 46,XX o 46,XY, todo el material genético proviene del padre, por la fertilización de un solo espermatozoide de un "huevo vacío" con subsecuente duplicación del material genético y menos frecuentemente por dispérmica (fertilización de un huevo vacío por 2 espermatozoides con fusión de los dos pronúcleos masculinos). Mientras que la mola parcial o incompleta son usualmente triploides (dos set de genes paternos y uno materno), pueden asociarse a la presencia de feto, embrión o saco gestacional y se desarrollan por la fertilización dispérmica de un óvulo (1,6-9)

El objetivo de esta comunicación es exponer un caso de mola parcial con feto de 25 semanas de edad gestacional al cual se le realizó autopsia en el Hospital Universitario de Santander/Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander en el 2014, y hacer una revisión de la literatura de esta entidad.

Caso clínico

Mujer de 21 años primigesta, con embarazo de 25 semanas, con diagnóstico de preeclampsia se-

vera y pobre control prenatal, en quien se atendió parto vaginal en podálica con ausencia de actividad cardíaca y pulsaciones del cordón, se envió cuerpo del óbito y la placenta para estudio para autopsia médico-científica. Feto de sexo masculino con retardo del crecimiento intrauterino, con peso de 615 gramos, talla 30,5 cm, longitud corona a cóccix de 19 cm, circunferencia craneana sobre el plano occipito-frontal de 21cm, perímetro torácico de 19 cm y perímetro abdominal de 15 cm, a nivel craneano se identificó baja implantación de los pabellones auriculares, sin defectos de la línea media facial ni a nivel de la pared abdominal, a nivel dorsal se identificó meningocele sacro, y micropene con hipospadias (Figura 1). Al examen interno se reconoció malformaciones múltiples con afectación del sistema nervioso central (agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia supratentorial, hipoplasia cerebelosa y meningocele sacro).

El disco placentario era irregular de 750 g de 20 x 15 x 4 cm, muestra en la cara fetal membranas opacas sin lesiones y cordón velamentoso en el que se observó quiste amniótico de 4 cm de diámetro promedio el cual no muestra compromiso de las estructuras vasculares. La cara materna exhibe vellosidades hidrópicas de aspecto vesicular mezcladas con otras pequeñas de apariencia usual. Histológicamente las vellosidades coriónicas presentan degeneración hidrópica y cavitaciones (cisternas) con hiperplasia del trofoblasto y presencia de inclusiones (Figura 2).

Se consideró que la muerte fetal ocurrió in útero en las 6 horas previas al parto por hipoxia extraplacentaria de causa materna (trastorno hipertensivo asociado al embarazo) e insuficiencia útero-placentaria con hallazgos de enfermedad trofoblástica gestacional de tipo mola parcial.



Figura 1. Feto 25 semanas que al examen macroscópico mostró baja implantación de los pabellones auriculares (imagen central) y quiste amniótico a nivel del cordón umbilical con micropene e hipospadia y bolsas escrotales casi imperceptibles (superior izquierda). En la región sacra hiperpigmentación cutánea con compromiso glúteo (inferior izquierda), identificando defecto del raquis de 0,7x1 cm con protrusión de las meninges (meningocele sacro). Hipoplasia del cerebelo (superior derecha), y evidencia en cavidad abdominal de gónadas masculinas (inferior derecha).

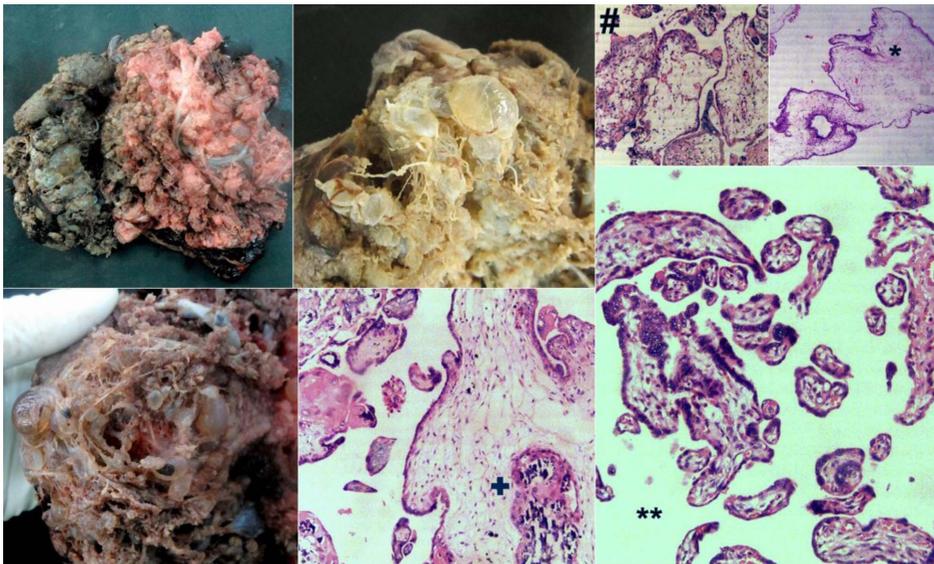


Figura 2. La imagen macroscópica muestra placenta con vellosidades hidrópicas de aspecto vesicular mezcladas con otras pequeñas de apariencia usual. Los cortes histológicos muestran vellosidades coriónicas con tamaños variables, algunas agrandadas con degeneración hidrópica y cisternas (*), otras con bordes festoneados con apariencia geográfica (#), e hiperplasia del trofoblasto con presencia de inclusiones en algunas de estas (+), y en otras áreas exhiben fibrosis estromal son de pequeño tamaño con calcificaciones (**) (H&E).

DISCUSIÓN

En 1976 se clasificó la mola hidatidiforme en completa o parcial de acuerdo a las características morfológicas y citogenéticas (1,10). La mola completa se caracteriza por una rápida progresión, una inflamación hidrópica de las vellosidades coriónicas e hiperplasia trofoblástica, ausencia de embrión o feto, y un cariotipo diploide de origen paterno (46,XX o 46,XY), y está asociado a enfermedad trofoblástica maligna; sus síntomas característicos son el sangrado vaginal irregular, aumento tamaño del útero, quistes ováricos, elevación marcada de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG) (2,4,5). La mola parcial presenta vellosidades coriónicas de diferentes tamaños, con progresión lenta y focal de la vellosidad que por contener vasos sanguíneos presentan menor cambio hidrópico, observándose hiperplasia trofoblástica (1,2,4,8). También se pueden reconocer estructuras de embrión o feto que tiende a fallecer en una temprana edad gestacional por la presencia de complicaciones maternas y fetales, entre las que se destaca el desarrollo de trastorno hipertensivo asociado al embarazo de aparición temprana, que presenta rangos de severidad y puede observarse hasta en el 40% de los casos, si la gestación alcanza el segundo trimestre (7,10). Cuando el feto se identifica hay retardo en el crecimiento intrauterino y anomalías congénitas asociadas a triploidia (5,8).

Se estima que la mola parcial tiene una frecuencia de 1:700 de los embarazos con resultado adverso, pero los datos no son exactos porque en la mayoría de los casos no se diagnóstica y transcurren como abortos espontáneos del primer trimestre, se piensa que representan al 1% de las pérdidas fetales, entre las semanas 7 y 17, y los casos de nacidos vivos ocurren con una frecuencia de 1/100.000, por lo general los casos que sobreviven al término son mosaicos (6,8,11,12). Existen dos formas en las que se puede presentar feto asociado a la presencia de mola hidatidiforme: huevo triploide dispérmico con mola parcial y feto, donde por lo general el feto está malformado y no es viable, o gemelar verdadero donde existe un embarazo normal asociado a una mola completa (1,9).

Las placentas con mola parcial por lo general presentan la mayoría de las características patológicas y clínicas de la mola completa pero en forma atenuada (4,13). La distinción se basa en el examen histopatológico y en casos difíciles se emplea la citogenética, citometría de flujo, o inmunohistoquímica (11). Las características histopatológicas empleadas para el diagnóstico de la mola parcial son: 1) Hiperplasia del sincitiotrofoblasto circunferencial o multifocal, 2) Edema focal de las vellosidades con cavitación, 3) Vellosidades con bordes irregulares, 4) Inclusiones trofoblásticas dentro del

estroma vellositario (8,9,14). Adicionalmente presentan fragmentos de tejido embrionario/fetal como vasos sanguíneos con glóbulos rojos, amnios, placa coriónica, cordón umbilical (1,10). Cuando los tejidos fetales son muy evidentes se pueden observar características de malformaciones (8).

Los fetos son pequeños para su edad gestacional con un crecimiento disarmónico, que pueden presentar malformaciones de sistema nervioso central como defectos de tubo neural (encefalocele, espina bífida), holoprosencefalia, agenesia de bulbos y tractos olfatorios (arriencefalia), hipoplasia del cerebelo, agenesia del cuerpo calloso con alteraciones faciales como microftalmia, micrognatia, aplanamiento del puente nasal, hendidura labio-palatina, baja implantación de los pabellones auriculares, cuello corto, en los fetos masculinos se puede observar hipospadias, criptorquidia y micropene, y se ha descrito alteraciones internas como atresia intestinal, hernia diafragmática o inguinal, anomalías biliares, cardiopatía congénita y riñón poliquistico (9).

La presencia de mola parcial con feto vivo es inusual por la variedad de complicaciones clínicas materno-fetales que pueden presentarse, entre otras asociadas a la proliferación trofoblástica como son el desarrollo de preeclampsia temprana, hemorragias del primer trimestre, hipertiroidismo materno entre otros (1,6,10). El seguimiento postparto va encaminado a detectar formas tempranas de enfermedad trofoblástica persistente y así evitar complicaciones ulteriores, siendo la medición sérica de los valores de la β -HCG un marcador sensible, dado que esta es producida por el trofoblasto hiperplásico (7). En el presente caso se encontraron características placentarias que demostraron la degeneración hidrópica vellositaria asociado a la hiperplasia del trofoblasto, la presencia de inclusiones trofoblásticas y las malformaciones fetales relacionadas. En los controles clínicos ulteriores la paciente tuvo negativización de los controles séricos de β -HCG y los controles ecográficos no mostraron enfermedad trofoblástica persistente. El hallazgo de trastorno hipertensivo asociado al embarazo de desarrollo temprano puede hacer sospechar la presencia de MH.

CONCLUSIÓN

El antecedente de MH constituye un factor de riesgo importante por la posibilidad de recurrencia o de presentar mola invasora o desarrollar coriocarcinoma, el adecuado estudio histopatológico de la placenta y los productos de la gestación permiten el diagnóstico definitivo para poder determinar el seguimiento de la paciente y disminuir así las posibles complicaciones.

REFERENCIAS

1. Juárez Azpilcueta A, Islas Domínguez L, Durán Padilla MA. Mola hidatidiforme parcial con feto vivo del segundo trimestre. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75(2):137-9.
2. Dhingra KK, Gupta P, Saroha V, Akhila L, Khurana N. Partial hydatidiform mole with a full-term infant. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52:590-1.
3. Rice LW, Lage JM, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Repetitive complete and partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1989;74(2):217-9.
4. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66(5):677-81.
5. Wood SJ, Sephton V, Searle T, Troup S, Kingsland Ch. Case of partial hydatidiform mole after intracytoplasmic sperm injection and assisted zona hatching. *BJOG* 2002;109:964-6.
6. Garc M, Bautista E. Caso clínico Embarazo molar parcial: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(7):432-5.
7. López Baños L, Oliva Rodríguez JA, Pérez Trujillo J, Hernández Pérez EP, Hernández Pérez T. Mola hidatiforme parcial. *Rev Cuba Obstet Ginecol* 2012;38(3):431-7.
8. Gutiérrez C. Aproximación al diagnóstico de las anomalías del desarrollo. En: Gutiérrez C. *Temas de patología perinatal y pediátrica*. Montevideo, Uruguay. *BiblioMédica*; pp247-50.
9. Baergen RN. Hydatidiform Moles. Chapter 23. *Manual of Pathology of the Human Placenta*. Second Edition. New York. Springer. pp 427-46.
10. Juárez AA, Durán PM, Islas DL, Martínez MS. Mola parcial con feto vivo, análisis clínico, morfológico y genético. *Rev Mex Pediatr* 2009;76(5):212-4.
11. Genest DR. Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, and gold standards for diagnosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20(4):315-22.
12. Goldstein DP, Horowitz NS. Hydatidiform mole: Epidemiology, clinical features, and diagnosis. *Up to Date* 2015:1-21.
13. Szulman AE, Surti U. The clinicopathologic profile of the partial mole. *Obstet Gynecol* 1982;59(5):597-602.
14. Howat A, Beek S, Fox H, Harris S, Hill A, Nicholson C, Williams RA. Can histopathologists reliably diagnose molar pregnancy? *J Clin Pathol* 1993;46(7):599-602.

Casos Clínicos

SIADH secundario a adenocarcinoma seroso de ovario tratado con Tolvaptán

*Marta Araujo Castro*¹, *Ainhoa Abad López*¹, *Lourdes Gutiérrez Sanz*², *Nuria Palacios García*¹.

Servicio de Endocrinología y Nutrición¹, Servicio de Oncología Médica². Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid, España.

RESUMEN

La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente en el medio hospitalario, y en un 30% de los casos se debe a un síndrome de secreción inapropiada de vasopresina (SIADH). El SIADH está descrito como cuadro paraneoplásico endocrinológico en múltiples tumores, entre los que excepcionalmente se encuentra el de ovario y las neoplasias ginecológicas en general. Presentamos un caso de SIADH paraneoplásico por un citoadenocarcinoma seroso de ovario de alto grado, estadio IV. Se trata del primer caso de SIADH crónico por cáncer de ovario tratado con Tolvaptán. En el presente caso el objetivo de eunatremia se alcanzó con una dosis baja de acuarético, lo que apoya la elevada sensibilidad, ya previamente documentada, de los SIADH tumorales al tratamiento con Tolvaptán.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH), hiponatremia, tolvaptán*

SUMMARY

Hyponatremia is the most common electrolyte disturbance in hospitals, and 30% of cases are due to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). SIADH is described as an endocrine paraneoplastic syndrome in multiple tumors including, ovary and gynecological malignancies in general, although these are exceptional. We report a case of paraneoplastic SIADH for high-grade serous ovarian cystadenocarcinoma stage IV. This is the first case of chronic SIADH for ovarian cancer treated with Tolvaptan. In this case the target of eunatremia was reached with a low dose of aquaretic, which supports the high sensitivity, as previously documented, of paraneoplastic SIADH to Tolvaptan.

KEY WORDS: *Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), hyponatremia, tolvaptán*

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es un trastorno electrolítico definido como una concentración de sodio en sangre por debajo de 135 mmol/l. Se considera la alteración electrolítica más frecuente en el

medio hospitalario, y en un 30% de los casos se debe a un síndrome de secreción inapropiada de vasopresina (SIADH) (1). El SIADH a su vez puede ser debido a múltiples causas, entre las que destaca la etiología tumoral. El SIADH está descrito como cuadro paraneoplásico endocrinológico en

múltiples tumores, entre los que excepcionalmente se encuentra el de ovario, y las neoplasias ginecológicas en general (2). Los síntomas de la hiponatremia pueden confundirse con frecuencia con la clínica causada por el propio tumor, sobretodo en caso de hiponatremias crónicas.

El tratamiento ideal en los SIADH tumorales es el control adecuado de la neoplasia subyacente, que como ocurre con los adenocarcinomas de ovario, con frecuencia no es posible por la presencia de diseminación en el momento del diagnóstico, lo que hace necesario el plantearse otras medidas terapéuticas para controlar la hiponatremia. Entre estas destaca el Tolvaptán, fármaco muy eficaz en el SIADH, disponible para su administración oral y con escasos efectos secundarios (3). Además es destacable la elevada sensibilidad de los SIADH tumorales a los acuaréticos.

Presentamos el caso de una paciente con un SIADH tumoral por un adenocarcinoma seroso de ovario que presentó una excelente respuesta al tratamiento con dosis bajas de Tolvaptán.

Caso clínico

Mujer de 42 años remitida a consultas de Endocrinología en Diciembre del 2014 para estudio y tratamiento de hiponatremia. En junio de 2013 había sido diagnosticada de cistoadenocarcinoma seroso de ovario de alto grado, estadio IV (metástasis ganglionares y peritoneales). Inicialmente se trató con cirugía radical y posteriormente, entre julio y noviembre del 2013 recibió 7 sesiones de quimioterapia (QMT) adyuvante con carboplatino + paclitaxel. En octubre de 2014 se evidenció progresión peritoneal y aparición de metástasis hepáticas. Al revisar la historia clínica se objetivó hiponatremia entre 125-134 mmol/l (normal: 135-145 mmol/l) desde julio de 2013, con valores previos normales. En la anamnesis dirigida la paciente negaba toma de diuréticos y no refería clínica gastrointestinal ni

neurológica. No presentaba edemas y el resto de la exploración física era normal. Con la impresión clínica de hiponatremia euvolémica se procedió a su estudio (Tabla I), confirmándose el diagnóstico de SIADH.

Las pruebas de imagen descartaron patología pulmonar y del SNC por lo que finalmente se estableció el diagnóstico de SIADH crónico de origen paraneoplásico por cistoadenocarcinoma seroso de ovario.

La paciente ingresó en Endocrinología para inicio de tratamiento con Tolvaptán. Tras la administración de una primera dosis de 15 mg presentó una marcada elevación de la natremia (mayor de 6 mmol/l en 6 horas) por lo que al alta se indicó una dosis de mantenimiento de 15 mg/72 h.

En enero de 2015 ingresó para rescate quirúrgico (resección de adenopatías paraaórticas y metástasis hepáticas). En el postoperatorio se constató tendencia a la hiponatremia al final del intervalo entre dosis consecutivas de Tolvaptán por lo que se ajustó la posología reduciendo la dosis (de 15 a 7,5 mg) y el intervalo interdosis (de 72 a 48 horas). En el seguimiento posterior se objetivó eunatremia mantenida estricta, con buena tolerancia al fármaco. Finalmente, en abril de 2015, la paciente recibió un segundo curso de tratamiento QMT, sin que se evidenciaran alteraciones de la natremia durante el mismo (Tabla II).

DISCUSIÓN

El cáncer de ovario y las neoplasias ginecológicas en general son una etiología infrecuente de SIADH tumoral (4). En la literatura únicamente se han descrito 6 casos de SIADH secundario a tumores de ovario (3 teratomas inmaduros, 2 carcinomas y 1 cistoadenoma) (5,6). El presenta caso representa, por tanto, el primero debido a un cistoadenocarcinoma.

Tabla I
ESTUDIO ANALÍTICO DE LA HIPONATREMIA

Parámetro	Sangre (valores normales)	Orina
Sodio	126 mmol/l (135-145)	113 mmol/l
Potasio	3,9 mmol/l (3,5-5)	69 mmol/l
Osmolaridad	265 mOsm/l (275-295)	725 mosm/l
Otras determinaciones	Glucosa: 84 mg/dl (60-100), Creatinina 0,4 mg/dl (0,5-0,9), TSH 1,22 µUI/ml (0,35 - 5,0), T4L 1,77 ng/dl (0,7 - 1,98), Cortisol 13,7 µg/dl (4,3- 22,4).	

Tabla II
EVOLUCIÓN DE LA NATREMIA PARALELA AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Fecha	Tratamiento	Sodio post-tratamiento (mmol/l)
Junio 2013	Cirugía radical	130
Julio 2013	Inicio QMT adyuvante	
10 Julio	1ª sesión	-
31 Julio	2ª sesión	127
21 Agosto	3ª sesión	126
11 Septiembre	4ª sesión	-
2 Octubre	5ª sesión	134
24 Octubre	6ª sesión	134
15 Noviembre	7ª sesión	139
Octubre 2014	Antes de Tolvaptán	129
Diciembre 2014	Tolvaptán 15 mg/72 h	138-143
Enero 2015	Rescate quirúrgico + Tolvaptán 7,5 mg/48 h	138-142
Abril 2015	Segundo curso QMT + Tolvaptán 7,5 mg/48 h	135-142

Las manifestaciones clínicas del SIADH son resultado de la hiperhidratación de las células neuronales, consecuencia, a su vez, de la hipoosmolaridad plasmática. Su intensidad puede ser leve, moderada o grave, en función de la severidad de la hiponatremia, y sobre todo de su velocidad de instauración. En hiponatremias crónicas (más de 48 horas de evolución) y de grado leve-moderado, como en nuestro caso, los síntomas son inespecíficos (anorexia, debilidad, náuseas) y a menudo atribuidos de forma errónea al propio tumor, por lo que el índice de sospecha debe ser elevado para identificar la verdadera causa de los mismos (7).

El diagnóstico de SIADH se establece por la presencia de hiponatremia hipoosmolar, osmolaridad en orina mayor de 100 mosm/kg y Na en orina mayor de 20-40 mmol/l, tras haber excluido hipotiroidismo, insuficiencia adrenal y uso de diuréticos. Una vez establecido el diagnóstico hay que buscar la causa subyacente. La producción ectópica de hormona antidiurética (ADH) por una neoplasia se considera la segunda causa más frecuente (aproximadamente el 30% de los casos), siendo el cáncer microcítico de pulmón el causante de hasta el 80% de los casos de SIADH tumoral (8). En pacientes con cáncer es uno de los trastornos metabólicos más frecuentes (presente en 1-2% de los oncológicos en general, y en el 10% de pacientes

con cáncer microcítico de pulmón) (9). No obstante, en los pacientes oncológicos pueden coexistir otras causas de SIADH diferentes al propio tumor, lo que obliga a descartar otras etiologías (infecciones pulmonares, fármacos quimioterápicos del tipo vincristina, vinblastina, cisplatino o ciclofosfamida y alteraciones del sistema nervioso central).

