

Editorial

ATENCIÓN DEL PARTO Y REFORMA DE LA SALUD

Las autoridades de salud han manifestado su interés en incluir la atención del parto en el régimen de "Garantías Explícitas de Salud (AUGE - GES), que la reforma en curso ofrece a la población del país. Bajo ese predicamento, el Ministerio ha hecho circular el documento Guía Clínica Atención Humanizada del Trabajo de Parto y Parto (2007).

En la actualidad se verifican menos de 240.000 nacimientos anuales en el país, la inmensa mayoría de ellos con control prenatal adecuado y atendidos profesionalmente (99,8%). Nuestra tasa de partos prematuros es menor que la de muchos de los países más desarrollados (la mitad al menos de la de Estados Unidos). Nuestras cifras de mortalidad materna y perinatal son comparables a las de los países más desarrollados del mundo, cuyo gasto del PIB en salud es muy superior al de Chile. Es cierto que la mortalidad materna permanece relativamente estacionaria los últimos años y que tenemos metas que alcanzar en ese indicador, pero lo fundamental es que nuestros resultados son muy buenos. Chile ocupa, de hecho, el quinto lugar en salud infantil a nivel mundial, y el lugar 19 en salud materna (Lancet 2006), debiendo destacarse que estos resultados se han alcanzado sin legalización del aborto; con porcentajes de anticoncepción, entre las mujeres en edad fértil, menores que en muchos países y, además, como se mencionó, con un gasto en salud proporcionalmente inferior.

Por otra parte, los resultados mencionados no son a expensas de lo que se hace en los hospitales universitarios o en las grandes clínicas privadas, porque un porcentaje mayoritario de la población se atiende en los hospitales pertenecientes al sistema público.

Las autoridades consideran, con razón, que dos tareas pendientes son la alta tasa de parto por operación cesárea (mayor en el sistema privado), y el apoyo y personalización de los cuidados

maternos y neonatales durante el trabajo de parto. La guía clínica en circulación plantea como objetivo principal el "garantizar el acceso de toda la población de gestantes en Chile a una asistencia profesional adecuada en el trabajo de parto y parto. El objetivo final es lograr un parto seguro, personalizado y humano".

A continuación la guía clínica analiza el concepto de humanización, y luego describe algunas conductas sugeridas, señalando para ellas su nivel de evidencia y grado de recomendación disponible en la literatura médica. Destacan el apoyo emocional continuo (reduciría las probabilidades de parto operatorio, cesárea y anestesia); el uso de monitorización electrónica continua de la FCF (no es recomendable); diferentes alternativas farmacológicas de analgesia-anestesia para el trabajo de parto así como métodos alternativos de alivio del dolor durante la dilatación; libertad de posición y movimiento durante todo el parto; uso restrictivo de la episiotomía; eliminación del enema evacuante y rasurado genital; y contacto temprano, piel a piel, de las madres y sus recién nacidos.

Cabe preguntarse, sin embargo, cual es la necesidad de incorporar la atención del parto al GES (el embarazo y parto no son una patología *per se*), en circunstancias de que los resultados del país en salud materna y perinatal nos colocan, como ya se dijo, entre los países más avanzados del mundo, y en circunstancias de que hay muchas otras condiciones que no pueden presentar a nivel local los mismos resultados, sino que además, plantean problemas de equidad que, de nuevo, en el área materno perinatal se han reducido muy significativamente en los últimos años. ¿Se pretende entonces introducir "humanización"? ¿Puede una ley modificar conductas que deben ser aprendidas de los maestros?

No debemos olvidar que una de las condiciones para la atención a través del GES, exige el ingreso a la "Red de Prestadores" establecida por

el seguro de salud, lo cual lógicamente limita al extremo la libre elección por parte de los beneficiarios (no todos los médicos forman parte de la red). Por otra parte, la inclusión de más patologías en el sistema de garantías ha significado un aumento en las cotizaciones de salud de los seguros privados (ISAPRES). Es probable que desde el punto de vista económico una de las inequidades que persisten, en el seguro privado de salud, sea la diferencia en la cotización que deben pagar por su plan los hombres y mujeres (en edad fértil), pero nos parece que deben existir otras formas de abordar este problema en forma puntual, sin perder de vista una inequidad mayor aun, que existe para los adultos mayores, los cuales al terminar su vida activa no son capaces en su gran mayoría de mantener la cotización de los seguros privados, por el alto costo de ellos y deben migrar al sistema de seguro estatal (FONASA), sin importar el tiempo de permanencia en el seguro, así como tampoco la relación cotización - gasto real.

Nuestra sociedad en la que hoy convivimos, presenta un retraso evidente en lo ético y en lo legislativo, en relación al crecimiento tecnológico. De ahí la necesidad de reflexión, la necesidad de la búsqueda del bien de la sociedad, de aprender no solo lo que es posible de hacer, sino lo que es mejor hacer, para un individuo a veces, pero también para la sociedad en general. La búsqueda de la verdad, de lo que es correcto y verdadero, es una exigencia para Sociedades Científicas como la nuestra y para nuestra profesión.