Nuestra paciente recibió tratamiento con cisplatino, fármaco asociado con el desarrollo de SIADH (10). Sin embargo, la evolución de la natremia permite descartar su papel etiológico en este caso: la hiponatremia estaba ya presente antes del inicio de la QMT y mejoró con este tratamiento, paralelamente a la disminución de la carga tumoral.

La medida terapéutica más importante en el SIADH crónico, consiste, siempre que sea posible, en eliminar la causa subyacente. En el caso del SIADH tumoral se trata de lograr el control eficaz de la neoplasia: típicamente la regresión tumoral se correlaciona con la resolución del SIADH, y la progresión tumoral con la recurrencia del trastorno (11,12). De acuerdo con esta evolución, en nuestra paciente se observó una mejoría inicial de la natremia a partir de la quinta sesión de la QMT, coincidiendo con la reducción de la carga tumoral, y un empeoramiento posterior coincidiendo con la recidiva tumoral. Posteriormente, ante la imposibilidad de lograr la erradicación del tumor, fue necesario

instaurar un tratamiento específico para controlar la hiponatremia (13). Las principales opciones terapéuticas en esta situación incluyen restricción hídrica, suplementos orales de sal, diuréticos de asa, demeclociclina, urea y vaptanes.

La restricción hídrica fue desestimada dado que el cálculo del índice de Furst (Na+K en orina/Na en plasma) arrojó un resultado superior a 1, prediciendo una nula respuesta a esta terapia. Los suplementos de sal y la urea oral se desestimaron por su mala tolerancia, y la demeclociclina por sus efectos tóxicos. El Tolvaptán es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V2. Al impedir la unión de la vasopresina a su receptor, y por tanto la movilización de la aquaporina 2 a la membrana celular, provoca un aumento de la acuarexis sin incrementar la pérdida de electrolitos (14). En nuestra paciente se consideró la opción terapéutica más adecuada pues se trata de un fármaco eficaz para la corrección de la hiponatremia leve-moderada por SIADH, con escasos efectos secundarios y disponible para administración oral (15). En el presente caso, el control de la hiponatremia se logró con dosis bajas del fármaco, confirmado la elevada sensibilidad de los pacientes con SIADH paraneoplásico al tratamiento con Tolvaptán, tal como se ha descrito previamente (16).

CONCLUSIÓN

El cáncer de ovario es una causa infrecuente de SIADH tumoral. La neoplasia suele estar diseminada cuando se presenta el SIADH, por lo que no es posible la curación de la neoplasia, y por tanto tampoco el control del SIADH, siendo necesaria la aplicación de otros tratamientos. El Tolvaptán ha demostrado ser eficaz para el control de la natre-mia, con una baja dosis, lo que confirma la elevada sensibilidad al fármaco que típicamente suelen presentar los SIADH paraneoplásicos.

REFERENCIAS

1. Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356(20):2064-72.
2. Goldvaser H, Rozen-Zvi B, Yerushalmi R, Gafter-Gvili A, Lahav M, Shephselovich D. Malignancy associated SIADH: Characterization and clinical implications. *Acta Oncol* 2016;55(9-10):1190-5.
3. Aylwin S, Burst V, Peri A, Runkle I, Thatcher N. 'Dos and don'ts' in the management of hyponatremia. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(9):1755-61.
4. Martina C, Murphy and Merry J. Markham. Rare case of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone as the initial presentation of ovarian cancer recurrence. *J Clin Oncol* 2015;33(9):e48-9.
5. Roman H, Verspyck E, Sentilhes L, Barau G.. Immature ovarian teratoma with hyponatremia and low antidiuretic hormone level. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 2):1108-10.
6. Lam SK, Cheung LP. Inappropriate ADH secretion due to immature ovarian teratoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996;36(1):104-5.
7. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysse DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378(9804):1741-55.
8. Murphy MC, Markham MJ. Rare case of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone as the initial presentation of ovarian cancer recurrence. *J Clin Oncol* 2015;33(9):e48-9.
9. Yokoyama Y, Shigeto T, Futagami M, Mizunuma H. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone following carboplatin-paclitaxel administration in a patient with recurrent ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(5):531-2.
10. Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumor lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. *Ann Oncol* 2000;11(8):1061-5.
11. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):838-54.
12. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist* 2012;17(6):756-65.
13. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, Poch E. [The treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion]. *Med Clin (Barc)* 2013;141(11):507.e1-507.e10.
14. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2099-112.
15. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30(2):175-87.
16. Kenz S, Haas CS, Werth SC, Bohnet S, Brabant G. High sensitivity to tolvaptan in paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). *Ann Oncol* 2011;22(12):2696.

Casos Clínicos

Hemorragia intracraneal asociada a preeclampsia severa

Marysabel Cogollo G.¹, Luis Carlos Julio N.^{2,3}, Daniel Enrique Alvarado C.^{2,3}

¹Residente de Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Colombia. ²Cuidados Intensivos, Clínica El Bosque y Clínica Madre Bernarda, Cartagena, Colombia. ³Cuidados Críticos e Intensivos, Universidad San Jorge, España.

RESUMEN

La hemorragia intracraneal constituye una patología poco frecuente del embarazo y asociada a pobres resultados materno-fetales. Dentro de sus causas se encuentra, la preeclampsia severa, la cual aumenta la mortalidad en estas pacientes. Se presenta el caso de una gestante que acude al servicio de urgencias con síntomas neurológicos e hipertensión arterial, diagnosticándose preeclampsia severa, con realización de cesárea de urgencia. La tomografía de cráneo mostró hemorragia temporal izquierda, requiriendo manejo en cuidados intensivos con posterior estabilización y alta médica. La hemorragia intracraneal requiere un alto índice de sospecha, monitoreo intensivo y manejo multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: *Ictus, hemorragia cerebral, preeclampsia*

SUMMARY

Intracranial hemorrhage is a rare complication during pregnancy, it is associated with poor maternal and fetal outcomes. Cerebral haemorrhage caused by pre-eclampsia increases mortality in these patients. We present the case of a pregnant woman who consulted to the service of urgencies with neurological symptoms and hypertension. Severe preeclampsia was diagnosed. She underwent successful emergent cesarean section. The brain scan showed a left temporal hemorrhage. She required intensive care management with subsequent stabilization and discharged from the hospital. Intracranial hemorrhage requires a high index of suspicion, intensive monitoring, and a multidisciplinary approach.

KEY WORDS: *Stroke, intracranial hemorrhage, preeclampsia*

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intracraneal (HIC) durante la gestación, se presenta alrededor de 4,3 a 8 casos/100.000 embarazos (1,2) y está asociada a pobres resultados materno-fetales. Las principales causas son: anomalías vasculares, preeclampsia/eclampsia, coagulopatía e idiopática (3). La mortalidad materna oscila entre el 18 - 38% (1,2,4) y se relaciona con secuelas neurológicas permanentes

en los sobrevivientes (4). Los factores asociados a mortalidad son la preeclampsia y la demora de más de 3 horas en el diagnóstico (4). Por eso, la importancia de realizar un diagnóstico oportuno para impactar en el pronóstico.

Presentamos el caso de una paciente, que acude al servicio de urgencias 16 horas después del inicio de la sintomatología, con preeclampsia severa más hemorragia temporal izquierda.

Caso clínico

Mujer de 33 años de edad con embarazo de 33 semanas, que consulta por cuadro clínico caracterizado por cefalea intensa y alteraciones visuales, manejada con analgésicos en otro centro médico. Por persistencia de la sintomatología, aparición de disartría y disminución de la fuerza muscular en el hemicuerpo derecho acude a nuestra institución 16 horas después del inicio de los síntomas. No acusa antecedentes médicos de importancia, alérgicos ni familiares. Embarazo controlado. Gesta 3, Para 2, Aborto 1. Antecedente de cesárea anterior. Sin antecedentes de hipertensión arterial previa.

Los signos vitales fueron: presión arterial (PA): 180/100 mmHg, frecuencia cardiaca (FC): 74 latidos/min, frecuencia respiratoria (FR): 18 respiraciones/min. Orientada, examen cardiopulmonar normal, abdomen con altura uterina de 31 cm, frecuencia cardiaca fetal de 150 latidos/min, sin contracciones uterinas, feto longitudinal en podálica, genitales externos de aspecto normal, sin cambios cervicales. Examen neurológico: Glasgow 15/15, pupilas isocóricas reactivas, fuerza muscular: miembro superior derecho 2/5, miembro inferior derecho 4/5, hemicuerpo izquierdo 5/5.

Los exámenes mostraban hemoglobina: 10,3 g/dl; leucocitos: 9530/mm³; plaquetas: 303.000/mm³; tiempos de coagulación no prolongados; sin alteración en la función renal; glucosa: 111 mg/dl, aspartato aminotransferasa (AST): 82 U/L; alanina aminotransferasa (ALT): 72 U/L; lactato deshidrogenasa (LDH): 819 U/L.

Se diagnostica preeclampsia severa y se inicia manejo con labetalol en bolo, sulfato de magnesio y antihipertensivos orales. Se interrumpe el embarazo mediante cesárea de urgencia. Recién nacido con peso de 2100 g, Apgar 7 al minuto y 8 a los 10 minutos, requiriendo traslado a UCI neonatal e intubación orotraqueal. La paciente se traslada a Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCI) donde ingresa con PA: 178/83 mmHg, FC: 76 latidos/min, FR: 20 respiraciones/min, saturación arterial de oxígeno: 99%. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo que mostró hematoma en proyección del núcleo lenticular izquierdo de 20 mm de diámetro mayor, rodeado de edema perilesional (Figura 1). Evaluada por neurocirujano consideró tratamiento conservador. Se inició nifedipina 30 mg c/8 horas y completó esquema con sulfato de magnesio 1 g/hora por 24 horas. Reporte de proteinuria fue de 650 mg en 24 horas. En los días posteriores, existe normalización de las presiones

arteriales, mejoría de la fuerza muscular, reducción de los niveles de transaminasas y LDH (Tabla I), con TAC de cráneo control que evidenciaba disminución del edema perilesional, por lo cual no se realizan otros exámenes complementarios. Fue trasladada a sala general y posterior alta médica al día quinto de hospitalización.

DISCUSIÓN

El presente caso observamos una gestante quien acude con síntomas neurológicos en el tercer trimestre, asociada a hipertensión, transaminasas elevadas y hemorragia talámica izquierda, considerándose HIC secundaria a preeclampsia severa.

El embarazo predispone al desarrollo de enfermedad cerebrovascular (ECV) (5), presentándose con mayor frecuencia en el postparto (6). Entre un 14 a 55% de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en el embarazo son debido a preeclampsia grave, eclampsia, o síndrome de HELLP (6,7).

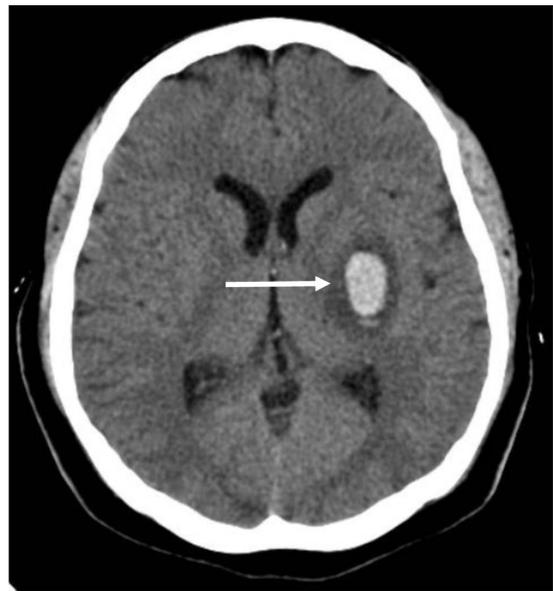


Figura 1. Tomografía axial computarizada de cráneo de la paciente. Presenta hematoma en proyección del núcleo lenticular izquierdo de 20 mm de diámetro mayor, rodeado de edema perilesional (flecha).

Tabla I
EVOLUCIÓN DE LOS EXÁMENES DE LABORATORIO Y LA FUERZA MUSCULAR

Estudio	Al Ingreso	48 h	120 h	Valores de referencia
AST	82	30	30	7 - 40 UI/L
ALT	72	48	39	10 - 40 UI/L
LDH	819	600	570	105 a 333 UI/L
FM	MID: 4/5 MSD: 2/5	MID: 5/5 MSD: 4/5	MID:5/5 MSD:4/5	5/5

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; FM: fuerza muscular; MSD: Miembro superior derecho; MID: Miembro inferior derecho.

Fisiológicamente en la gestación se presentan todos los componentes de la triada de Virchow para trombosis. La compresión de la vena cava inferior y las iliacas por el útero grávido, causan lesión vascular. La compliancia venosa disminuida permite la estasis venosa y la congestión. Asimismo se produce un aumento progresivo de los factores procoagulantes (I, VII, VIII, IX, X, XII y XIII) mediados por la acción estrogénica, siendo mayor en el tercer trimestre, con disminución de algunos factores inhibidores como la proteína S, antitrombina III y una resistencia adquirida al anticoagulante endógeno proteína C activada, todo lo anterior genera un estado de hipercoagulabilidad con el riesgo de trombosis (6).

Fisiopatológicamente en la preeclampsia, existen espasmos sistémicos de arterias pequeñas, daño del endotelio vascular, aumento de la permeabilidad capilar cerebral, extravasación de las células sanguíneas al espacio extravascular y generación del sangrado (8). Además el incremento drástico de la presión en los vasos sanguíneos del cerebro, puede conducir a ruptura y sangrado (9).

Dentro de los factores de riesgo asociado a ECV hemorrágica en el embarazo, encontramos la multiparidad, cada paridad adicional aumenta el riesgo de 1,27 para la HIC (10). Esta entidad también es más común en mujeres de mayor edad con hipertensión crónica (11). El área estriato-capsular, tálamo, cerebelo y el tallo cerebral son los sitios más frecuentemente afectados en la HIC hipertensiva (12). Otros factores de riesgo para ictus son: diabetes, cardiopatías, anemia de células falciformes, trombocitopenia, tabaquismo, lupus eritematoso sistémico, migraña, trombofilia y complicaciones obstétricas como la hemorragia e infección posparto y la hipertensión arterial (13). El único factor de riesgo identificado en la paciente fue la multiparidad.

En la HIC, la cefalea es el signo más común y en ocasiones, es muy difícil de diferenciar con la cefalea benigna, a menos que aparezcan graves complicaciones (14). También puede manifestarse con náuseas, vómitos, convulsiones, alteraciones de la consciencia, alteraciones visuales, parálisis y fiebre (4). Los síntomas iniciales de la HIC, fácilmente pueden confundirse por los síntomas propios de la preeclampsia, también por el resultado de los efectos del tratamiento con la infusión de sulfato de magnesio y por otras patologías, como por ejemplo, la infección puerperal, en caso de debutar con fiebre. Además, no es usual considerarla en primera instancia por los obstetras, debido a la baja incidencia de esta patología (9), asimismo, no siempre se dispone de centros médicos con estudios imagenológicos o especialistas las 24 horas, que puedan facilitar el diagnóstico oportuno (15).

Aunque la preeclampsia es causa frecuente de HIC, existen otras etiologías, como malformaciones arteriovenosas, aneurismas cerebrales, coagulopatías (6), trombosis venosa del seno cerebral, angiopatías, coriocarcinoma, endocarditis bacteriana, la apoplejía pituitaria, anticoagulación y el abuso de cocaína (15). La realización de estudios adicionales, como la resonancia magnética y angiografía cerebral, pueden ser necesarios cuando la TAC no es diagnóstico (7). El aneurisma o malformación arteriovenosa comúnmente provoca una hemorragia subaracnoidea, mientras que la HIC por preeclampsia habitualmente es intraparenquimatosa (16).

En nuestro caso, los síntomas iniciales fueron visuales, posteriormente la paciente presentó disartria y hemiparesia derecha, asociada a presiones arteriales elevadas, con evidencia de sangrado intracerebral a nivel talámico, sin hemorragia subaracnoidea y paraclínicos que no mostraban coagulopatía. Debido a la estabilización de las presiones arteriales, recuperación de la fuerza muscular, sin

aumento del hematoma en el control tomográfico, se decidió no realizar estudios adicionales.

En cuanto al manejo de la HIC, éste debe ser multidisciplinario, con la participación de neurología, neurocirugía, obstetricia, anestesiología, radiología y neonatología y monitoreo continuo de signos vitales. En caso de malformaciones arteriovenosas y aneurismas cerebrales las terapias son a menudo las mismas que las utilizadas para el tratamiento de pacientes no embarazadas, y son más eficaces cuando se inician en el momento oportuno, ya que el retraso en el tratamiento puede dar lugar a importantes déficits neurológicos a largo plazo (7). En el contexto de la preeclampsia se recomienda la terminación del embarazo, puesto que esto disminuye la severidad de la enfermedad. Se debe administrar sulfato de magnesio, el cual reduce la incidencia de eclampsia (17) y la terapia antihipertensiva. Los medicamentos de primera línea son el labetalol, la hidralazina, así como la nifedipina oral (15). La meta no es normalizar las presiones, sino llevar la PAS a un nivel de 140 a 150 mmHg y la PAD entre 90 a 100 mmHg (18). El abordaje de nuestra paciente incluyó el traslado a la UCI, valoración multidisciplinaria y el empleo de labetalol, infusión de magnesio y nifedipina oral.

CONCLUSIÓN

La HIC es una patología rara durante el embarazo, asociada a complicaciones materno-fetales. La demora en el diagnóstico, la preeclampsia y el síndrome de HELLP son factores asociados a mortalidad materna. Se requiere un alto índice de sospecha y apoyo multidisciplinario, en el abordaje de una paciente materna con hemorragia cerebral, para impactar en el pronóstico.

REFERENCIAS

- Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and the puerperium. *Stroke* 1995;26(6):930-6.
- Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000;31(12):2948-51.
- Moatti Z, Gupta M, Yadava R, Thamban S. A review of stroke and pregnancy: incidence, management and prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;181(10):20-7.
- Yoshimatsu J, Ikeda T, Katsuragi S, Minematsu K, Toyoda K, Nagatsuka K, et al. Factors contributing to mortality and morbidity in pregnancy-associated intracerebral hemorrhage in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(5):1267-73.
- Grear KE, Bushnell CD. Stroke and pregnancy: clinical presentation, evaluation, treatment, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(2):350-9.
- Feske SK. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol* 2007;27(5):442-52.
- Shanker SA, Edlow JA, O'Brien K. Cerebrovascular emergencies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(5):721-31.
- Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001;12(4):456-60.
- Liang ZW, Lin L, Gao WL, Feng LM. A clinical characteristic analysis of pregnancy-associated intracranial haemorrhage in China. *Sci Rep* 2015;5(3):1-6.
- Jung SY, Bae HJ, Park BJ, Yoon BW. Parity and risk of haemorrhagic strokes. *Neurology* 2010;74(18):1424-9.
- J Dai X, Diamond JA. Intracerebral hemorrhage: a life-threatening complication of hypertension during pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(11):897-900.
- Imaizumi T, Horita Y, Chiba M, Hashimoto Y, Honma T, Niwa J. Dot-like hemosiderin spots on gradient echo T2*-weighted magnetic resonance imaging are associated with past history of small vessel disease in patients with intracerebral hemorrhage. *J Neuroimaging* 2004;14(3):251-7.
- James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):509-16.
- Hosley C, McCullough LD. Acute neurological issues in pregnancy and the peripartum. *Neurohospitalist* 2011;1(2):104-16.
- Cuero MR, Varelas PN. Neurologic complications in pregnancy. *Crit Care Clin* 2016;32(1):43-59.
- Oudghiri N, Behat M, Elchhab N, Doumiri M, Tazi AS. Spontaneous subdural hematoma associated with preeclampsia: a case report and literature review. *Pan Afr Med J* 2014;19(10):213.
- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9321):1877-90.
- Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):521-5.

Casos Clínicos

Hemangioma cutáneo gigante en extremidad inferior fetal con diagnóstico ecográfico prenatal: reporte de un caso

Ángela Franco Sansaloni¹, Carmina Bovea Beltrán¹, Roser Batalla Gurrea¹, Sebastián Ortolá Chumillo¹, Elía Villar Graullera¹, César Romeo Cabrera León.¹

¹Adjuntos del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Hospital General y Universitario de Castellón. España.

Primer y segundo autor han colaborado de forma equitativa en la elaboración de este artículo.

RESUMEN

Antecedentes: Los hemangiomas cutáneos son unas de las anomalías congénitas más frecuentes en el recién nacido. La búsqueda bibliográfica revela que la información respecto a su diagnóstico prenatal y actitud terapéutica es muy dispersa. *Caso clínico:* Presentamos el diagnóstico prenatal de un hemangioma fetal de grandes dimensiones, de 63 x 48 mm, localizado en cara anterior del muslo fetal izquierdo que es detectado inicialmente por ecografía en la semana 28 y confirmado por resonancia nuclear magnética. *Conclusiones:* Planteamos las alternativas diagnósticas que surgen ante este hallazgo, así como su pronóstico y manejo.

PALABRAS CLAVE: *Hemangioma cutáneo gigante, diagnóstico prenatal, ecografía*

SUMMARY

Background: Cutaneous hemangiomas are a really common congenital malformation in neonates. A literature search has revealed a sparsity of information about prenatal diagnosis and management. *Case report:* We present the prenatal diagnosis of a giant-size cutaneous hemangioma (63 x 48 mm), located in the left thigh by ultrasonography in the 28th week of pregnancy and confirmed by magnetic resonance imaging. *Conclusion:* We propose diagnostic possible alternatives, prognosis and management.

KEY WORDS: *Cutaneous hemangioma, prenatal diagnosis, ultrasonography*

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas son tumores vasculares benignos muy comunes dentro de las anomalías congénitas (1). La mayoría de ellos aparecen como pequeñas lesiones fundamentalmente localizadas en cabeza y cuello que pasan inadvertidas durante las

exploraciones ecográficas intraútero por su insignificante tamaño, en estos casos no se acompañan de transcendencia clínica y se resuelven espontáneamente durante la infancia (2). Sin embargo, los hemangiomas gigantes sí se han visto asociados a complicaciones graves que pueden desencadenarse tanto en el periodo fetal como neonatal, tales

como la insuficiencia cardíaca congestiva, anemia, trombocitopenia incluso el síndrome de Kasabach-Merrit (3), por lo que su diagnóstico prenatal comporta implicaciones a tener en cuenta para el futuro bienestar del binomio materno-fetal.

El objetivo de esta presentación es presentar el diagnóstico prenatal de un hemangioma fetal gigante en extremidad fetal izquierda realizado por ecografía, así como el manejo posterior en un hospital terciario.

Caso clínico

Primigesta de 29 años, de origen español, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés a excepción de hipotiroidismo tratado con levotiroxina 137 mg/día. Gestación actual espontánea, bien controlada de 28 semanas, con tamizaje combinado de primer trimestre informado de bajo riesgo para cromosomopatías y estudio morfológico ecográfico de segundo trimestre sin hallazgos de importancia. En la semana 28, acude para exploración ecográfica de rutina, la biometría fetal es acorde a la edad gestacional, líquido amniótico normal y placenta de inserción posterior grado 0. Durante

la evaluación fetal se visualiza una gran tumoración de consistencia sólida, homogénea de 63 x 48 mm de contorno irregular en la cara anterior del muslo izquierdo, que se extiende a lo largo de toda su longitud, las estructuras óseas subyacentes no impresionan desplazadas y sus medidas son correspondientes a edad gestacional (Figura 1). En el estudio Doppler de la masa se detecta una importante vascularización, con vasos de baja resistencia con presencia de conexiones arteriovenosas. El resto de la anatomía fetal resulta compatible con la normalidad, no se identifican otras anomalías asociadas ni otras imágenes susceptibles de alteración morfológica. Nuestra primera opción como diagnóstico de sospecha de esta tumoración de tejido blando es hemangioma cutáneo gigante sin poder descartar de forma tajante otro tipo de formaciones como sarcoma o miofibromatosis congénita, por lo que se solicita resonancia nuclear magnética (RMN), sin contraste, que define la masa de 65 x 48 mm, de aspecto exofítico a nivel de tejido celular subcutáneo de muslo fetal izquierdo sin signos de afectación ósea ni muscular presentando características compatibles con el diagnóstico de hemangioma cutáneo fetal gigante (Figura 2).



Figura 1. Corte transverso a nivel de abdomen fetal en ecografía transabdominal de seguimiento en semana 33+6. La flecha señala la porción proximal del fémur, apreciando la presencia de una masa homogénea, hipocogénica, de aspecto sólido.

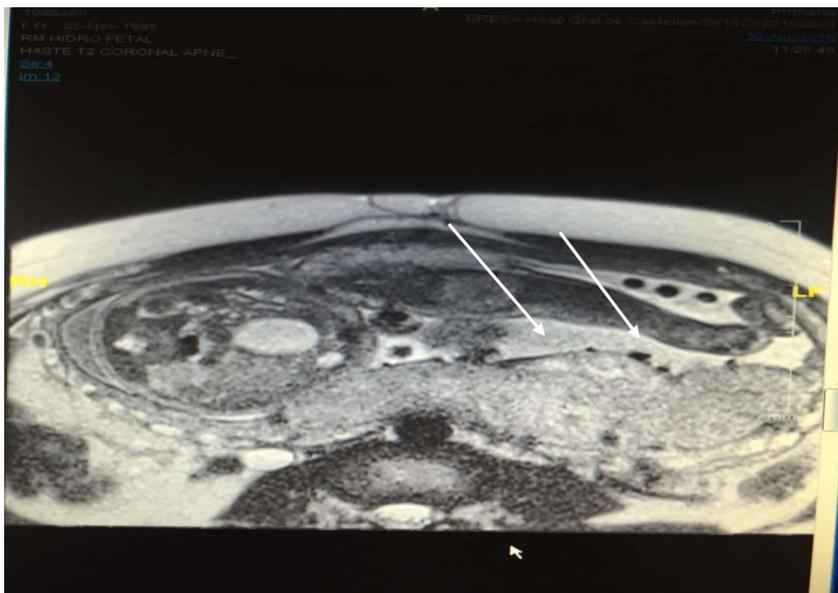


Figura 2. Resonancia magnética nuclear (RMN), sin administración de contraste, T2, obtenida en la semana 29, donde se observa una tumoración de tejido blando de 63 x 48 mm, que se extiende sobre la total longitud del fémur.

El caso es asumido por el comité de perinatología de nuestro centro, constituido por un equipo multidisciplinar formado por 3 obstetras, 3 pediatras, 2 cirujanos pediátricos, 2 matronas; dado las posibles complicaciones asociadas a la presencia y tamaño de la masa se decide actitud expectante con controles semanales ecográficos y de bienestar fetal y finalización de la gestación por cesárea electiva en semana 37, descartando parto vía vaginal evitando con ello el riesgo de distocia, traumatismo y sangrado que éste pueda desencadenar, facilitando la presencia de cirugía pediátrica en caso de resultar necesaria.

La pareja es informada en todo momento tanto de los hallazgos como del diferente rango de gravedad que puede alcanzar el desenlace, aceptando el manejo prenatal ofrecido. El embarazo evoluciona sin eventos remarcables, durante el seguimiento no se aprecia aumento ecográfico significativo en las dimensiones de la masa ni en su vascularización, en ninguna exploración existe evidencia de ascitis ni otros signos de insuficiencia cardíaca congestiva, con crecimiento fetal acorde a la edad gestacional y ambas extremidades inferiores con movimientos espontáneos dentro de la normalidad. A las 36 semanas +5, la gestante acude de urgencias por rotura prematura de

membranas, se practica cesárea programada a las 36 semanas +6, obteniendo un recién nacido femenino, de 2780 gramos, Apgar 9/10 sin requerir maniobras de reanimación. En la valoración neonatal se confirma la existencia de una masa de coloración violácea, rojo-vinosa, no pulsátil, de márgenes bien definidos, aspecto angiomatoso, sin ulceración, que se extiende por todo el segmento anterolateral del muslo izquierdo, sin afectar la flexo-extensión de la extremidad, de 70 x 40 mm de diámetro (Figura 3).

El recién nacido es trasladado a la unidad de neonatología donde se efectúa observación estrecha durante las primeras 24 horas, presentando en todo momento parámetros de estabilidad, recibiendo alta hospitalaria a las 72 horas. Se realiza tanto control ecográfico como nueva RMN en el periodo postnatal sin cambios sustanciales respecto a los detectados en las exploraciones realizadas intraútero y se decide por parte de pediatría biopsiar la lesión obteniendo confirmación anatomopatológica para hemangioma. A los 3 meses del nacimiento se evidencia cierto grado de regresión por lo que se postpone inicialmente tratamiento médico o quirúrgico, optando por actitud expectante y seguimiento trimestral por dermatología, pediatría y cirugía pediátrica.



Figura 3. Fotografía postnatal, mostrando al neonato con la masa sobre la cara anterior del muslo izquierdo, compatible con hemangioma cutáneo.

DISCUSIÓN

El hemangioma es el tumor de partes blandas más común en la infancia, su frecuencia se estima entre un 5-10% de la población menor a un año de vida, afectando mayoritariamente al sexo femenino en una proporción 4:1, a la raza blanca y fetos prematuros (4).

A pesar de su elevada frecuencia y a que hasta el 50% de estas lesiones se encuentran presentes en el momento del nacimiento, los casos descritos en la literatura son más bien escasos, de hecho en las últimas 2 décadas sólo encontramos en la búsqueda medline 3 casos clínicos relacionados con diagnóstico prenatal de hemangiomas gigantes en extremidad fetal (5,6,7); si bien es cierto que el 80% de los hemangiomas son solitarios, de pequeño tamaño y presentan una involución espontánea, existe un 20% de hemangiomas complicados, con posibilidad de provocar graves complicaciones que comprometan la vida del recién nacido o alterar el funcionamiento permanentemente de algún órgano (8).

Los hemangiomas gigantes, como el descrito en nuestro caso, pueden ocasionar fallo cardíaco congestivo intraútero debido a una circulación hi-

perdinámica compensatoria secundaria a un gasto cardíaco aumentado y pueden desencadenar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica y coagulopatía de consumo (síndrome de Kasabach-Merrit). El sangrado, ulceración y posterior sobreinfección de la masa pueden surgir como complicaciones intra y postoperatorias, existiendo casos descritos de hemorragia severa durante la primera semana de vida (9,10). Por todo ello, el diagnóstico prenatal de un hemangioma gigante es de vital importancia para efectuar un manejo adecuado del mismo, implicando no sólo al equipo obstétrico sino llevar a cabo una evaluación por un equipo multidisciplinar, con el objetivo de facilitar una monitorización fetal estrecha durante el embarazo que incluya tanto control ecográfico de la tumoración como de los parámetros de circulación fetal, selección de la mejor vía para conseguir un parto atraumático y evitar problemas derivados de la distocia por el efecto masa, como también disponer de las medidas neonatales necesarias incluyendo cirugía pediátrica, para efectuar el mejor tratamiento en caso de las serias complicaciones que puedan presentarse en el periodo postnatal inmediato, siendo recomendable programar el nacimiento en un centro hospitalario terciario.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico prenatal mediante ultrasonografía permite identificar tumores de partes blandas vasculares de gran volumen y así programar la vía de parto en un centro terciario para su tratamiento y seguimiento neonatal.

REFERENCIAS

1. Escribano D, Gallego M, Galindo A, Delgado MD, de la Fuente P. Diagnóstico prenatal de hemangioma cutáneo fetal. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45(12):571-4.
2. Podwell J. Update on hemangiomas and vascular malformations. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:457-63.
3. Treadwell MC, Sepulveda W, LeBlanc LL, Romero R. Prenatal diagnosis of fetal cutaneous hemangioma: case report and review of the literature. *J Ultrasound Med* 1993;12:683-7.
4. Madrigal C, Bidonga A, Madrigal V. Hemangiomas múltiples gigantes: respuesta al tratamiento con corticoides. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2010;12(47):e47-53.
5. Suma V, Marini A, Gamba PG, Luzzatto C. Giant hemangioma of the thigh: prenatal sonographic diagnosis. *J Clin Ultrasound* 1990;18:421-4.
6. Sheiner E, Gohar J, Mazor M. Prenatal diagnosis of giant hemangioma of the thigh. *Int J Gynecol Obstet* 1999;67:175-6.
7. Gonçalves LF, Pereira ET, Parente LM, Vitorello DA, Barbosa UC, Saab Neto JA. Cutaneous hemangioma of the thigh: prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:128-30.
8. Hering S, Sarmiento FGR, Valle LE. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los hemangiomas. *Rev Argent Dermatol* 2006;87:54-66.
9. Shuichiro U, Toshimichi H, Hiroomi O, Hisayoshi K, Akio K, Keigo O, Eiichi M. Prenatally detected giant congenital hemangioma of the fetal neck. *J Pediatr Surg* 2013;1(3):29-31.
10. Powel J, Blouin M.M, David M, Dubois J. Bleeding in congenital hemangiomas: crusting as a clinical predictive sign and usefulness of tranexemic acid. *Pediatr Dermatol* 2012;29:182-5.

Casos Clínicos

Miocardiopatía Takotsubo postparto: parto distócico como posible factor desencadenante

Zoraida Frías Sánchez¹, Manuel Pantoja Garrido², Guillermo Gómiz Rodríguez², Francisco Javier Pantoja Rosso.²

¹Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. ²Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Santa María del Puerto, Puerto de Santa María, Cádiz. España.

RESUMEN

La miocardiopatía Takotsubo, o miocardiopatía por estrés, se define como una disfunción del segmento apical del ventrículo izquierdo, aguda, transitoria y reversible. Normalmente se relaciona con algún tipo de agente estresante, ya sea físico o emocional, pudiendo confundirse este cuadro con un síndrome coronario agudo. Se considera una patología rara, pero que es importante incluir en el diagnóstico diferencial de los trastornos cardiacos, sospechándolo previamente por la sintomatología. Está caracterizado por alteraciones en el electrocardiograma, como elevación del segmento ST en derivaciones precordiales e inversión de la onda T, elevación de las enzimas de necrosis miocárdica o patrones alterados en la ecocardiografía, como la disfunción ventricular apical con hiperquinesia de zonas basales. En cuanto a la fisiopatología, parece que la estimulación simpática juega un papel importante, en el que la disfunción ventricular se desencadena por algún tipo de estrés físico o emocional. Éste provoca una descarga de catecolaminas con un efecto cardiotóxico debido, en su mayor parte, al efecto del adenosín monofosfato cíclico. El tratamiento consiste en las medidas soporte de una miocardiopatía, evitando los fármacos teratogénicos o perjudiciales durante el periodo de lactancia. La evolución es favorable en la mayoría de los casos y el cuadro remite por completo, por lo que el pronóstico en líneas generales se considera bueno. En este trabajo se expone el caso de un parto instrumentado, en el que se manifiesta un cuadro compatible con una miocardiopatía Takotsubo, posiblemente relacionado con un procedimiento invasivo como factor desencadenante.

PALABRAS CLAVE: *Miocardiopatías, cardiomiopatía Takotsubo, síndrome de balón apical, miocardiopatía por estrés*

SUMMARY

Takotsubo cardiomyopathy or stress cardiomyopathy is defined as an acute, transient, and reversible dysfunction of the apical segment of the left ventricle. It is usually associated with some sort of stressor, whether physical or emotional, and could be confused with an acute coronary syndrome. It is considered a rare disease, so it is important to include it in the differential diagnosis, previously suspecting the symptoms. It is characterized by alterations in the electrocardiogram such as ST segment elevation and inversion of the T wave in precordial leads, elevation of myocardial necrosis enzymes, or altered patterns on echocardiography such as apical ventricular dysfunction with hyperkinesia of basal areas. Regarding the pathophysiology, it seems that sympathetic stimulation plays an important role, in which ventricular dysfunction is triggered by some kind of physical or emotional stress. This causes a release of catecholamines with cardiotoxic effects due, mostly, to the effect of cyclic AMP. Treatment involves cardiomyopathy supportive care, avoiding teratogenic or harmful drugs during lactation. The evolution is favorable in most cases and the clinical

picture abates completely, so the prognosis is generally considered good. In this paper, we expose a case of an instrumental labor in which a clinical picture compatible with Takotsubo cardiomyopathy is presented, triggered by an invasive procedure.

KEY WORDS: *Myocardiopathies, Takotsubo cardiomyopathy, apical ballooning syndrome, stress cardiomyopathy*

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía Takotsubo se considera una de las variantes peculiares de la miocardiopatía postparto. Es un síndrome adquirido que se caracteriza por una disfunción transitoria y reversible de la región apical del ventrículo izquierdo, pudiendo confundirse dicho cuadro con un síndrome coronario agudo (1,2). La incidencia de esta patología se da fundamentalmente, en mujeres postmenopáusicas, entre 60 y 70 años, siendo desencadenado por cirugías u otras causas estresantes que conlleven un aumento de los niveles de catecolaminas plasmáticas (2). Tanto la etiología como la fisiopatología son temas actualmente poco conocidos, teniendo como uno de los pilares etiopatogénicos más importantes, la activación simpática. Ésta es responsable de la liberación excesiva de catecolaminas que provocan una disfunción microvascular y, como consecuencia, una cardiotoxicidad inmediata (1).

La clínica se manifiesta como dolor torácico, disnea, ortopnea (3) o, incluso en ocasiones, puede pasar desapercibida o confundirse con un síndrome coronario agudo (1,2). En cuanto al diagnóstico, a parte de la sospecha clínica previa, nos podemos basar en los hallazgos electrocardiográficos presentes en un alto porcentaje de las ocasiones. Esto justifica la elevación del segmento ST en derivaciones precordiales (1,2), o la inversión de la onda T en casi un 97% de los pacientes (4). En la ecocardiografía, la anomalía más común es el "balonamiento apical" (1,5) del ventrículo izquierdo, como resultado de una hipomotilidad del ápex, acompañada de una hiperquinesia del resto de segmentos ventriculares (5).

El tratamiento debe individualizarse, ya que irá en función de las características de su cuadro (5,6). El pronóstico, por lo general, es muy bueno, ya que se trata de un síndrome reversible (5). La mortalidad hospitalaria es inferior al 1% (5) y el riesgo de recurrencia está aún por definir, ya que no existen datos suficientes para poder concluir sobre dicha cuestión (7,8).

El objetivo de esta comunicación es presentar el caso de un parto instrumentado, en el que se manifiesta un cuadro compatible con una miocardiopatía Takotsubo, posible consecuencia del procedimiento obstétrico como factor desencadenante.

Caso clínico

Primigesta de 28 años, de origen caucásico, sin antecedentes cardiovasculares relevantes. La gestación discurre con absoluta normalidad, llevando un control acorde a un embarazo de bajo riesgo. No obstante, la paciente acude con frecuencia al Servicio de Urgencias narrando diferentes motivos de consulta, dándose de alta sin objetivarse patología en ninguna de las consultas. Destacamos un episodio de hipertensión arterial puntual relacionado con una situación de estrés personal, que se resuelve espontáneamente, sin necesidad de tratamiento. El resto del embarazo evoluciona favorablemente, llegando hasta la semana 40 +2 días, e ingresa por trabajo de parto. Previo ingreso, se realiza una ecografía abdominal, en la que se describe feto único en posición cefálica con el resto de hallazgos ecográficos normales. El registro cardiotocográfico fetal no presenta alteraciones y la exploración muestra que la paciente se encuentra en fase activa de parto. El periodo de dilatación transcurre sin incidencias, finalizando el parto con ventosa obstétrica por agotamiento materno. Durante la instrumentación, se avisa al Servicio de Anestesia por ansiedad materna y dolor insoportable pese a tener anestesia epidural. Finalmente, se realiza el parto, obteniéndose un recién nacido de 3565 gramos, sano.

En el control posparto, inicia cuadro de malestar general, sensación disneica y ortopnea que no remite. A la exploración, se observa una tensión arterial de 170/110 mmHg, taquicardia moderada de 115 latidos por minuto y edema bilateral que llega hasta el hueso poplíteo. En ese momento, se avisa al tocólogo de guardia, que descarta patología obstétrica, y contacta con el Servicio de Medicina Interna para valoración del cuadro. Ante la clínica de la paciente y el empeoramiento progresivo, la Unidad de Medicina Interna solicita un electrocardiograma, en el que se observa un supradesnivel del segmento ST en derivaciones precordiales (Figura 1), y una radiografía de tórax con imagen de cardiomegalia y derrame pleural bilateral (Figura 2). Con la sospecha clínica de insuficiencia cardíaca es derivada a la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital de referencia.

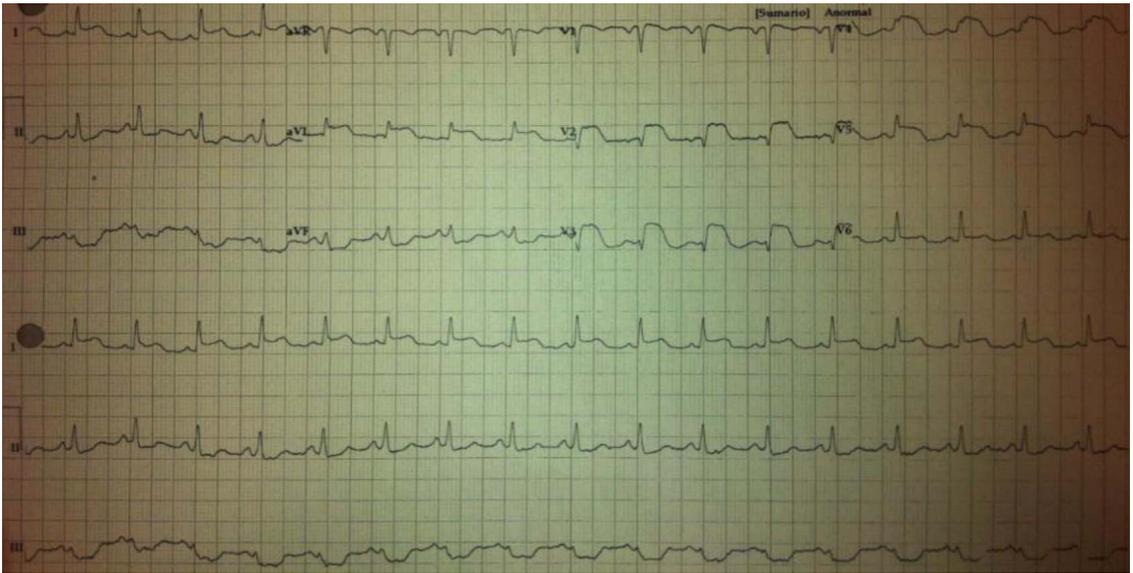


Figura 1. Electrocardiograma con supradesnivel del segmento ST en derivaciones precordiales.