Nuestra especialidad vive hoy cambios importantes que incluyen no solo los cambios demográficos que la afectan, la pérdida del encanto (como desafío al perfeccionamiento continuo y reconocimiento a la dedicación) al que tradicionalmente se asoció, sino también el número creciente de mujeres en los programas de formación de postgrado, y la necesidad de que nuestros especialistas se hagan cargo formalmente de la salud de la mujer. La protección de la salud de la mujer debemos

ejergerla cuidando de los aspectos que en el pasado hemos entregado a otros especialistas: urólogos, coloproctólogos, oncólogos, radiólogos intervencionistas, médicos familiares. Los desafíos, entonces, que nuestra especialidad debe enfrentar suponen la reflexión necesaria para reformularla y definir lo que es mejor para nuestras pacientes, reforzando el concepto de los gineco-obstetras como los profesionales al cuidado de la salud integral para la mujer.

Definitivamente otros son los desafíos de nuestra especialidad en el Chile de hoy. Ciertamente no es necesario incluir la atención del parto en la reforma de salud, porque nuestros indicadores son excelentes; porque la humanización no se establece por decreto; porque la tasa de cesárea y la humanización debemos abordarla desde la docencia a las futuras generaciones de gineco-obstetras y matronas, sin descuidar la capacitación continua de todos los profesionales incluidos en la atención materna, en todo el país. Porque existen consecuencias en la práctica tradicional obstétrica, que de realizarse no sólo perjudicarían a nuestros especialistas, sino también a los establecimientos universitarios que hoy forman los profesionales que servirán a la población del país, y porque tales consecuencias favorecerían, aun más, cambios difícilmente reversibles en la relación médico-paciente.

Dr. ENRIQUE OYARZÚN E.

Jefe Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Facultad de Medicina.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. EUGENIO SUÁREZ P.

Vicepresidente, Sociedad Chilena de

Obstetricia y Ginecología.

Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Hospital San Borja-Arriarán,

Universidad de Chile.

Trabajos Originales

HISTERECTOMÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA A TRAVÉS DE LAPAROSCOPIA CON BISTURÍ ULTRASÓNICO

Vicente Solà D.¹, Jack Pardo S.¹, Paolo Ricci A.¹

¹Unidad de Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la seguridad, eficacia y reproducibilidad de la histerectomía laparoscópica con bisturí ultrasónico. Discutir las ventajas comparativas con las técnicas de electrocirugía. **Método:** Se realiza un estudio de seguimiento descriptivo de 18 pacientes ingresadas a la Unidad de Ginecología de Clínica Las Condes, con requerimiento de histerectomía. La edad fluctuó entre 38 y 66 años, con una media de 47 años. La paridad media fue de 2 partos. El índice de masa corporal fue de 28. Se realizaron 5 histerectomías totales laparoscópicas (HTL), 9 supracervicales laparoscópicas (HSL) y 4 laparoscópicas totales concluidas por vía vaginales (HTLCV). En 13 pacientes se asoció otra cirugía. **Resultados:** El tiempo operatorio para la HSL fue entre 23 y 45 minutos (media 35 min), para HTL entre 45 y 90 minutos (65 min), para HTLCV entre 60 y 90 minutos (75 min). No se registraron complicaciones en el intraoperatorio, postoperatorio inmediato, temprano, ni tardío. La escala visual análoga para dolor fue a las 12 horas de 2 a 5 para HTL, 0 a 2 para HSL, y 2 a 5 para HTLCV; a las 24 horas fue entre 2 y 4 para HTL, entre 0 y 2 para HSL y entre 2 y 5 para HTLCV. **Conclusiones:** La histerectomía laparoscópica con bisturí ultrasónico es una técnica segura, eficaz y reproducible. La utilización del bisturí ultrasónico en la histerectomía, permite cortar y coagular, con ventajas comparativas sobre la electrocirugía. Permite reducir la posibilidad de daño de tejidos y estructuras vecinas al útero. El bisturí armónico tiene el potencial para convertirse en una de las energías preferidas para la realización de cirugías laparoscópicas.

PALABRAS CLAVES: *Bisturí ultrasónico, bisturí armónico, histerectomía laparoscópica, cirugía mínimamente invasiva, laparoscopia*

SUMMARY

Objective: To evaluate the security, effectiveness and reproducibility of the laparoscopic hysterectomy by ultrasonic scalpel. To discuss the comparative advantages with the electro surgery technique. **Method:** A descriptive prospective study about 18 patients underwent laparoscopic hysterectomy with ultrasonic scalpel in Las Condes Clinic. The age fluctuated between 38 and 66 years old (median 47 years old). The median parity was 2 childbirths. The body mass index was 28. 5 total laparoscopic hysterectomies (TLH), 9 supracervical laparoscopic hysterectomies (SLH) and 4 total hysterectomies finished by vaginal route (TLHFV) were made. In 13 patients other surgery was associated. **Results:** The surgical time for SLH was between 23 and 45 minutes (mean 35 minutes), for LTH between 45 and 90 minutes (mean 65 minutes), for TLHFV between 60 and 90 minutes (mean 75 minutes). Complications were not registered during the intraoperative, immediate, early or late postoperative times. The visual analogue scale for pain at 12 hours was 2 to 5 for LTH, 0 to 2 for SLH, and 2 to 5 for TLHFV; at 24 hours was 2 to 4 for HTL, 0 to 2 for SLH and 2 to 5 for TLHFV. **Conclusions:** The laparoscopic hysterectomy with ultrasonic scalpel is a safe, effective and feasible surgery allows to cut and to coagulate with comparative advantages on electro surgery. It allows

reducing the damage of near tissues and organs. The ultrasonic scalpel has the potential to become one of the energies preferred for the laparoscopies surgeries.