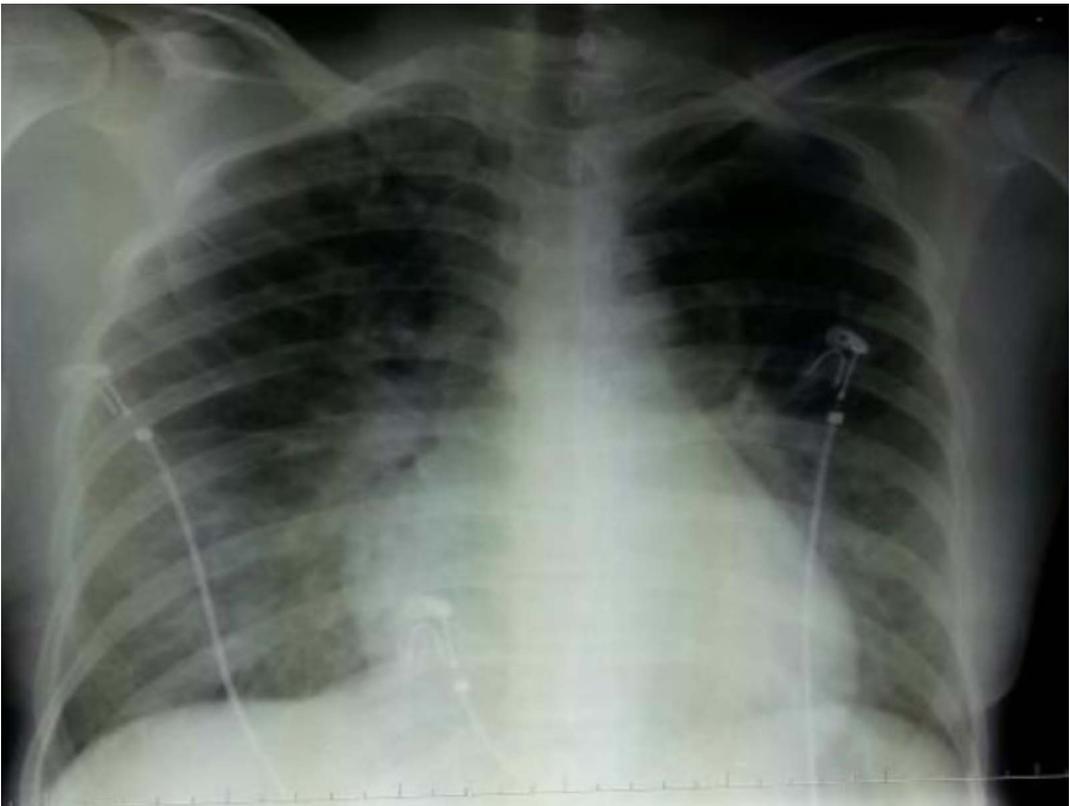


Figura 2. Radiografía de tórax con imagen de cardiomegalia y derrame pleural bilateral.

La exploración física al llegar muestra una paciente con mal estado general, taquicardia de 115 latidos por minuto, taquipnea de 20 respiraciones por minuto, ortopnea a 45°, saturación de oxígeno en aire ambiente del 79% y una presión arterial de 170/105 mmHg. La auscultación cardiorrespiratoria se describe con crepitantes finos bilaterales e hipoventilación bibasal. La palpación abdominal no demuestra alteraciones llamativas, presentando edema bilateral con fóvea positiva en miembros inferiores. El estudio analítico reveló marcadores de necrosis miocárdica elevados (Troponina T 0,50 ng/ml y creatinin fosfoquinasa fracción MB 17,5 ng/ml) y función hepática normal. La función renal, el ionograma, la calcemia, fosfatemia y la función tiroidea fueron normales. Ante dicha situación clínica, se solicita tomografía axial computarizada, gasometría arterial y se repite el electrocardiograma. La gasometría muestra hipoxemia con una presión de oxígeno de 30 mmHg (pO₂ 30 mmHg), en cambio, la tomografía axial describe un infiltrado de predominio lobar superior, entremezclado con un patrón alveolar difuso de localización parahiliar bilateral. Se asocia derrame pleural bilateral de predominio derecho y cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas. El electrocardiograma muestra ya, además del segmento ST elevado, inversión de la onda T en las derivaciones I y aVI (Figura 3). Dado que la situación actual evidencia un cuadro de disfunción ventricular, se solicita una ecocardiografía. Los hallazgos fueron los siguientes: ventrículo izquierdo (VI) dilatado con severa hipocontractilidad distal y

apical con zonas de hiperquiescencia en segmentos basales (fracción de eyección VI [FEVI]: 27%) y derrame pericárdico ligero, con ausencia de valvulopatía. Por tanto, los datos clínicos, radiológicos y analíticos orientan el diagnóstico hacia una miocardiopatía por estrés (cardiomiopatía Takotsubo).

Ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos, se instaura tratamiento con depleción de volumen con el cual evoluciona favorablemente. Tras la estabilización de la paciente, se traslada a Medicina Interna, quien sigue su evolución y pauta tratamiento con diuréticos y vasodilatadores. La evolución es claramente satisfactoria con desaparición del infiltrado alveolar, confirmado por radiografía de tórax. La ecocardiografía de control muestra una afectación apical de la contractilidad con fracción de eyección en el límite de la normalidad. El alta hospitalaria es entregada a los seis días del ingreso con tratamiento domiciliario de carvedilol 6,25 mg cada 12 horas, furosemida 10 mg/día, ramipril 5 mg/12 horas y atorvastatina 20 mg/día.

En las consultas de seguimiento la paciente mantiene tensiones arteriales normales y pruebas complementarias dentro de la normalidad. El electrocardiograma de control presenta ritmo sinusal, con eje normal y sin alteraciones en la repolarización, y el ecocardiograma describe, como conclusión, una función sistólica recuperada y cavidades izquierdas no dilatadas. En las últimas visitas se encuentra asintomática y se retira la medicación, dándose finalmente de alta del Servicio por excelente evolución y remisión completa.

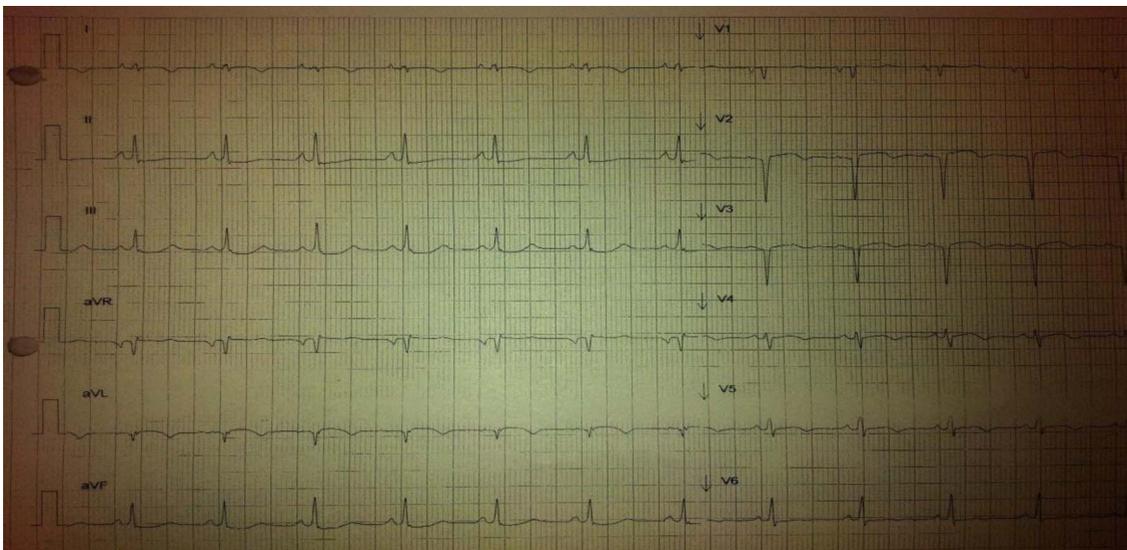


Figura 3. Electrocardiograma con ST elevado e inversión de la onda T en las derivaciones I y aVI.

DISCUSIÓN

La miocardiopatía Takotsubo se considera una de las variantes peculiares de la miocardiopatía postparto, cuyo nombre es debido a la morfología típica en forma de "balón apical" que recuerda al tako-tsubo, recipiente usado en Japón para la pesca de pulpos (5). Fue descrita por primera vez por Dote y cols (9), al identificar una extensa acinesia en ápex sin lesiones coronarias significativas. La miocardiopatía por estrés es un síndrome adquirido que se caracteriza por una disfunción transitoria y reversible de la región apical del ventrículo izquierdo, pudiendo confundirse dicho cuadro con un síndrome coronario agudo (1,2).

La incidencia de esta patología se da, fundamentalmente, en mujeres postmenopáusicas, de entre 60 y 70 años, siendo desencadenado por cirugías u otras causas estresantes que conlleven un aumento de los niveles de catecolaminas plasmáticas (2). La etiología no está definida con certeza y probablemente sea multifactorial (10). No obstante, se ha visto que la actividad simpática y el exceso de niveles de catecolaminas provocan una alteración a nivel de la microcirculación. Una de las teorías fisiopatológicas habla del posible efecto de la descarga catecolaminérgica en la pared vascular de las arterias coronarias, provocando, un espasmo de las mismas y la aparición de la sintomatología descrita. Otra de las teorías describe la posibilidad de que, en la zona apical, haya un aumento de los receptores o bien, una hipersensibilidad a catecolaminas, por lo que produciría una dilatación de dicha zona, dando la imagen típica de esta patología (10). Está en discusión la opción de que el aporte exógeno de catecolaminas en contexto de procedimientos intervencionistas anestésicos pueda ser el desencadenante del cuadro (9).

En nuestro caso, hablamos de una paciente joven, en edad fértil y sin comorbilidad, que presenta un parto distócico en el que se requiere anestesia locorregional en el momento de finalizarlo, por ansiedad materna y dolor intenso percibido como insoportable por la paciente. La clínica inicial se manifiesta como dolor torácico, disnea, ortopnea (3) e incluso, en ocasiones, puede pasar desapercibida o confundirse con un síndrome coronario agudo (1,2). En la exploración física los pacientes graves pueden demostrar signos de fallo cardíaco severo, edema pulmonar agudo, hipotensión arterial o shock.

El electrocardiograma puede evidenciar intervalo PR prolongado, intervalo QT prolongado, elevación del segmento ST en derivaciones precordiales (típicamente en derivaciones V3 a V6), inversión profunda de la onda T en múltiples derivaciones y ondas Q patológicas en derivaciones anteroseptales y laterales (9). La prueba que confirma dicha entidad es la ecocardiografía, en la que se obser-

va una hipercinesia de las zonas basales asociada a una hipocinesia o acinesia del ápex del ventrículo izquierdo. Nuestro caso clínico demuestra la existencia de esa morfología típica en la prueba, que nos orientó hacia la sospecha de una posible miocardiopatía. El tratamiento de la cardiomiopatía de Takotsubo requiere, generalmente, sólo medidas de apoyo durante la fase aguda (10). Se usan vasodilatadores, depleción de volumen y diuréticos como base terapéutica, así mismo, el uso de agentes inotrópicos está contraindicado durante la fase aguda ya que aumenta el riesgo de padecer arritmias cardíacas (10).

Las mujeres con esta patología presentan una rápida mejoría clínica y ecocardiográfica, y un excelente pronóstico (9). La serie más grande, la cual incluyó 88 pacientes, describe una mortalidad hospitalaria del 1% (11). La recurrencia de miocardiopatía por estrés parece ser rara, aunque aún no está bien definida por falta de datos (7). Las complicaciones fundamentales son el edema pulmonar o el fallo cardíaco izquierdo (9). Finalmente, la paciente de nuestro caso tuvo una evolución excelente y una recuperación completa, con remisión de todas las alteraciones que habían aparecido durante el desarrollo del cuadro.

CONCLUSIÓN

La miocardiopatía Takotsubo o, también llamada, miocardiopatía por estrés es una entidad típica de mujeres postmenopáusicas, con carácter reversible y transitorio, caracterizada por ausencia de estenosis importantes de las arterias coronarias. La base etiológica se encuentra en la hiperactividad simpática, la descarga de catecolaminas, la posterior disfunción microvascular y la consecuente cardiotoxicidad inmediata. El pronóstico, en general, es muy bueno y el cuadro clínico remite por completo en un periodo máximo de tres meses. No obstante, hay que tener en cuenta que las mujeres en el postparto inmediato representan un grupo susceptible de padecer dicho cuadro, variante peculiar de la miocardiopatía periparto. Por lo tanto, se considera esencial el diagnóstico precoz de esta entidad, ya que tanto el tratamiento como el pronóstico depende en gran medida del reconocimiento de la miocardiopatía.

REFERENCIAS

1. Russo M, Sappa R, Gianfagna E, Salame K, Sinagra G, Proclemer A. Takotsubo and surroundings. Step by step postpartum stress-induced cardiomyopathy shows its facet. A peculiar case of atypical takotsubo in the peripartum period. *G Ital Cardiol (Rome)* 2014;15(1):51-5.
2. Minatoguchi M, Itakura A, Takagi E, Nishibayashi M, Kikuchi M, Ishihara O. Takotsubo cardiomyopathy after cesarean: a case report and published work review

- of pregnancy-related cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(6):1534-9.
3. Sengupta S, Alsi V, Mohan V, Kaur B, Mohan JC. Unique phenotypes of typical and inverted Takotsubo cardiomyopathy in young females. *Indian Heart J* 2010;62(4):348-50.
 4. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, *et al.* Systematic review: Transient left ventricular apical ballooning: A syndrome that mimics ST segment elevation myocardial infarction. *An Intern Med* 2004;141(11):858-65.
 5. Santos Pérez A, Valero Hernández A. Miocardiopatía de Takotsubo. Claves para su diagnóstico. *Gaceta Médica Espirituana* 2011;13(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.13.\(1\)_06/p6.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.13.(1)_06/p6.html).
 6. Sharkey SW, Lessner JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, *et al.* Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111(4):472-9.
 7. Akashi YJ, Mucha H, Kida K, Ithon K, Inoue K, Kawasaki K, *et al.* Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7(7):1171-6.
 8. Citro R, Giudice R, Mirra M, Petta R, Baldi C, Bossone E, Piscione F. Is Tako-tsubo syndrome in the postpartum period a clinical entity different from peripartum cardiomyopathy? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013;14(8):568-75.
 9. García E, Restrepo G, Cubides C, Múnera A, Aristizábal D. Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía tipo takotsubo): presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Col Cardiol* 2006;13(1):31-8.
 10. Nykamp D, Titak JA. Takotsubo cardiomyopathy, or broken-heart syndrome. *Ann Pharmacother* 2010;44(3):590-3.
 11. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, *et al.* Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina-pectoris-myocardial infarction investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):11-18.
-

Artículo de Revisión

Tabaquismo materno como un factor posiblemente implicado en el desarrollo de la obesidad infantil

Juan Sebastián Sanabria C.^a, Jaime David Arce S.^a, Orlenis María Sierra O.^a, Aura María Gil V.^b

Grupo de Investigaciones Biomédicas Uniremington. Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

^a Médico. ^b Bióloga, PhD.

RESUMEN

El tabaquismo es la adicción al tabaco provocada principalmente por diversos componentes activos y tóxicos como la nicotina. El consumo de cigarrillo durante la gestación puede provocar desprendimiento de placenta, placenta previa, embarazo ectópico y aborto espontáneo, como también inducir alteraciones en el feto. En la presente revisión de la literatura se recopiló información en bases de datos como PubMed, Embase y Google Académico, concerniente a los posibles efectos del tabaquismo materno durante la gestación sobre el desarrollo de la obesidad infantil. Fueron seleccionados 38 artículos escritos en el idioma inglés y español, publicados a partir de año de 1988 hasta el año 2015, que incluyeron metaanálisis, artículos originales, y revisiones de tema. Se encontró que la exposición al humo del tabaco durante la gestación ha sido ampliamente descrita como un factor de riesgo para la manifestación de alteraciones en el desarrollo fetal como retardo del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Además, se ha asociado ampliamente con trastornos del desarrollo infantil en etapas avanzadas, como preescolares y escolares, manifestados en un aumento del índice de masa corporal con respecto al percentil adecuado para la edad; incremento de la incidencia de sobrepeso y obesidad en el infante. Se concluye que la exposición al humo del cigarrillo durante la gestación se relaciona con alteraciones en el crecimiento del niño y en el desarrollo de enfermedades prevalentes asociadas a la obesidad.

PALABRAS CLAVES: *Tabaquismo pasivo, tabaquismo maternal, obesidad pediátrica, nicotina, represión epigenética*

SUMMARY

Most smokers use tobacco regularly because they are addicted to various active and toxic compounds such as nicotine. Cigarette smoking during pregnancy can cause abruption, placenta previa, ectopic pregnancy and spontaneous abortion, as well as induce alterations in the fetus. In this review, information was collected in databases such as PubMed, Embase and Google Scholar, concerning the possible effects of maternal smoking during pregnancy on the development of childhood obesity. Thirty-eight articles written in English and Spanish published from year 1988 to 2015, which included meta-analysis, original articles and reviews were selected topic. It was found that exposure to cigarette smoke during pregnancy has been widely described as a risk factor for alterations in fetal development such as intrauterine growth retardation and low birth weight. In addition, it has been widely associated with disorders of child development in advanced stages, preschool and school age: increased body mass index regarding the appropriate percentile

for age, and increase in childhood overweight and obesity. It is concluded that exposure to cigarette smoke during pregnancy is associated with changes in child growth and development of prevalent diseases associated with obesity.

KEY WORDS: *Tabaquism, maternal tabaquism, pediatric obesity, nicotine, epigenetic repression*

INTRODUCCIÓN

El consumo de tabaco es una de las principales causas de mortalidad prevenible en el mundo, ya que es uno de los principales productos de consumo legal perjudicial para todos los expuestos, causando el 50% de muertes a sus consumidores (1). Para el año 2010, el 12,3% de madres en Estados Unidos fumaron durante su embarazo, lo cual ha sido implicado en diversas patologías obstétricas y neonatales asociados principalmente a la nicotina, que puede ocasionar que su concentración en la circulación fetal aumente incluso hasta un 15% comparado con la concentración en la circulación materna (2-4).

El desarrollo intrauterino, una ventana de tiempo crítica en la génesis de alteraciones del desarrollo humano a través de la teoría de "programación fetal" descrita entre 1980-1990 por David Barker, se presentó como el primer modelo que explica la interacción entre los genes y el entorno intrauterino como factores que influyen en el posterior desarrollo del individuo (5,6). Condiciones intrauterinas adversas pueden influir negativamente sobre la adecuada programación genética fetal, lo cual podría repercutir en la salud del neonato a corto y/o largo plazo, ocasionando posiblemente un mayor riesgo de presentar enfermedades metabólicas y obesidad (4).

El objetivo de la presente revisión de la literatura fue recopilar información sobre el posible efecto del tabaquismo materno sobre el posterior desarrollo de obesidad en el infante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión de la literatura en los idiomas español e inglés, utilizando como herramienta las bases de datos PubMed, Embase y Google Académico, con una búsqueda bibliográfica adicional en el programa EndNote 7.2, usando las palabras claves clave: obesidad pediátrica, embarazo, nicotina y represión epigenética. Se incluyó la webgrafía de la Organización Mundial de la Salud (OMS), artículos tipo reporte de caso, revisión de tema, artículos originales y metaanálisis,

que incluyeron estudios observacionales y experimentales. De esta manera, se seleccionaron 39 artículos entre los años 1988 hasta 2015, los cuales abordaron las siguientes temáticas: incidencia y prevalencia del tabaquismo materno, tabaquismo durante la gestación, madres fumadoras durante el embarazo con efecto directo sobre el peso del infante; tabaquismo materno y paterno como factor implicado en el desarrollo de la obesidad infantil. La información más relevante fue recopilada en la Tabla I.

Incidencia, prevalencia y epidemiología del tabaquismo

El tabaquismo es una de las causas de mortalidad prevenible en el mundo, cuyas manifestaciones clínicas se presentan a largo plazo (1). En el mundo mueren alrededor de 6 millones de personas por consumir cigarrillo. Las principales causas de muerte por consumo de tabaco son el desarrollo de cáncer de pulmón con un 71%, enfermedades respiratorias crónicas ~42% y en un 10% por enfermedades cardiovasculares (7).

El tabaquismo junto con el consumo excesivo de alcohol, la mala alimentación y la falta de actividad física, son los principales factores de riesgo para el padecimiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades pulmonares crónicas y diabetes, las cuales conllevan al 80% de las muertes por enfermedades no transmisibles. De acuerdo con estimaciones de la organización mundial de la salud (OMS), las enfermedades no transmisibles contribuyeron con 36 millones de muertes en el mundo en 2008, representando el 63% de las 57 millones de muertes totales (8), correspondiendo a un 54% de los años vida ajustado por discapacidad en 2010 a nivel mundial por enfermedades no transmisibles (9). Lo anterior, ha provocado implicaciones económicas enormes, debido a la suma de costos en atención de salud y la baja productividad económica, debido a la enfermedad y a muertes prematuras. Se ha calculado costos de 47 billones de dólares entre 2011 y 2030 a causa de las enfermedades no transmisibles y enfermedades mentales (10).

Tabla I
ESTUDIOS CON RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y BIOQUÍMICA DEL ARTÍCULO

REFERENCIA	DEFINICION O RESULTADOS	CONCLUSIONES Y/O RECOMENDACIONES
INCIDENCIA, PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGIA		
20	De 1239 de los niños nacidos, en el chequeo médicos a los 5 años, encontraron una prevalencia para obesidad de un 3,0% (37) y para sobre peso de un 10,9% (135) de los cuales 61 (4,9%) no tenían antecedentes de tabaquismo materno durante el embarazo.	El tabaquismo materno durante el embarazo se asoció positivamente con la obesidad y el sobre peso en la población estudiada en Japón a los 5 años y con posterior confirmación en la revaloración a los 9 años.
23	Se halló una asociación causal para el desarrollo de sobrepeso u obesidad en el niño expuesto al humo de cigarrillo tanto por la madre [OR 1,33 para sobrepeso y OR 1,60 para obesidad] como por el padre [OR 1,07 y OR 1,23 respectivamente].	Independientemente de cual de ambos padres fume durante la gestación se encuentra la asociación entre el tabaquismo gestacional y el desarrollo de la obesidad infantil.
FACTORES BIOQUIMICOS Y MOLECULARES		
5	Las personas expuestas a un ambiente adverso en el útero, están expuestas a un entorno adverso en la vida adulta y que esto más adelante, el medio ambiente produce los efectos atribuidos a la programación.	En esta revisión, da los cimientos para el desarrollo de la obesidad infantil, siguiendo pautas estrictas en el desarrollo de otras patologías del adulto.
40	Se identificaron con estudios en cobayos, al que estuvieron con restricción nutricional in útero, un aumento en la actividad adenohipofisaria, conllevando el aumento del cortisol, hormona anabolizante implicada en el anabolismo de los lípidos y glúcidos.	La revisión aclara el desarrollo de la obesidad infantil en relación con las alteraciones causadas por la misma hipoxia fetal.
39	El aumento crónico de la presión sanguínea, que es inducida por los glucocorticoides, se ve reflejado en una reducción de la 11 beta deshidrogenasa de esteroide (11-beta-OHSD).	La 11 beta deshidrogenasa de esteroide, es un agente regulador en el metabolismo de los glucocorticoides.
27	La asociación de pequeño tamaño en el nacimiento con desarrollo de obesidad central, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.	La relación pequeño al nacer demuestra la proporción en el desarrollo de diferentes enfermedades prevalentes y no solo a la obesidad central.
6	<i>"La teoría de Barker"</i> , explica el desarrollo de múltiples enfermedades metabólicas y cardiovasculares en el niño y adulto; basándose en tres fases, la 1° donde hay una alteración en los factores nutricionales, 2° fase caracterizada por cambios bioquímicos y fisiológicos 3° fase donde se encuentra establecida la patología final.	La teoría de Barker es el principal modelo explicativo para el desarrollo de múltiples enfermedades que se inician a edades tempranas, con posterior instauración en la adultez.
38	Los múltiples factores asociados a un mayor riesgo en el desarrollo de sobrepeso y obesidad en la infancia.	Se hallaron otros factores que predisponen al desarrollo de la obesidad infantil.

CONTINUACIÓN TABLA I

REFERENCIA	DEFINICION O RESULTADOS	CONCLUSIONES Y/O RECOMENDACIONES
25	La nicotina causa una disminución de flujo sanguíneo placentario a causa directa de la nicotina con el aumento de la resistencia vascular placentaria y en consecuencia a una disminución del oxígeno.	La nicotina es el agente responsable de las modificaciones del flujo sanguíneo placentario, y sus efectos con el peso del infante.
41	Se analiza los 4000 componentes que constituían el humo del cigarrillo y sus efectos en ratas embarazadas y después del parto; se pudo dilucidar que la nicotina era el principal agente en el aumento de la grasa corporal de las ratas.	El humo de cigarrillo aumenta el peso corporal en los niños directamente expuestos al humo del cigarrillo.
28	Utilizando la técnica BeadArray se vinculó el tabaquismo gestacional y con patrones de metilación placentarios alterados importantes en la respuesta al estrés, entre los cuales se encontró los genes NR3C1 y HSD11B2.	La metilación aberrante post-exposición tabaco de los genes NR3C1 relacionados con el receptor HSD11B2 implicado en la respuesta al estrés posiblemente aumente el riesgo para el aumento de peso.
37	La OMS, afirma la relación entre la obesidad y los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles.	Diferentes factores de riesgo se ven presentados en el desarrollo de las enfermedades no transmisibles.

Tabaquismo durante la gestación

Alrededor del 30% de las mujeres dejan de fumar espontáneamente o reducen la cantidad de cigarrillos voluntariamente al saber que están embarazadas. Los efectos del tabaco durante la gestación pueden ocasionar desprendimiento de placenta, placenta previa, embarazo ectópico y aborto espontáneo (11,12). Sin embargo, en España, la prevalencia de mujeres gestantes fumadoras es independientemente de la clase social y de la edad de las madres e incluso el tabaquismo en esta población alcanza porcentajes de 30 a 35% (13,14). Por su parte, en países desarrollados, la prevalencia de tabaquismo en las mujeres embarazadas varía con la edad, las mujeres mayores de 30 años fuman menos, que las mujeres de 15 a 24 años, y abandonan este hábito entre el 20-40% de las fumadoras (15).

Efecto directo del tabaco en el peso del infante

El último reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2015 describe un aumento considerable de la obesidad infantil desde el año

1990 hasta el 2013, pasando de un total de 32 millones de niños tanto lactantes como escolares a 42 millones obesos, un 25% más que en las décadas anteriores, superando en un 30% el rango de la prevalencia esperada, lo cual permite proyectar para el año 2025 un total de 70 millones de niños obesos si la tendencia sigue igual (16).

La OMS ha reportado que la prevalencia aumentada de enfermedades metabólicas como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares han sido asociadas con la obesidad en edades tempranas (16), la cual podría depender de una predisposición genética, hábitos nutricionales inadecuados, baja actividad física, lo cual puede favorecer el almacenamiento de nutrientes en forma de tejido adiposo alrededor de todo el cuerpo (17). El tabaquismo durante la gestación puede causar principalmente restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y parto pretérmino (3), sin embargo, se ha determinado una asociación adicional con desordenes metabólicos incluyendo la obesidad y el sobrepeso a edades tempranas (17,18). En Estados Unidos, 15 millones de niños desde neonatos hasta escolares se encuentran expuestos al humo del tabaco (13).

En un estudio publicado por Mizutani y cols en 2007 (19), demostró una relación significativa entre el tabaquismo gestacional y la obesidad infantil en la descendencia, usando como población de estudio niños nacidos entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1999 en la ciudad de Enzan, Japón; del proyecto Enzan, un estudio de cohorte prospectivo en curso de las mujeres embarazadas y sus hijos que comenzó en 1988. De las maternas que dieron a luz a 1812 bebés, se logró obtener información de los estilos de vida materno de 1417 niños, y de esta última población, el 5,4% fumaron durante la gestación. La prevalencia de sobrepeso infantil fue significativamente mayor entre los niños cuyas madres fumaron durante el embarazo que entre aquellos cuyas madres no lo hicieron, con un OR ajustado de 2,15 (IC 95%: 1,12 - 4,11) e igualmente para obesidad con OR ajustado de 3,9 (IC 95%: 1,46 - 10,56).

Posteriormente, en el 2009 Suzuki y cols (20), realizaron un nuevo análisis con nuevas valoraciones antropométricas a la población de estudio anterior del proyecto Enzan, ahora llamado proyecto Koshu. Se continuó observando una asociación entre el tabaquismo materno y el sobrepeso en los niños a los 9-10 años de edad con un OR ajustado de 1,9 (IC 95%: 1,03-3,53) y para la obesidad un OR ajustado de 2,56 (IC 95%: 1,02-6,38). Finalmente, en el año 2013 se decide realizar un nuevo análisis debido a las diferencias encontradas entre los OR ajustados para la asociación entre tabaquismo gestacional y el desarrollo de obesidad y sobrepeso en la misma población a los 5 años y los 9-10 años de edad; se usaron 2 cohortes: la 1° cohorte formada por 1644 bebés con los cuales se hizo un seguimiento hasta los 5 años y, la 2° corte formada por 1131 niños de la población anterior que tuvieron peso normal y que fueron seguidos hasta los 9 años. Se encontró una asociación significativa en los niños varones de la primera cohorte con un OR ajustado de 4,5 (IC 95%: 2,2-10,2). Estos resultados sugieren que los efectos del tabaquismo materno durante el embarazo sobre el peso del infante tienden a manifestarse antes de los 5 años de edad, especialmente en niños varones (21).

Tabaquismo no gestacional implicado en el desarrollo de la obesidad infantil

En el año 2008, von Kries y cols (22), publicaron un estudio descriptivo realizado en Baviera, Alemania, con una población total de 5899 niños con una edad media de 5,8 años de edad, de los cuales 3067 eran niños y 2832 niñas; de éstos 2107 estuvieron expuestos al humo de cigarrillo por algún miembro de la familia y 3792 no estuvieron expuestos, encontrándose una prevalencia global de sobrepeso y obesidad de 19,2% y 7,1%, respectivamente, en comparación con una menor prevalencia

en los niños no expuestos al humo de cigarrillo de 10,9% y 2,6% para sobrepeso y obesidad, respectivamente. Teniendo en cuenta como posibles variables de confusión, grado de escolaridad de ambos padres, peso al nacer, IMC paternos, lactancia materna, actividad física y dedicación a videojuegos u otro material audiovisual, los resultados del estudio mostraron que los niños que crecieron en un ambiente extrauterino de padres fumadores, son más propensos al desarrollo de sobrepeso y obesidad infantil en comparación con aquellos que no fueron expuestos al humo del cigarrillo.

En el año 2014, Riedel y cols (23), realizaron una búsqueda en MEDLINE (1950 a diciembre 2013), EMBASE (1974 a diciembre de 2013) y Web of Knowledge (1900 a diciembre de 2013), para evidenciar si tanto el tabaquismo materno durante el embarazo y el tabaquismo paterno son factores predisponentes para desarrollar obesidad o sobrepeso en los niños. Los autores hallaron una asociación causal para el desarrollo de sobrepeso u obesidad en el niño expuesto al humo de cigarrillo tanto por la madre (OR agrupado de 1,33 para el sobrepeso y un OR 1,60 para la obesidad), como por el padre (OR agrupado 1,07 para el sobrepeso y OR agrupado 1,23), siendo la magnitud de asociación con el tabaquismo paterno inferior al de la madre.

Tabaquismo materno como inductor de ambientes adversos intrauterinos

El tabaquismo materno podría desencadenar el desarrollo de la obesidad infantil a través de diferentes mecanismos bioquímicos, moleculares y epigenéticos (24). En una revisión realizada en el año 2004 por Duran y cols (5,6), se describe "la teoría de Barker", la cual ha sido presentada en forma dinámica como una teoría que podría explicar el desarrollo de múltiples enfermedades metabólicas y cardiovasculares en el niño y en el adulto; la teoría se basa en tres fases: (1) trastornos en la nutrición fetal que desencadenan cambios estructurales y funcionales en diferentes órganos y sistemas; (2) cambios bioquímicos y clínicos, que constituyen variables intermedias en la evolución de la enfermedad y, (3) la presencia de la enfermedad propiamente dicha. En el 2012 Wojtyla y cols (25), describen una disminución de flujo sanguíneo placentario a causa directa de la nicotina con el aumento de la resistencia vascular placentaria y en consecuencia a una disminución de la oxigenación fetal, debido a la vasoconstricción producida por la unión de la nicotina con receptores de acetilcolina ubicados en las arterias uterinas. Se supone, que lo anterior podría propiciar un medio adverso para el desarrollo fetal, lo cual conllevaría a una reprogramación genética para la adaptación a este medio, desarrollándose una absorción nutricional

mejorada para un adecuado proceso metabólico; sin embargo, este cambio adaptativo podría tener repercusiones a mediano o largo plazo, cuando el ambiente adverso no sea un estado predominante sino por el contrario, abundante en nutrientes, generándose un almacenamiento excesivo de sustratos, que finalmente conduzcan a un estado de obesidad en los individuos con respecto a aquellos que no realizaron esta reprogramación (26,27).

Regulación epigenética de la obesidad mediada por el tabaquismo materno

Se conocen 4 modos de regulación epigenética: 1.Regulación mediada por RNA no codificante, 2. Modificaciones de las histonas, 3. Modificaciones en la impronta, 4. Metilación del ADN, siendo esta última la más estudiada, que consiste en la adición de un grupo metilo a la posición 5' de la citosina en el ADN, adoptando una conformación transcripcionalmente estable, reprimiendo o silenciando su expresión genética, particularmente cuando la metilación se produce dentro de las regiones promotoras de los genes (28); estas marcas de metilación se encuentran a menudo en grupos de pares de dinucleótidos de citosina-guanina llamados islas CpG (28). En presencia de la metilación del ADN, las proteínas que normalmente se unen a éste y permiten su transcripción son incapaces de unirse o en absoluto, limitan y detiene la transcripción (4). Los patrones de metilación normales son críticos para muchas funciones celulares, particularmente en la placenta, donde el funcionamiento celular correcto es crucial para el desarrollo fetal (28).

Hallazgos importantes utilizando la placenta humana han revelado asociaciones entre el tabaquismo gestacional y la metilación del ADN en genes específicos; por su parte, Suter y cols (29), observaron una asociación entre el consumo de tabaco materno y la metilación aberrante del ADN placentario e igualmente sugieren que el tabaquismo materno durante el embarazo se asocia con una alteración en la metilación de CpG específicos que se correlaciona con cambios importantes de la expresión génica en vías cruciales para asegurar el crecimiento y el desarrollo adecuado. En un estudio publicado en el 2015 (28), se determinó a través de la técnica BeadArray, que el tabaquismo materno podía inducir la alteración de algunos patrones de metilación de genes placentarios como NR3C1, CYP1A1, HTR2A, y HSD11B. NR3C1, conocido como el gen del receptor de glucocorticoides y HSD11B2 como el gen de la deshidrogenasa-11 β -hidroxiesteroide tipo 2 (11- β -HSD2), tienen un papel importante en la respuesta al estrés. El estado de metilación de NR3C1 en la placenta se ha asociado previamente con el peso infantil al nacimiento y con el neurocomportamiento, y el estado de metilación del gen 11- β -HSD placentario se ha

asociado con el crecimiento infantil y también con el neurocomportamiento. Por su parte, la enzima 11- β -HSD2 cataliza la conversión de cortisol activo en cortisona inactiva, regulando así la disponibilidad de los glucocorticoides a su receptor. El cortisol placentario también se asocia con el aumento de peso posnatal, reiterando, de esta manera, el potencial de esta vía como un posible parámetro indicativo del estado de salud de los niños (28).

DISCUSIÓN

Algunos estudios demuestran que una de cada cinco mujeres embarazadas en países desarrollados fuman y la declaración de la materna en cuanto al hábito de fumar durante su gestación, se ha considerado la prueba más valiosa y sencilla para confirmar esta acción, dado que no tiene ningún costo; sin embargo, algunas gestantes tienden a ocultar esta condición y es cuando se procede a ayudas diagnósticas como la medición de monóxido de carbono en el aire espirado y la cotinina en saliva u orina (30-33). Por su parte, la cotinina puede considerarse uno de los marcadores más importantes de detección, dada su alta sensibilidad para demostrar consumo bajo o esporádico de tabaco, pero el principal inconveniente para la utilización de esta prueba diagnóstica es su poca accesibilidad y alto costo (34). La medición de monóxido de carbono en aire espirado tiene limitaciones, ya que la vida media del monóxido de carbono es corta, entre 1 y 4 horas, lo cual posibilita la generación de varios falsos negativos (35,36).

El tabaquismo materno durante la gestación ha sido considerado como un factor de riesgo para el RCIU y parto pretérmino (3). Sin embargo, ha cobrado importancia en cuanto a sus posibles implicaciones sobre el resultado gestacional y la salud del infante; específicamente, se ha relacionado con el bajo peso al nacer y con un mayor riesgo de desarrollar obesidad infantil en la descendencia (19,20,37).

En un estudio realizado por Wojcicki y Heyman (38), se describe la existencia de múltiples factores implicados en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad en el niño, que incluyen el consumo de cigarrillo durante la gestación y la lactancia materna. El mecanismo implicado es una alteración de la regulación a largo plazo en el balance energético que puede tener efectos deletéreos sobre procesos epigenéticos y probablemente sobre el desarrollo de los circuitos hipotalámicos que equilibran el peso, la función pancreática endocrina, la proporción fenotípica del binomio musculo-adiposidad, y otros ciclos de reprogramación metabólicos del cuerpo. Por su parte, Delisle y cols (39), han abordado la relación que existe entre el peso al momento del nacimiento y el desarrollo posterior de enfermedades prevalentes en la adultez, como la obesidad; es

decir, que los autores no sólo hacen referencia a la obesidad en el niño sino a la obesidad que podría persistir incluso en la edad adulta. En este estudio no se demostró una relación causal, ya que las alteraciones en la programación fetal pueden ser el resultado de un conjunto de factores adicionales como la pobreza, el sedentarismo, la dieta "aterogénica", y la predisposición genética, que conllevan posiblemente a una programación alterada y posterior bajo peso al nacer y enfermedad.

Aunque los hallazgos de los anteriores estudios son concluyentes, no se realizó un adecuado control de otras variables confusionales como, situación socioeconómica, nivel educativo de los padres, estado nutricional de la madre, farmacocinética, farmacodinamia y metabolismo nicotínico o el metabolismo de los demás 4000 xenobióticos que se encuentran en el humo del cigarrillo (4,40,41). En el 2008, von Kries (22), lidera un estudio que pretendía esclarecer el efecto de algunas variables de confusión en cuanto al efecto del tabaquismo gestacional sobre la salud del niño, como el consumo de cigarrillo por el cónyuge o por otros convivientes de la madre, y el consumo de cigarrillo antes o después de la gestación. Se demostró que la asociación entre el tabaquismo gestacional y la obesidad infantil no se limitaba al tabaquismo materno, ya que el paterno explicaba parcialmente esta asociación.

CONCLUSIÓN

La exposición al humo del cigarrillo durante la gestación se relaciona con alteraciones en el crecimiento del niño y en el desarrollo de enfermedades prevalentes asociadas a la obesidad. Se sugiere la realización de más estudios donde se lleve a cabo un mayor control de algunas variables de confusión y, realizar campañas en contra de la obesidad infantil y promover la disminución del consumo del tabaco en los países en vía de desarrollo, para reducir la aparición de posibles enfermedades no transmisibles en la adultez.

Agradecimientos: Los autores agradecen la asesoría y acompañamiento temático del doctor Edgar Noreña, docente y médico gineco-obstetra de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Corporación Universitaria Remington. A.M.G.V fue becaria de estudios doctorales del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia.

REFERENCIAS

- Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo [Internet]. 2008. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43897/1/9789243596280_spa.pdf.
- Tong VT, Dietz PM, Morrow B, D'Angelo DV, Farr SL, Rockhill KM, *et al*. Trends in smoking before, during, and after pregnancy—Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 2000–2010. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62(6):1-19.
- Maggiolo J. Tabaquismo durante el embarazo. *Rev Neurol Pediatr*. 2011;6(1):12-5.
- Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol*. 2012;24(4):1377-90.
- Barker DJP. Mothers, babies, and health in later life: Elsevier Health Sciences; 1998.
- Durán P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la "hipótesis de Barker". *Arch Argentinos Pediatr*. 2004;102(1):26-34.
- Chan M. Global status report on noncommunicable diseases. OMS. 2010;1(1):17-8. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.
- WHO. Cause-specific mortality, 2008: WHO region by country. Geneva: WHO. 2011. Disponible en: <http://apps.who.int/searo-rho/node.main.887?lang=en>.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, *et al*. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380(9859):2197-223.
- Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, *et al*. The global economic burden of noncommunicable diseases. Program on the Global Demography of Aging, 2012.
- Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclampsia pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(1):156-61.
- Wright A, Walker J. Drugs of abuse in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(6):987-98.
- Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, *et al*. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax*. 2000;55(4):271-6.
- Pichini S, Puig C, García-Algar Ó, Pacifici R, Figueroa C, Vall O, *et al*. Efectos neonatales del hábito tabáquico durante el embarazo y determinantes sociodemográficos en Barcelona. *Med Clin*. 2002;118(2):53-6.
- Rantakallio P. Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up to the age of five. *Acta Paediatrica*. 1978;67(5):621-31.
- OMS. Datos y cifras sobre obesidad infantil. <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/es/>. 2015.
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
- Behl M, Rao D, Aagaard K, Davidson TL, Levin ED, Slotkin TA, *et al*. Evaluation of the association between maternal smoking, childhood obesity, and metabolic disorders: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2012;121(2):170-80.
- Mizutani T, Suzuki K, Kondo N, Yamagata Z. Association of maternal lifestyles including smoking during pregnancy with childhood obesity. *Obesity*. 2007;15(12):3133-9.

20. Suzuki K, Ando D, Sato M, Tanaka T, Kondo N, Yamagata Z. The association between maternal smoking during pregnancy and childhood obesity persists to the age of 9-10 years. *J Epidemiol.* 2009;19(3):136-42.
21. Suzuki K, Sato M, Ando D, Kondo N, Yamagata Z. Differences in the effect of maternal smoking during pregnancy for childhood overweight before and after 5 years of age. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):914-21.
22. von Kries R, Bolte G, Baghi L, Toschke AM. Parental smoking and childhood obesity—is maternal smoking in pregnancy the critical exposure? *Int J Epidemiol.* 2008;37(1):210-6.
23. Riedel C, Schönberger K, Yang S, Koshy G, Chen Y-C, Gopinath B, *et al.* Parental smoking and childhood obesity: higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking—a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;43(5):1593-606.
24. Lucas A. Programming by early nutrition in man. The childhood environment and adult disease. *Ciba Foundation Symposium*;1991:38-55.
25. Wojtyła A, Gozdziwska M, Paprzycki P, Bilinski P. Tobacco-related foetal origin of adult diseases hypothesis-population studies in Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(1).
26. Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol.* 2012;24(04):1377-90.
27. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res.* 2003;11(4):496-506.
28. Maccani JZ, Maccani MA. Altered placental DNA methylation patterns associated with maternal smoking: current perspectives. *Adv Genomics Genet.* 2015;2015(5):205-14.
29. Suter M, Ma J, Harris AS, Patterson L, Brown KA, Shope C, *et al.* Maternal tobacco use modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression. *Epigenetics.* 2011;6(11):1284-94.
30. Warren CW, Asma S, Lee J, Lea V, Mackay J. Global tobacco surveillance system. The GTSS Atlas Atlanta: CDC Foundation. 2009.
31. Pardell H, i Alentà HP, Saltó E, Salleras L. Manual de diagnóstico y tratamiento del tabaquismo: Ed. Médica Panamericana; 1996.
32. Aranda Regules JM, Mateos Vilchez P, González Villalba A, Sanchez F, Luna del Castillo JdD. Validez de distintas medidas de consumo de tabaco durante el embarazo: especificidad, sensibilidad y puntos de corte dónde y cuándo. *Rev Esp Salud Pública.* 2008;82(5):535-45.
33. Becoña E. Tratamiento psicológico del tabaquismo. *Monografía Tabaco Adicciones.* 2004;16(2):237-63.
34. Haley NJ, Sepkovic DW, Hoffmann D. Elimination of cotinine from body fluids: disposition in smokers and nonsmokers. *Am J Public Health.* 1989;79(8):1046-8.
35. Frederiksen LW, Martin JE. Carbon monoxide and smoking behavior. *Addict Behav.* 1979;4(1):21-30.
36. Jarvis M, Russell M, Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br Med J.* 1980;281(6238):484.
37. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1336-43.
38. Wojcicki JM, Heyman MB. Let's move—childhood obesity prevention from pregnancy and infancy onward. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1457-9.
39. Delisle H. La programmation fœtale des maladies chroniques liées à la nutrition. *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé.* 2002;12(1):56-63.
40. Lingas RI, Matthews SG. A short period of maternal nutrient restriction in late gestation modifies pituitary-adrenal function in adult guinea pig offspring. *Neuroendocrinology.* 2001;73(5):302-11.
41. Harris HR, Willett WC, Michels KB. Parental smoking during pregnancy and risk of overweight and obesity in the daughter. *Int J Obes (London).* 2013;37(10):1356-63.

Artículo Especial

El aborto en Chile: aspectos epidemiológicos, históricos y legales

Enrique Donoso S.¹, Claudio Vera P-G.^{1,2}

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

RESUMEN

Antecedentes: En Chile, el aborto es ilegal en cualquier circunstancia. *Objetivos:* Describir la evolución epidemiológica del aborto en Chile, su relación con la introducción de los métodos anticonceptivos (MAC) y los cambios históricos de su legalidad. Adicionalmente, revisar los aspectos metodológicos de las estimaciones del aborto ilegal en Chile. *Resultados:* La tasa de mortalidad materna por aborto se ha reducido drásticamente en Chile, desde una de las más altas en Latinoamérica a principios del siglo XX a una de las más bajas en la actualidad. La importante reducción observada después de la introducción de los MAC refleja los cambios culturales y avances en el desarrollo económico y sanitario del país. El cambio de status del aborto legal a ilegal no se asoció a un aumento de las muertes maternas relacionadas a aborto que mantienen una reducción sostenida. Se desconoce con certeza la magnitud del aborto ilegal en Chile, metodologías utilizadas para su estimación podrían sobrestimarlo ampliamente si no se consideran factores condicionantes. *Conclusión:* Chile ha logrado descender drásticamente la mortalidad materna por aborto sin recurrir a la legalización o su despenalización, respetando al embrión humano desde la concepción. Se requiere considerar una metodología apropiada para el monitoreo de la prevalencia y causas de aborto ilegal que permita focalizar las intervenciones preventivas en la población vulnerable.

PALABRAS CLAVES: *Aborto, mortalidad materna, anticoncepción, planificación familiar, Chile*

SUMMARY

Background: In Chile abortion is illegal in any circumstance. *Objectives:* To describe epidemiological evolution of abortion in Chile, its relationship with the introduction of contraceptive methods (CM) and historical changes on its legal status. In addition, we review methodological issues of estimates of illegal abortion in Chile. *Results:* Maternal mortality rate to abortion have been reduced drastically in Chile, from one of the highest in Latin America at the beginning of the XX century to one of the lowest rates currently. The important reduction observed after the introduction of CM reflects cultural changes as well as economical and sanitary progress of the country. Legal status change from legal to illegal was not related to an increase in maternal mortality rate due to abortion that maintains a sustained reduction. Magnitude of illegal abortion in Chile is unknown; methodologies used for estimation may largely overestimate prevalence if conditionings factors are not taken into account. *Conclusion:* Chile has managed to drastically reduce maternal mortality due to abortion without recourse to legalization or decriminalization, respecting the human embryo from conception. A proper methodology is required to monitoring prevalence and causes of illegal abortion in order to focusing preventive interventions in the vulnerable population.

KEY WORDS: *Abortion, maternal mortality, contraception, family planning, Chile*

INTRODUCCIÓN

Se define aborto a la interrupción espontánea o inducida del embarazo antes de la viabilidad fetal (1,2). El momento en el cual es posible la sobrevivencia extrauterina no tiene una definición uniforme, la 10^a Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) recomienda que para el reporte de estadísticas vitales se considere muerte fetal o nacido vivo con peso al nacer de 500 g o más y se considere la edad gestacional de 22 semanas o una talla de 25 cm o más cuando el peso no esté disponible (3). Desde el punto de vista clínico, se reconoce un periodo "perivable" entre las 20+0 y 25+6 semanas donde la sobrevivencia es creciente a partir de las 22 semanas y depende tanto de la condición fetal como del progreso en el manejo de la prematuridad extrema (4). La frecuencia del aborto espontáneo es difícil de precisar. Se estima que aproximadamente el 15% de los embarazos clínicos terminan en aborto espontáneo, sin embargo, si se consideran los embarazos subclínicos la frecuencia de aborto espontáneo oscila entre el 30-50% de las gestaciones (5).

TIPOS DE ABORTO

Dentro de las diferentes clasificaciones de aborto se reconocen 2 grandes causas: i. Aborto espontáneo y, ii. Aborto inducido. Como su nombre lo indica se trata de la forma como se produce el aborto. El primero se refiere a la interrupción natural del embarazo, sin mediar ningún procedimiento para su desencadenamiento, y que habitualmente es el producto de alguna alteración genética que lleva a la pérdida precoz de la gestación (6,7). El segundo se refiere a la interrupción artificial de la gestación mediante procedimientos mecánicos (dilatación cervical y legrado uterino; dilatación y aspiración vacuam, etc.), o uso de drogas (mifepristona o RU 486, metotrexato, misoprostol, etc.) (8). En países donde el aborto inducido es legal, y justificado para interrumpir la gestación frente a patologías maternas diversas que potencialmente pueden agravarse en el transcurso del embarazo, o previo a tratar una patología materna severa, se denomina aborto médico. También se utiliza para interrumpir la gestación cuando el feto tiene alguna anomalía estructural compatible o supuestamente incompatible con la vida intra o extrauterina, o por problemas de tipo genético compatible (trisomía 21) o supuestamente incompatible (trisomías 13 y 18) con la vida extrauterina, este tipo de aborto se denomina aborto eugénico. Dentro del aborto inducido legal también se reconocen variadas indicaciones como: por libre demanda o por violación/incesto, que tienen en común una madre y feto sin patologías evidenciables.

ABORTO SEGURO/INSEGURO

La frecuencia de aborto inducido es difícil de precisar, especialmente en aquellos países donde hay restricción legal del aborto, mientras que en aquellos países donde el aborto inducido es legal las cifras son más reales. Es así que en EEUU en 2008 se realizaron 1.212.000 abortos legales, con una tasa de aborto inducido de 19,4/1000 mujeres de 15-44 años (9), en estas circunstancias, la muerte de la mujer como consecuencia del procedimiento es excepcional porque es realizado por médicos, en ambiente aséptico y anestesia cuando es necesario; el aborto inducido en estas condiciones se denomina aborto seguro.

En EEUU, en el periodo 1988-1997, la tasa de letalidad por aborto inducido fue de 0,7 muertes/100.000 abortos legales, aumentando exponencialmente en 38% por cada semana de edad gestacional adicional, con un riesgo relativo de mortalidad relacionada al aborto de 76,6 (IC 95% 32,5 a 180,8) en embarazos ≥ 21 semanas (10). En el periodo 1998-2010, no cambió la tasa de mortalidad relacionada al aborto (0,7 muertes/100.000 procedimientos), aumentando con la edad gestacional (0,3/100.000 en gestaciones ≤ 8 semanas y de 6,7/100.000 en gestaciones ≥ 18 semanas) (11).

En países y regiones con menor desarrollo, baja cobertura de métodos de planificación familiar y asistencia médica, aumenta el riesgo de que una mujer recurra al aborto inducido, practicado por personal no calificado y con procedimientos inapropiados e insalubres, situación definida como aborto inseguro por la alta frecuencia de mortalidad y morbilidad materna, generando un grave problema de salud pública para esos países, como también un grave problema para la familia por la madre ausente, muchas veces principal proveedora del grupo familiar.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que aproximadamente 20 millones de embarazos terminan anualmente en aborto inseguro, la gran mayoría de ellos en países en desarrollo y responsables de 80.000 muertes anuales (~400 muertes maternas/100.000 abortos) y recomienda a los países tomar las medidas para transformar el aborto inseguro en aborto seguro (12). En los países en desarrollo el aborto inseguro es una de las principales causas de muerte materna por infección, hemorragia o intoxicación por sustancias utilizadas para inducir el aborto. De ahí que la OMS recomienda a los países transformar el aborto inseguro en seguro mediante su legalización, facilitando el acceso al aborto seguro y a los métodos modernos de anticoncepción, como también la capacitación de los proveedores para el adecuado tratamiento de las complicaciones del aborto inseguro (8).

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA LEGALIDAD DEL ABORTO EN CHILE (13)

El Código Penal de Chile de 1874 consideró el aborto inducido como un delito. En 1931, con la creación del Código Sanitario, mediante el Decreto con Fuerza de Ley N° 226, se estableció que "Por razones terapéuticas, se podía interrumpir un embarazo o practicar una intervención para hacer estéril a una mujer, procedimientos que requieren de la opinión documentada de tres facultativos" (Art. 226). En 1968, se deroga el Código Sanitario de 1931, y entra en vigencia un nuevo Código Sanitario (Decreto con Fuerza de Ley N° 725). Ese decreto estableció que "Sólo con fines terapéuticos se podrá interrumpir un embarazo. Para proceder esta intervención se requerirá la opinión documentada de dos médicos-cirujanos" (artículo 119). En 1989, el gobierno Militar modificó el Código Sanitario, y cambia el artículo 119 estableciendo: "*No podrá ejecutarse ninguna acción cuyo fin sea provocar un aborto*", y por sobre esta normativa, la legislación chilena establece en el artículo 19 de su Constitución Política de 1980 que: "*La ley protege la vida del que está por nacer*".

El 31 de enero de 2015, la Presidenta de la República de Chile, Dra. Michelle Bachelet Jeria, envía mensaje con el que inicia un proyecto de ley (Mensaje N°1230-362), que regula la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo en tres causales (14): 1. Peligro de la vida de la mujer embarazada. 2. Embrión o feto que padezca una alteración estructural congénita o genética incompatible con la vida extrauterina. 3. Embarazo producto de una violación. Proyecto de ley aprobado el 17 de marzo de 2016 en su primer trámite constitucional por la Cámara de Diputados y actualmente desde el 26 de octubre de 2016 en su segundo trámite constitucional en el Senado con urgencia simple.

TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA DE CHILE: EFECTO DE LA PLANIFICACIÓN FAMILIAR

Chile en la actualidad se encuentra cursando la denominada *transición demográfica avanzada*. Esto significa que el país tiene una baja natalidad y mortalidad, lo que determina un crecimiento natural bajo, propio de los países desarrollados o cercanos al desarrollo. Chile en 2013 presentó una tasa global de fecundidad de 1,79 hijos-hijas/1000 mujeres 15-49 años (15), inferior a la tasa de recambio poblacional definida como de 2,1 hijo-hija por mujer; esto significa que en la actualidad los hijos nacidos por cada mujer no serían suficientes para renovar la población al momento del fallecimiento de sus progenitores.

En la Figura 1, se presenta la transición demográfica de Chile entre los años 1900 y 2004 (16). Observamos que en 1900 el país tenía una alta

tasa de natalidad y mortalidad con un crecimiento natural inferior al 0,5% anual. Con el desarrollo del país, la mortalidad general desciende pero mantiene una alta natalidad que trae como consecuencia un crecimiento natural en ascenso cercano al 2,5% anual a mediados de la década de los 60 del siglo XX. En esa década se introduce en Chile los métodos anticonceptivos con la consiguiente baja de la natalidad, que asociada al continuo descenso de la mortalidad produce un importante descenso del crecimiento natural que en la actualidad es inferior al 1% anual. Estos cambios producen en la población una asimetría en sus diferentes grupos etarios, siendo los más destacables el envejecimiento poblacional por un aumento de la población de 60 o más años y una disminución de la población de 15 o menos años.

EPIDEMIOLOGÍA DEL ABORTO EN CHILE

Los métodos anticonceptivos se introdujeron en Chile en la década de los 60 del siglo recién pasado, posterior a lo cual se observa una progresiva reducción de la tasa global de fecundidad de 5 hijos-hijas por mujer en 1960 a 1,79 hijos-hijas por mujer en el 2013. Esto ha permitido a la mujer alcanzar un mayor desarrollo personal en lo educacional y económico, como también un mejor bienestar de sus hijos en lo que se refiere a educación y vivienda especialmente.

La posibilidad de controlar el número de embarazos permitió a la mujer no recurrir al aborto como método de control de fecundidad, y reducir el alto costo familiar y del país que implican las complicaciones derivadas del aborto inducido. En la Figura 2 se presenta la tendencia ascendente de la relación entre el número de abortos/1000 nacimientos entre los años 1937 y 1964 (17).

Muñoz y cols (18), en 1980 presentaron un análisis de 30 años (1950-1979) de la mortalidad materna en el hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción (8ª Región, Chile). En el período analizado, hubo 527 muertes maternas y 175.152 nacidos vivos, con una razón de mortalidad materna 300,9/100.000 nacidos vivos. De ellas, 213 muertes (40,4%) fueron relacionadas al aborto, con una mortalidad materna por aborto de 121,6/100.000 nacidos vivos; 187 muertes por infección, de las cuales 57 casos (30,5%) correspondieron a septicemia por *Clostridium perfringens*.

Armijo y Monreal (19), caracterizaron la epidemiología del aborto en Chile, antes de la introducción de los métodos anticonceptivos. Como se aprecia en la Tabla I, en 1963 la mortalidad materna en Chile por complicaciones del aborto correspondía al 38,8% del total de muertes maternas (312 muertes por aborto), con una mortalidad materna global de 273/100.000 nacidos vivos, una de las más altas de Latinoamérica. En ese estudio se verificó

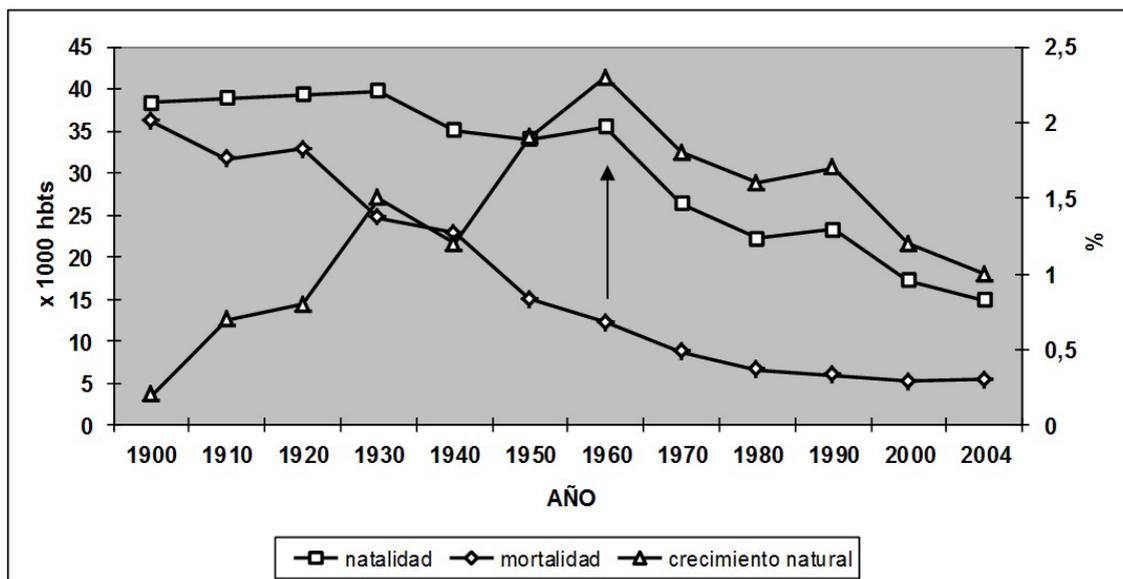


Figura 1. Transición demográfica, Chile 1900-2004 (flecha indica la introducción de los métodos anticonceptivos) (16).

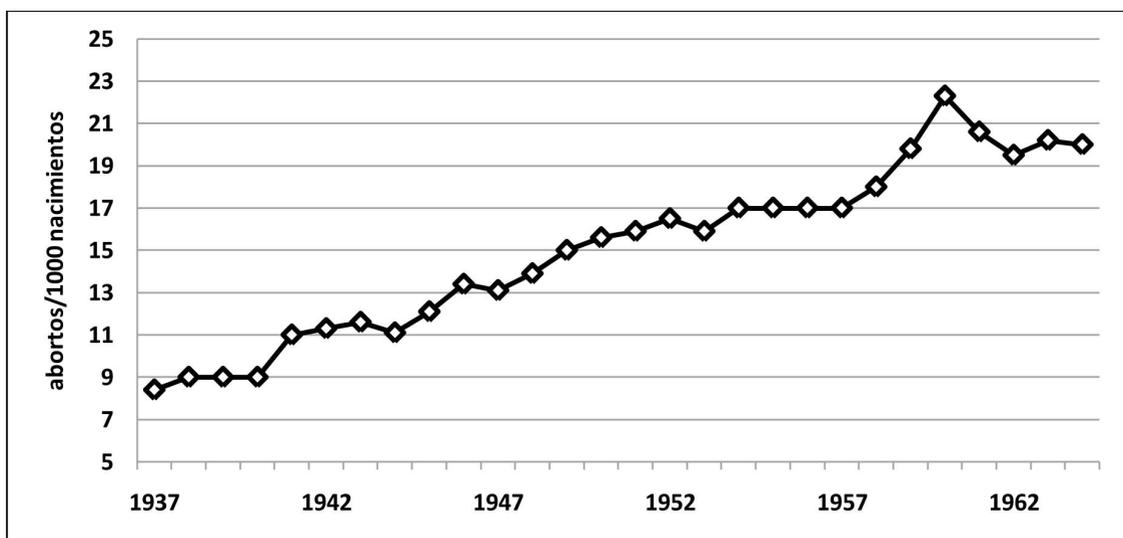


Figura 2. Tendencia de la relación entre el número de abortos/1000 nacimientos, Chile 1937-1964. Realizada con los datos publicados por Armijo y Requena (17).

que las mujeres que recurrieron al aborto, el 43,7% tenía antecedentes de 1 a 3 abortos inducidos previos y el 15,5% tenía 10 o más; el 34% tenía entre 25-29 años y el 66% tenía entre 1 y 3 hijos vivos, estos antecedentes sugerían que la mujer recurría

al aborto como un método de planificación familiar. Además para provocar el aborto, el 45,1% utilizaba sonda intrauterina, el 35,6% raspado uterino, el 8,1% lavado intrauterino, y el 11,2% otros métodos.

Tabla I
ASPECTOS DEMOGRÁFICOS DE LA
MORTALIDAD MATERNA POR ABORTO,
CHILE 1963 (19)

Variable	N° de casos y tasas
Nacidos vivos	294.175
Muertes maternas	803
Mortalidad materna	273/100.000 nacidos vivos
Muertes maternas por aborto	312
Mortalidad materna por aborto	106/100.000 nacidos vivos
Porcentaje de mortalidad materna por aborto	38,8%

Los métodos utilizados explica la alta mortalidad y morbilidad en las mujeres que recurrían al aborto, y el principal motivo eran problemas económicos en el 48% de los casos.

EFFECTO DE LA PLANIFICACIÓN FAMILIAR SOBRE LA MORTALIDAD MATERNA POR ABORTO

A mediados de la década de los 60 el Ministerio de Salud crea el programa de Regulación de la Fertilidad, introduciendo en Chile los métodos

de planificación familiar, siendo uno de sus principales objetivos reducir el aborto inseguro y como consecuencia la muerte de la mujer. Durante la década de los 70 y 80, junto con la ampliación de la cobertura de los programas de planificación familiar, del control prenatal y la atención profesional del parto, se logró disminuir la natalidad y la muerte materna por aborto, como también las por causas directas, especialmente. En la Figura 3 se aprecia que la mortalidad materna por aborto asciende desde 1952 hasta los inicios de la década de los 60, luego se mantiene alta y estable e inicia un sostenido descenso desde 1965, y coincidente con la introducción de los métodos de planificación familiar (20).

En la Figura 4 se presenta la tendencia de la mortalidad materna por aborto entre los años 1985 y 2000, excluye las muertes por embarazo ectópico, enfermedad del trofoblasto y otros productos anómalos de la gestación; se aprecia un evidente descenso desde 11,7/100.000 nacidos vivos en 1985 a 4,8/100.000 nacidos vivos en el 2000 (21). En 1985, el 24% de las muertes se produjo por aborto ilegal y el 17% por complicaciones del aborto; es posible que estas últimas fueran atribuibles en una proporción importante al aborto inseguro. En el 2000, las causas de las muertes por aborto fueron: 8% aborto espontáneo, 8% aborto médico, 8% otro tipo de aborto y 76% por aborto no especificado. En ese estudio, en el año 2000, el promedio de edad de las mujeres fallecidas por aborto fue de $20,9 \pm 6,6$ años, el 41,7% eran solteras y el 58,3% solo tenía educación básica (21).

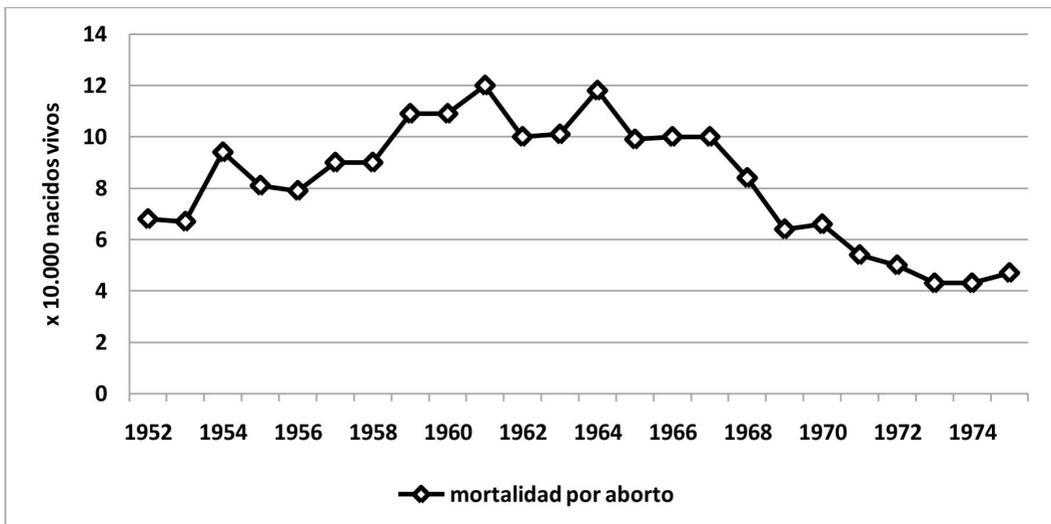


Figura 3. Mortalidad materna por aborto (x 10.000 nacidos vivos), Chile 1952-1975. Realizada con los datos publicados por Molina y cols (20).



Figura 4. Mortalidad materna por aborto (x 100.000 nacidos vivos), Chile 1985-2000. Realizada con los datos publicados por Szot y Moreno (21).

En la Figura 5 se presenta la tendencia de la mortalidad materna por aborto (x 100.000 nacidos vivos) en el período 1990-2011. La tendencia presenta un descenso significativo en el periodo ($r = -0,8342$; $p < 0,001$) (22). Esta tendencia el Ministerio de Salud lo atribuye al amplio acceso y gratuito a los métodos de planificación familiar, en la atención pública primaria de salud (23).

En el período 2000-2009 hubo un total de 38 muertes por aborto (códigos CIE 10: O03-O06) correspondientes al 8,8% del total de muertes maternas del período, con una mortalidad materna por aborto de 1,6/100.000 nacidos vivos y con una tendencia significativamente descendente ($r = -0,712$; $p = 0,023$) (24).

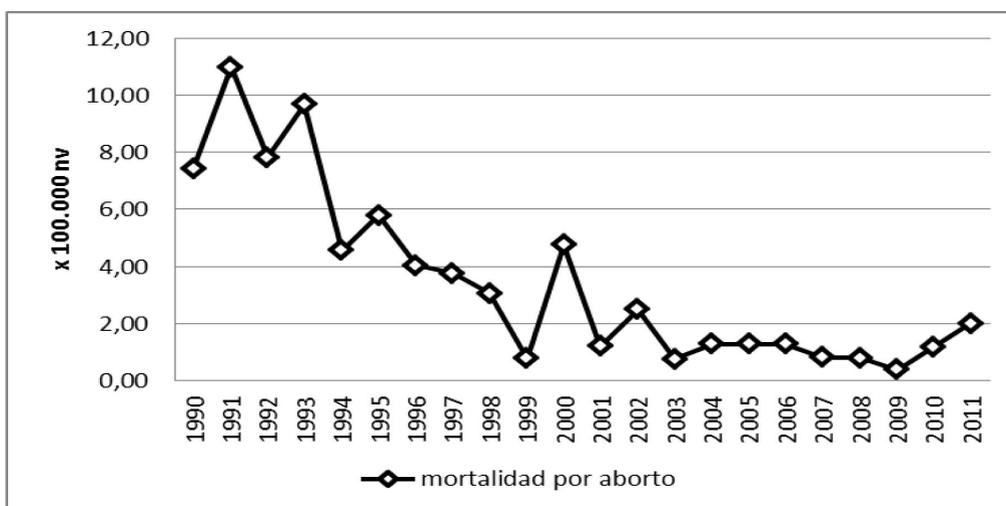


Figura 5. Tendencia de la mortalidad materna por aborto (x 100.000 nv), Chile 1990-2011. Realizada por los autores con datos de los Anuarios de Estadísticas Vitales del Instituto Nacional de Estadísticas (22).

Podemos concluir que los métodos de planificación familiar han permitido a la mujer chilena no recurrir al aborto para planificar su familia, y han permitido reducir drásticamente la mortalidad materna asociada aborto desde 106/100.000 nacidos vivos en 1963 (19) a 1,6/100.000 nacidos vivos en la actualidad (24), de ahí que en Chile la mortalidad materna por aborto reduce fuertemente su impacto como problema de salud pública.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA PLANIFICACIÓN FAMILIAR Y LA ANTICONCEPCIÓN EN CHILE

Como ya mencionamos los métodos de planificación familiar fueron introducidos en Chile por el Ministerio de Salud en la década de los 60 del siglo recién pasado, con el objetivo que las familias pudiesen regular su fecundidad y reducir la mortalidad materna como consecuencia del aborto inducido inseguro, objetivo plenamente cumplido, según las actuales tasas de mortalidad materna por aborto y la tendencia significativamente descendente desde la incorporación de los diferentes métodos anticonceptivos. Es así, que en la actualidad la probabilidad de morir de la mujer como consecuencia del aborto es de 0,046/100.000 mujeres de 15-49 años (1 en 2.000.000 mujeres de 15-49 años) (25).

En la Encuesta de Calidad de Vida y Salud, realizadas en el 2000, la información nacional sobre uso de métodos anticonceptivos se presenta resumida en Tablas II y III (26). De la información obtenida en esa encuesta, podemos ver que, pese a que han transcurrido 16 años, la población encuestada y representativa a nivel nacional, mostró

una importante aceptación del uso de alguna forma de anticoncepción, alcanzando casi al 50% de la población encuestada mayor de 15 años, que los métodos hormonales y los dispositivos intrauterinos (~33%) son los de mayor prevalencia de uso, de las personas que no usan métodos anticonceptivos solo el 1,9% se opone a su uso, y que el 77,1% de las/os usuarios tuvieron supervisión profesional. Es muy posible que en el tiempo transcurrido la prevalencia de usuarias de métodos anticonceptivos haya aumentado, lo que se refleja en una baja natalidad y mortalidad materna sin cambios significativos desde el 2000 en adelante (24).

FECUNDIDAD, MUERTE POR ABORTO Y ANTICONCEPCIÓN EN LA ADOLESCENCIA

Es importante analizar la contribución de las madres adolescentes a la natalidad del país. Como se aprecia en la Tabla IV, el 15,9% de los nacidos vivos en el período 2000-2009 correspondió a adolescentes (10-14 años el 0,4% y de 15-19 años el 15,5% del total de nacidos vivos), sin cambios en la tendencia tanto en adolescentes <15 años como en las entre 15-19 años, y con una mortalidad materna general de 9,8/100.000 nacidos vivos en adolescentes menores de 15 años y de 11,3/100.000 nacidos vivos en adolescentes de 15-19 años, siendo estas tasas las más baja de todos los grupos etarios. En el periodo no se registró muertes por aborto en menores de 15 años y la mortalidad por aborto en adolescentes de 15-19 años fue de 1,61/100.000 nacidos vivos, sin embargo, la mortalidad materna en adolescentes representa el 10% del total de las muertes maternas del período (24).

Tabla II
TIPO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN LA POBLACIÓN NACIONAL, CHILE 2000 (26)

Métodos	Frecuencia	%
No usa	5.897.511	52,5
Usa píldoras	1.747.238	15,6
Tiene dispositivo intrauterino	1.879.190	16,7
Usa inyecciones	57.406	0,5
Usa condón	517.830	4,6
Evita los días fértiles	144.423	1,3
Usa diafragma, espuma, gel	11.175	0,1
Se practicó esterilización femenina	854.001	7,6
Se practicó esterilización masculina	4.730	0,0
Realiza coito interrumpido	32.812	0,3
Mantiene lactancia prolongada	17.576	0,2
Otro	65.863	0,6
Total	11.252.477	100,0

Tabla III
MOTIVOS POR QUÉ NO USAN MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS,
CHILE 2000 (26)

Motivos	Frecuencia	%
No lo necesita	4.914.540	83,8
Está embarazada	216.713	3,7
Quiere quedar embarazada	128.278	2,2
Se opone al uso de anticonceptivos	109.472	1,9
Por razones de salud	176.325	3,0
No conoce los métodos	30.691	0,5
Por su precio, no puede comprarlos	16.860	0,3
Otra	269.453	4,6
Total	5.897.511	100,0

Tabla IV
TENDENCIA DE LA NATALIDAD SEGÚN GRUPOS ETARIOS, CHILE 2000 - 2009 (24)

Edad (años)	Nacidos vivos n (%)	r=	Valor p
<15	10.176 (0,4)	-0,372	0,290 *
15-19	371.967 (15,5)	0,252	0,482 *
20-24	559.289 (23,3)	0,410	0,239 *
25-29	576.205 (24,0)	-0,370	0,292 *
30-34	501.767 (20,9)	-0,378	0,281 *
35-39	296.461 (12,4)	0,347	0,327 *
≥40	84.345 (3,5)	0,930	0,001

* No significativo. r: coeficiente de correlación de Pearson (2 colas).

Pese a que la natalidad y la mortalidad materna en adolescentes chilenas son una de las más bajas en Latinoamérica (27), debemos considerarlas inaceptablemente altas, ya que son evitables a través de la educación en afectividad y sexualidad, que considere tanto la postergación del inicio de la vida coital, como la prevención del embarazo, y por consecuencia del aborto inducido por embarazo no deseado o no planificado.

Según la Sexta Encuesta Nacional de la Juventud (28), el 48% de los adolescentes entre 15 a 19 años ya ha iniciado una vida sexual activa y cada vez más precoz (hombres 16,4 años y mujeres 17,1 años), especialmente de las adolescentes mujeres que en 1997 presentaba un promedio de 18 años al inicio de su vida sexual activa. En la Séptima Encuesta Nacional de la Juventud (29) se informa que el 61% de los embarazos no planificados se produce antes de los 20 años en

mujeres sexualmente activas, esta situación no es transversal según nivel socio económico, bajando a 29% en mujeres de nivel socio-económico alto. Esto habla de una mejor educación en sexualidad y mejor acceso a la anticoncepción en el estrato socio-económico alto.

En el último informe del MINSAL sobre la situación actual del embarazo adolescente en Chile (30) se aprecia un importante aumento de usuarias de anticonceptivos en adolescentes. Es así que hubo un aumento del 84,6% en adolescentes de 10 a 14 años y de 6,8% en adolescentes de 15 a 19 años entre los años 2011 y 2012; es posible que en la actualidad el acceso de adolescentes a métodos de planificación familiar haya aumentado, lo que se reflejaría en futuras estadísticas en el número de nacidos vivos, en las tasas específicas de fecundidad y en la mortalidad general y por aborto del embarazo adolescente (Tabla V).

Tabla V
MINSAL. USUARIAS DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS SEGÚN GRUPOS ETARIOS,
CHILE 2005-2012 (30)

Año	Población bajo control	<15 años	15-19 años	20-34 años	35-44 años	45-54 años
2005	1.150.646	2.831	109.092	613.077	425.646	-
2006	1.165.372	4.158	124.060	640.631	396.523	-
2007	1.161.559	3.635	133.750	631.036	393.138	-
2008	1.162.707	4.282	137.518	625.343	395.564	-
2009	1.198.048	4.784	143.331	652.893	397.040	-
2010	1.237.670	5.453	153.118	621.578	329.432	128.089
2011	1.257.226	6.917	161.856	647.460	317.502	123.491
2012	1.339.444	12.767	172.850	708.190	310.865	134.772

Podemos resumir que la conducta sexual en adolescentes ha cambiado, con un inicio de la vida coital cada vez más precoz y por lo tanto expuestas a embarazos no planificados ni deseados, que las expone al aborto inducido, como también al riesgo de morir o enfermar inherentes al proceso reproductivo. A través de la educación en el ámbito familiar, colegios y facilitando el acceso a Programas de Salud Reproductiva se podrá disminuir el embarazo adolescente, como los riesgos que este implica.

MAGNITUD DEL ABORTO ILEGAL EN CHILE

Ha sido motivo de controversias cual es la real magnitud del aborto ilegal en Chile. Sin duda que la mortalidad materna general en Chile ha disminuido dramáticamente, y muy especialmente la mortalidad materna por aborto, como consecuencia del amplio acceso a la planificación familiar y anticoncepción, por lo que también es lícito pensar que el aborto ilegal también debiese haber disminuido; hecho acaecido no solo en Chile sino que también mundialmente. Se estima que el control de la fecundidad en países en desarrollo ha permitido reducir sobre 1 millón de muertes maternas entre 1990 y 2005, por el uso de métodos contraceptivos (31).

Uno de los cambios demográficos más importantes ocurridos en Chile es la importante y significativa reducción de los nacimientos, consecuencia de la alta prevalencia de usuarias de métodos anticonceptivos y no como consecuencia del aborto ilegal. No tenemos conocimiento que algún país en el mundo haya reducido la natalidad mediante el aborto clandestino. En Chile hay aborto clandestino, pero es posible que la mujer recurra a métodos menos cruentos como es el uso de misoprostol, generando una tasa de abortos ilegales no precisada,

y que requiere ser estimada. Lo anterior determina que la cantidad de abortos ilegales estimados para un país pueden estar sobre o subestimados dependiendo de las consideraciones al momento de la estimación como la fecundidad del país o la prevalencia de los métodos de inducción de aborto. En general existen 3 modelos de aproximación:

a. *Modelo de egresos hospitalarios con factores de expansión (32)*: Utiliza el número de egresos hospitalarios por aborto multiplicados por un factor de expansión que se calcula entrevistando a 10-15 personas que trabajan en el sistema de salud pública y que subjetivamente dan su impresión sobre la magnitud del problema. Basado en este método, los factores de expansión varían entre 4 y 9. La mayor desventaja de este método es que no considera variables demográficas y epidemiológicas conocidas, como la fecundidad del país, las probabilidades biológicas de embarazar, el aborto espontáneo, y tampoco la natalidad o número de nacidos vivos o muertos. Por lo tanto los factores de expansión son subjetivos y no susceptibles de ser validados. Con este método se estimó para Chile en 1990 una cifra de 160.000 abortos clandestinos (34).

b. *Modelo de egresos hospitalarios basados en probabilidades biológicas de aborto espontáneo (32)*: Este modelo utiliza valores reales disponibles en las estadísticas vitales, aplicando las probabilidades biológicas de concepción, probabilidad de aborto espontáneo antes de las 6 semanas y el aborto espontáneo clínico propiamente tal. Esto determina un "residuo" que equivaldría a una estimación de los abortos clandestinos, mediante la diferencia de los egresos por aborto y los esperados. Mediante este método se estima para Chile una cifra de 16.980 abortos clandestinos. La debilidad de este método es que requiere conocer la prevalencia del método abortivo más utilizado, y que en

Chile debiera ser el misoprostol, cifra que no es posible de establecer.

c. *Modelo de embarazos esperados (32)*: Este método se basa en datos objetivos de estadísticas vitales de un país y las probabilidades biológicas de los eventos reproductivos, de acuerdo a la metodología descrita por Wilcox y cols en 1995 (33). Para la estimación de los nacidos vivos esperados considera la tasa global de fecundidad, la probabilidad de concepción viable, la probabilidad de pérdida espontánea temprana y clínica, y la probabilidad de embarazos terminados en nacido vivo. La diferencia entre los nacidos esperados y los nacidos observados más los nacidos muertos, indicaría una estimación de los embarazos abortados, aplicando este método entre 1957 y 2007, se determinó una serie de tiempo que muestra una disminución desde algo más 200.000 abortos clandestinos en 1957 a 19.390 en 2007.

Estudios efectuados por el Instituto Alan Guttmacher en 1996 (34) estimó 160.000 abortos

clandestinos en Chile realizados en 1990, colocando al país por encima de la mayoría de los países latinoamericanos, con una tasa estimada de aborto inducido de 45,4 aborto/1000 mujeres y 1,6 abortos/mujer; la metodología utilizada fue en base a estimaciones de los egresos hospitalarios por aborto.

Con respecto a las consideraciones utilizadas en las estimaciones, en la Tabla VI se presenta la evolución de los egresos hospitalarios por aborto en el periodo 1990-2011. No se observan cambios significativos de la tendencia de los egresos por aborto, pese a un descenso de los nacidos vivos y del total de embarazos (nacidos vivos + egresos por abortos), mientras que la relación egresos por abortos/100 embarazos y egresos por abortos/100 nacidos vivos asciende discretamente en forma significativa. Se destaca que la relación abortos/embarazos y abortos/nacidos vivos se encuentra dentro de la frecuencia habitual esperable para el aborto espontáneo.

Tabla VI
EGRESOS HOSPITALARIOS POR ABORTO, 1990-2011

AÑO	Egresos abortos*	Nacidos vivos corregidos**	Total embarazos	Abortos/100 nacidos vivos	Abortos/100 embarazos
1990	36.528	309.220	345.748	11,8	10,6
1991	36.821	300.740	337.561	12,2	10,9
1992	34.934	294.218	329.152	11,9	10,6
1993	32.621	289.419	322.040	11,3	10,1
1994	30.701	285.228	315.929	10,8	9,7
1995	28.981	275.760	304.741	10,5	9,5
1996	30.528	272.163	302.691	11,2	10,1
1997	31.682	265.493	297.175	11,9	10,7
1998	30.801	261.802	292.603	11,8	10,5
1999	30.200	254.096	284.296	11,9	10,6
2000	30.146	252.155	282.301	12,0	10,7
2001	34.479	248.651	283.130	13,9	12,2
2002	34.968	241.027	275.995	14,5	12,7
2003	33.490	236.223	269.713	14,2	12,4
2004	33.835	232.588	266.423	14,5	12,7
2005	33.184	232.092	265.276	14,3	12,5
2006	33.145	233.104	266.249	14,2	12,4
2007	32.532	242.054	274.586	13,4	11,8
2008	33.426	248.366	281.792	13,5	11,9
2009	33.777	253.574	287.351	13,3	11,8
2010	31.933	251.199	283.132	12,7	11,3
2011	30.860	248.879	279.739	12,4	11,0
r=	-0,1374	-0,8394	-0,8341	0,6422	0,6442
p=	0,542	<0,001	<0,001	0,001	0,001

* Egresos Hospitalarios, DEIS. ** INE. Estadísticas vitales 2011 (22).

En 2012, última estadística entregada por el MINSAL, muestra un total de egresos por aborto de 30.434, de ellos 130 (0,43%) correspondieron a adolescentes de 10-14 años y 3.070 (10,1%) a adolescentes de 15-19 años (35). Es evidente que el aborto clandestino existía y existe en Chile, pero es difícil entender una estimación de 160.000 abortos clandestinos (1990), época en la cual ese tipo de aborto se realizaba con métodos muy cruentos y posiblemente la mayoría de ellos debían recurrir finalmente a las Maternidades para tratamiento por abortos incompletos, infección o hemorragias.

En diciembre de 2013, Molina y cols (36), en base a los egresos y tipos de causas del aborto, estimaron que con la incorporación del misoprostol los egresos por los supuestos abortos clandestinos que requirieron hospitalización, deberían multiplicarse por 6, lo que daría una cifra de abortos ilegales en Chile de 109.200 (72.800-145.600) abortos anuales en la actualidad.

Se ha comunicado que las leyes restrictivas al aborto aumentan el riesgo de aborto inseguro y la mortalidad por aborto, y que la descriminalización rápidamente reduce la mortalidad materna por aborto y no aumenta la tasa de abortos (37). En Chile, posterior al cambio de la ley en 1989, la mortalidad por aborto continuó descendiendo desde 10,8/100.000 nacidos vivos a 0,39/100.000 nacidos vivos en 2009, equivalente a un descenso de 96,3% (38), por lo que en Chile la ilegalidad del aborto no se ha traducido en un aumento de la mortalidad materna por aborto, lo que permite inferir que el aborto inducido también habría disminuido.

CONCLUSIONES

- Chile en la década de los 60 tenía una de las tasas de mortalidad materna por aborto inducido más altas de América Latina.

- La introducción de los métodos de planificación familiar en Chile en la década de los 60 del siglo XX permitió a la mujer chilena el control de su fecundidad y como consecuencia la reducción significativa de la mortalidad materna general y por aborto inducido.

- En la actualidad podemos afirmar que en Chile la muerte materna por aborto deja de ser el problema de salud pública que era antes de 1965.

- En Chile la significativa disminución de la mortalidad materna general y por aborto refleja el desarrollo social, educacional y sanitario del país.

- El cambio de legislación sobre la ilegalidad del aborto en todas sus formas e indicaciones realizada en 1989, no ha producido un aumento de la mortalidad materna por aborto.

- Se aprecia una sobrestimación de la magnitud del aborto ilegal en Chile, dado por estimaciones con importantes limitaciones metodológicas.

- Chile ha logrado descender la mortalidad materna por aborto sin recurrir a la legalización del aborto respetando al embrión humano desde la concepción.

REFERENCIAS

1. Astete C, Beca JP, Lecaros A. Propuesta de un glosario para la discusión del aborto. *Rev Med Chile* 2014;142(11):1149-51.
2. PROSEGO. Protocolos asistenciales en obstetricia. Aborto espontáneo. En: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, editor. Madrid: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, 2010. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90003117&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=151&ty=3&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=151v54n04a90003117pdf001.pdf.
3. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. En: WHO, editor, 2010. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
4. Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF. Perivable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1083-96.
5. Silva S. Aborto. En: Pérez Sánchez A, Donoso Siña E, editores. *Obstetricia*. 4a Edición. Editorial Maditerráneo. 2011. pp 530-561.
6. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(5):855-65.
7. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(12):1951-9.
8. OMS. Aborto sin riesgo. Guía técnica y de políticas para sistemas de salud. Segunda Edición. 2012. Disponible en: www.who.int/iris/bitstream/10665/77079/1/9789243548432_spa.pdf.
9. Ventura SJ, Curtin SC, Abma JC, Henshaw SK. Estimated pregnancy rates and rates of pregnancy outcomes for the United States, 1990-2008. *Natl Vital Stat Rep* 2012;60(7):1-21.
10. Bartlett LA, Berg CJ, Shulman HB, Zane SB, Green CA, Whitehead S, et al. Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):729-37.
11. Zane S, Creanga AA, Berg CJ, Pazol K, Suchdev DB, Jamieson DJ, et al. Abortion-Related Mortality in the United States: 1998-2010. *Obstet Gynecol* 2015;126(2):258-65.
12. Berer M. Making abortions safe: a matter of good public health policy and practice. *Bull World Health Organ* 2000;78(5):580-92.
13. Lamper-Grassi MP. Aborto en Chile. Evolución histórica del marco normativo. Asesorías Parlamentarias - Análisis Descriptivo y Evaluativo. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, 2015. Disponible en: <http://www.bcn.cl/BuscadorIntegral/buscar?contenido=Asesorias%20>

- Parlamentarias&texto=codigo%20del%20trabajo&conector=AND&orden=DRETITLE:alphabetical+Relevancia+Date&res_x_pag=10.
14. S.E. la Presidenta de la República. Mensaje N° 1230-362, 31 enero 2015, Boletín N° 9895-11. Disponible en: https://www.camara.cl/pley/pley_detalle.aspx?prmID=10315&prmBoletin=9895-11.
 15. Instituto Nacional de Estadísticas. Estadísticas Vitales. Anuario 2013. Disponible en: http://www.ine.cl/canales/menu/publicaciones/calendario_de_publicaciones/pdf/completa_vitales_2013.pdf.
 16. Donoso E. ¿Unsafe abortion in Chile? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73(6):359-61.
 17. Armijo R, Requena M. Aspectos epidemiológicos del aborto. *Bol Oficina Sanit Panam* 1967;63(5):391-401.
 18. Muñoz W, Cuevas G, Becker A. Mortalidad materna: revisión de la casuística de 30 años. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1980;45(3):159-69.
 19. Armijo R, Monreal T. El problema del aborto provocado en Chile. *Bol Oficina Sanit Panam* 1966;60(1):39-45.
 20. Molina R, López J, Orellana M, Orlandi E, Alarcón J. Características del aborto en Chile. 1978. Cuadernos Médico Sociales. Disponible en: http://cms.colegio-medico.cl/Magazine/1978/19/1/19_1_5.pdf.
 21. Szót J, Moreno C. Mortalidad por aborto en Chile: análisis epidemiológico 1985-2000. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(4):309-14.
 22. Instituto Nacional de Estadísticas. Anuarios de Estadísticas Vitales 1990-2011. Disponible en: http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/familias/demograficas_vitales.php.
 23. MINSAL. Subsecretaría de Salud Pública. Orientaciones técnicas. Para la atención integral de mujeres que presentan un aborto y otras pérdidas reproductivas. 2011. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/b53faf5d1d527a52e04001011e010ef5.pdf>.
 24. Donoso E, Carvajal JA. El cambio del perfil epidemiológico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del 5° objetivo del Milenio. *Rev Med Chile* 2012;140(10):1253-62.
 25. Koch E, Thorp J, Bravo M, Gatica S, Romero CX, Aguilera H, *et al*. Women's education level, maternal health facilities, abortion legislation and maternal deaths: a natural experiment in Chile from 1957 to 2007. *PLoS One* 2012;7(5):e36613.
 26. Encuesta de Calidad de Vida y Salud (ENCAVI 2000). Informe Planificación Familiar. Módulo II. Hallado en: http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/calidad_de_vida_y_salud/calidadvida/infplanfam.pdf.
 27. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):342-9.
 28. INJUV. 6ta Encuesta Nacional de la Juventud: Instituto Nacional de la Juventud, Gobierno de Chile, 2010. Disponible en: http://www.injuv.gob.cl/portal/wp-content/files_mf/sextaencuestanacionaldejuventud.pdf.
 29. INJUV. 7ma Encuesta Nacional de Juventud 2012: Ministerio de Desarrollo Social. Gobierno de Chile., 2012. Disponible en: http://www.injuv.gob.cl/portal/wp-content/files_mf/septimaencuestanacionaljuventud2.pdf.
 30. MINSAL. Situación actual del embarazo adolescente en Chile: Ministerio de Salud de Chile, 2013. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/c908a-2010f2e7dfe040010164010db3.pdf>.
 31. Stover J, Ross J. How increased contraceptive use has reduced maternal mortality. *Matern Child Health J* 2010;14(5):687-95.
 32. Koch E. Presentación a la Comisión de Salud del Senado de Chile. Despenalización de la interrupción del embarazo por razones médicas. Boletín 7373-07, 2011. Disponible en: <http://www.bioeticaweb.com/wp-content/uploads/2011/08/aborto-y-mortalidad-materna-en-chile-presentacion-del-dr-koch-ante-senado-2011.pdf>.
 33. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333(23):1517-21.
 34. The Alan Guttmacher Institute. Temas en breve. Panorama general del aborto clandestino en América Latina, 1996. Disponible en: <http://www.guttmacher.org/pubs/ib12sp.pdf>.
 35. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Egresos Hospitalarios. 2012. Disponible en: http://intradeis.minsal.cl/egresoshospitalarios/menu_publica_nueva/menu_publica_nueva.htm.
 36. Molina-Cartes R, Molina T, Carrasco X, Eguiguren P. Profile of abortion in Chile, with extremely restrictive law. *Open J Obstet Gynecol* 2013;3:732-8. Disponible en: http://file.scirp.org/pdf/OJOG_2013122409440632.pdf.
 37. Faundes A, Shah IH. Evidence supporting broader access to safe legal abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131 Suppl 1: S56-9.
 38. Koch E. Epidemiología del aborto y su prevención en Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2014;79(5):351-60.
-

Revista de Revistas

Uso de corticoides antenatales en fetos de término o cercanos al término: revisión sistemática y meta-análisis de estudios aleatorizados controlados (1)

Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016;355:i5044.

Análisis Crítico: Fernando Ferrer Márquez, Caterina Solari, Jorge A. Carvajal, PhD.

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

RESUMEN (1)

Objetivo: Evaluar la eficacia de administrar corticoides prenatales en gestaciones ≥ 34 semanas. **Diseño:** Revisión sistemática con meta-análisis. **Fuentes de datos:** Se realizaron búsquedas desde el inicio del estudio hasta febrero de 2016 en bases de datos electrónicas. **Criterios de elegibilidad para la selección de estudios:** Fueron seleccionados estudios clínicos que compararon el uso de corticoides versus placebo en mujeres con un embarazo único de ≥ 34 semanas. Fueron incluidos estudios que utilizaron corticoides entre las 34+0 y las 36+6 y trabajos que incluyeron la administración de corticoides antes de una cesárea electiva a término (≥ 37 semanas). **Síntesis de los datos:** El resultado primario fue evaluar la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria grave del recién nacido (SDR). Los resultados fueron informados como medias o riesgos relativos con intervalos de confianza del 95%. **Resultados:** Se analizaron seis estudios, con 5.698 embarazos únicos. Tres incluyeron 3.200 mujeres con embarazos entre las 34+0 y 36+6 semanas con riesgo de parto prematuro inminente al momento del ingreso hospitalario. Los otros tres estudios incluyeron 2.498 mujeres sometidas a cesárea electiva a las ≥ 37 semanas. Los recién nacidos de madres que recibieron corticoides prenatales en embarazos de ≥ 34 semanas, tuvieron un riesgo significativamente menor de SDR (riesgo relativo: 0,74; IC95% entre 0,61 a 0,91), SDR leve (RR: 0,67; IC95% entre 0,46 a 0,96), SDR moderado (RR: 0,39; IC95% entre 0,18

a 0,89), taquipnea transitoria del recién nacido (RR: 0,56; IC95% entre 0,37 a 0,86), SDR grave (RR: 0,55; IC95% entre 0,33 a 0,91), uso de surfactante y requerimiento de ventilación mecánica y un tiempo significativamente menor de requerimiento de oxígeno (Diferencia de -2,06 horas, con un IC95% entre -2,17 a -1,95 horas), menor concentración máxima de oxígeno inspirado (-0,66%, IC95% entre -0,69% a -0,63%), estadía mas corta en unidad de cuidados intensivos neonatales (-7,64 días; IC95% entre -7,65 a -7,64), puntuación Apgar más altos en comparación con controles. Los recién nacidos de madres que recibieron betametasona entre las 34+0-36+6 semanas de gestación, tenían una incidencia significativamente menor de taquipnea transitoria del recién nacido (RR: 0,72; IC95% entre 0,56 a 0,92), SDR grave (RR: 0,60; IC 95% entre 0,33 a 0,94) y de utilización de drogas vaso-activas (RR: 0,61; IC 95% entre 0,38 a 0,99). Los recién nacidos de madres que fueron sometidas a cesárea electiva en embarazos ≥ 37 semanas y que recibieron corticoides 48 horas antes del parto, tuvieron un riesgo significativamente menor de SDR (RR: 0,40; IC95% entre 0,27 a 0,59), SDR leve (RR: 0,43; IC95% entre 0,26 a 0,72), SDR moderado (RR: 0,40; IC 95% entre 0,18 a 0,88), taquipnea transitoria del recién nacido (RR: 0,38; IC95% entre 0,25 a 0,57), necesidad de ventilación mecánica (RR: 0,19, IC95% entre 0,08 a 0,43), tiempo significativamente menor de necesidad de oxígeno terapia (diferencia de -2,06 horas; IC95% entre -2,17 a -1,95 horas), menor porcentaje de concentración máxima de oxígeno inspirado (RR:

-0,66%; IC95% entre -0,69% a -0,63%), menor estadía en cuidados intensivos neonatales (RR: -7,44 días; IC95% entre -7,44 a -7,43 días) y una mayor puntuación de Apgar tanto al primer como a los cinco minutos. *Conclusiones:* El uso de corticoides prenatales en embarazos ≥ 34 semanas, reduce la morbilidad respiratoria neonatal. Un curso único de corticoides puede ser considerado en las mujeres con riesgo de un parto prematuro tardío (Entre las 34+0 - 36+6 semanas de gestación), así como para las mujeres sometidas a cesárea electiva a ≥ 37 semanas de gestación.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad neonatal precoz. En Estados Unidos afecta al 20% de los recién nacidos de bajo peso (< 2.500 gramos) y cerca del 30% en los neonatos con un peso de nacimiento menor a 2.000 gramos. La insuficiencia respiratoria en estos recién nacidos se produce como resultado de la deficiencia de surfactante, desarrollo anatómico incompleto del pulmón, así como de la falta de madurez de otros sistemas. El uso de corticoides profilácticos en embarazos prematuros, acelera la maduración pulmonar y reduce la incidencia de SDR. Por lo tanto, el uso de corticoides prenatales se recomiendan actualmente entre las 24+0 y 33+6 semanas de gestación en mujeres con riesgo de parto prematuro dentro de los próximos siete días. La evidencia del uso de corticoides antenatales después de las 34 semanas sigue siendo debatible. Recientemente, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda el uso de corticoides prenatales para mujeres con riesgo de parto prematuro de más de 34 semanas de gestación, pero no para las mujeres sometidas a cesárea electiva a término (2), mientras que el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Inglaterra recomiendan el uso de corticoides prenatales a todas la mujeres que serán sometidas a una cesárea electiva a edades gestacionales menores o iguales a 38+6 semanas (3). Esta revisión sistemática y meta-análisis, pretende evaluar la eficacia del uso de corticoides prenatales administrados en embarazos ≥ 34 semanas para reducir la morbilidad respiratoria neonatal.

B. El estudio (1)

Diseño: Corresponde a una revisión sistemática y meta-análisis. La pregunta clínica es lógica y focalizada. Es una pregunta clara, bien elaborada y con sustento fisiopatológico. Esta revisión se realizó de acuerdo con un protocolo diseñado a

priori basado en recomendaciones internacionales para realizar revisiones sistemáticas. Se realizaron búsquedas en Medline, Scopus, ClinicalTrials.gov, Embase, Sciencedirect, registro central de estudios controlados de la Cochrane Library y Scielo. No hubo restricción de idioma. La búsqueda fue realizada hasta febrero del 2016. *Pacientes:* Se incluyeron pacientes con embarazos únicos de 34 o más semanas de gestación que presentaron un parto prematuro tardío (entre las 34+0 y 36+6) y las pacientes cursando embarazo ≥ 37 semanas que fueron sometidas a una cesárea electiva sin trabajo de parto. Se analizaron seis estudios, con un total de 5.698 embarazos únicos. Tres de ellos incluyeron 3.200 pacientes entre las 34+0 y 36+6 semanas de gestación y con riesgo de parto prematuro inminente al momento del ingreso hospitalario. Los otros tres estudios incluyeron 2.498 mujeres sometidas a cesárea electiva a las ≥ 37 semanas. *Intervención y comparación:* Se incluyeron todos los estudios controlados aleatorizados que comparan el uso de corticoides prenatales (grupo de intervención) versus ningún tratamiento esterooidal o placebo (grupo control), en mujeres con un embarazo único a las 34 semanas o más. También se incluyeron estudios en donde utilizaron corticoides prenatales, en pacientes que presentaron un parto prematuro tardío (entre las 34+0 y las 36+6 semanas) y embarazadas que fueron sometidas a una cesárea electiva a término (≥ 37 semanas de gestación). *Resultado primario:* Incidencia de síndrome de distrés respiratorio severo. *Resultados:* El uso de un solo curso de corticoides (ya sean 12 mg de betametasona administrada intramuscularmente cada 24 horas por dos dosis o cuatro dosis de 6 mg de dexametasona administrada por vía intramuscular cada 12 horas), reduce la incidencia de morbilidad respiratoria neonatal en las mujeres sometidas a cesárea electiva a las 37 semanas o más, así como en las mujeres en riesgo de parto prematuro inminente entre las entre las 34+0 y las 36+6 semanas de gestación.

B. Análisis crítico

Validez interna: Fueron incluidos solo estudios randomizados aleatorizados sin restricción de idioma. Los criterios de inclusión son poco específicos y distintos entre los estudios. El trabajo solo hace referencia a que fueron incluidas pacientes entre las 34+0 y 36+6 semanas con riesgo de parto prematuro inminente al momento del ingreso y mujeres sometidas a cesárea electiva a las ≥ 37 semanas. No evalúa las características demográficas de las pacientes incluidas en esta revisión. Los criterios de exclusión también están definidos genéricamente como estudios que utilizaron corticoides antes de las 34 semanas, aquellos que incluyen embarazos

múltiples y estudios cuasi-aleatorizados (estudios con base pseudo-aleatoria como por ejemplo utilizando el número par o impar de hospitalización, fecha de nacimiento, etc.). La posibilidad de pérdida de estudios relevantes es baja ya que utiliza múltiples bases de datos diferentes para realizar la búsqueda (Medline, Scopus, ClinicalTrials.gov, Embase, Sciencedirect, registro central de estudios controlados de la Cochrane Library y Scielo), además de utilizar más de 20 términos relacionados para la búsqueda. Los seis estudios incluidos tienen un bajo riesgo de sesgo de asignación pero alto riesgo de sesgo tanto en participantes e investigadores ciegos respecto a la intervención, además de alto riesgo de sesgo en la obtención de la data para el análisis de los resultados. Se utilizó un análisis según intención de tratar. Los resultados de los seis estudios incluidos son consistentes ya que la variabilidad entre estudios en cuanto a la intervención y comparación es baja evaluado por medio del test de heterogeneidad I^2 . La evaluación de los estudios fueron reproducibles ya que fueron analizados por dos investigadores independientes. Las diferencias entre ellos fueron discutidas y resueltas en conjunto. Una de las limitaciones de este trabajo es que solo tres estudios fueron doble ciego. Otra limitación de este estudio es que no está descrito el intervalo óptimo entre la administración corticoidal y el parto para reducir el riesgo de morbilidad respiratoria neonatal. No existe análisis de sub-grupo según edad gestacional, peso neonatal, etc. Este trabajo no incorpora seguimiento a largo plazo de los neonatos y madres expuestas a terapia corticoidal.

Validez externa: Esta revisión sistemática y meta-análisis podría ser aplicable a nuestra población, ya que las intervenciones descritas para este sub-grupo de pacientes podrían ser aplicables en nuestros centros de salud. La conducta de administrar un curso corticoidal al grupo de embarazadas con riesgo de parto prematuro inminente entre las 34+0 y 36+6 semanas de gestación y las pacientes que serán sometidas a una cesárea electiva a las 37 semanas o más, es relativamente de bajo costo y accesible en todos los centros que atienden mujeres embarazadas en nuestro país. Esta intervención pareciera tener beneficios neonatales sin efectos adversos evidentes tanto para la madre o el embarazo.

Conclusiones: Revisión sistemática y meta-análisis de buena calidad metodológica ya que solo incluye estudios prospectivos aleatorizados controlados. Si bien la revisión sistemática no presenta problemas metodológicos, si observamos algunos problemas en los estudios incluidos. Existe riesgo de sesgo de intervención, información y de análisis debido a la falta de ciego de los investigadores y pacientes participantes en la mitad de los estudios incluidos. Los resultados de este trabajo hacen necesario discutir el uso de corticoides para reducir la morbilidad neonatal de los prematuros tardíos. Sin embargo, estos estudios solo consideran el potencial efecto benéfico, a corto plazo, de la terapia corticoidal, y no consideran los efectos a largo plazo que los corticoides pueden tener en el feto, como cambios metabólicos o endocrinos, que pueden facilitar la aparición de morbilidad crónica en el adulto (4,5). Estimamos que es necesaria más información, relacionada con seguimiento a largo plazo de los niños prematuros tardíos nacidos luego de uso de corticoides, antes de considerar los resultados de esta investigación para un cambio de conducta en la clínica habitual.

REFERENCIAS

1. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016;355:i5044.
2. Committee Opinion No. 677. ACOG committee opinion: antenatal corticosteroids therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2016;128:e187-94.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Clinical Green Top Guidelines. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.
4. Asztalos E. Antenatal corticosteroids: a risk factor for the development of chronic disease. *J Nutr Metab* 2012;2012:930591.
5. Asztalos E, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, Armson A, Kelly E, Delisle MF, Gafni A, Lee S, Sananes R, Rovet J, Guselle P, Amankwah K; MACS-5 Collaborative Group. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:272.