KEY WORDS: *Ultrasonic scalpel, harmonic scalpel, laparoscopic hysterectomy, minimally invasive surgery, laparoscopy*

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años la cirugía mínimamente invasiva ha alcanzado un gran desarrollo. Al utilizar una técnica quirúrgica menos invasiva, necesariamente permitirá una recuperación más rápida y con menores posibilidades de complicaciones. La ginecología no ha quedado al margen de este desarrollo. Sin embargo, esto no sería posible sin un desarrollo adecuado de nuevas tecnologías. El desarrollo de la laparoscopia permite realizar histerectomías supracervicales o totales, con mayores ventajas al compararla con la vía abierta abdominal en pacientes seleccionados (1).

Recientemente se ha incorporado a esta técnica, el bisturí ultrasónico (2-4), que presenta ventajas sobre la electrocirugía (5). Al no utilizar calor, permite cortar y coagular por medio de ultrasonido, disminuyendo la posibilidad de dañar estructuras vecinas por disipación de temperatura (6).

Con el objetivo de comprobar la seguridad, eficacia y reproducibilidad de la histerectomía laparoscópica con ultrasonido, se analiza en forma prospectiva nuestra experiencia y se discuten las ventajas comparativas con las técnicas tradicionales.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo de 18 pacientes sometidas a histerectomía total o supracervical laparoscópica, entre agosto del 2006 y febrero del 2007, utilizando bisturí ultrasónico Harmonic Ace® (Ethicon Endo-Surgery Inc, Johnson & Johnson, Cincinnati, Ohio) (Figura 1). Las pacientes correspondían a ingresos de la Unidad de Ginecología de Clínica Las Condes.

En la Tabla I se presentan las características generales de las pacientes estudiadas. La edad fluctuó entre 38 y 66 años, con una media de 47 años. La paridad media fue de 2 partos. El índice de masa corporal fue de 28. La indicación quirúrgica fue por miomas uterinos sintomáticos, adenomiosis y/o prolapso uterino. Se realizaron 5 histerectomías totales laparoscópicas (HTL), 9 supracervicales laparoscópicas (HSL), y 4 laparoscópicas totales concluidas por vía vaginal (HTLCV) o

tipo 3 según la clasificación de Reich (7) y Mage y cols (8), en la que se realiza la ligadura de las arterias uterinas por laparoscopia y se continúa por vía vaginal. En 13 pacientes se asoció a la histerectomía una reparación de prolapso con malla de anclaje Prolift (9) y/o cirugía de corrección de incontinencia con malla suburetral TVT (10) o TVT-O (11). En todas se usó anestesia general, dosis única de cefazolina 2 gramos endovenosos durante el preoperatorio.

Técnica quirúrgica: Se colocó un movilizador uterino Summy. Insuflación del abdomen con CO₂ a través de una aguja de Verres por zona umbilical. Al alcanzar una presión de 15 mmHg, se introdujo trocar umbilical 10-12 mm para la cámara. Se realizaron dos punciones suprapúbicas accesorias para inserción de trocaredes de 5 mm. A través de uno de ellos se introdujo el bisturí ultrasónico, y por el otro una pinza grasper para tracción o una cánula para irrigación-aspiración con suero fisiológico en caso de requerirla.

Técnica quirúrgica específica: Se realizó histerectomía laparoscópica siguiendo tiempos clásicos. En los casos de histerectomía supracervical se cortó con el bisturí ultrasónico a nivel del istmo, en el nacimiento de los ligamentos útero-sacros. El útero se retiró a través de una de las punciones suprapúbicas accesorias, por donde se introdujo un morcelador eléctrico (Kart Storz, Culver City, California) (12). En los casos de histerectomía total, la vagina también se abrió con el bisturí ultrasónico y se retiró el útero por vía vaginal. En la HTLCV se realizó la cirugía por vía laparoscópica.



Figura 1. Bisturí ultrasónico Harmonic Ace™.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES INGRESADAS AL ESTUDIO

Total de pacientes ingresadas	18
Edad	Rango: 38-66 años; Mediana: 47 años
Paridad	Mediana: 2 partos
Índice de masa corporal	Mediana: 28
Indicación quirúrgica	Mioma sintomático, adenomiosis, prolapso
Histerectomía total laparoscópica	5
Histerectomía supracervical laparoscópica	9
Histerectomía total laparoscópica concluída por vía vaginal	4
Cirugía asociada	Reparación de prolapso con malla de anclaje Prolift y o corrección de incontinencia con malla suburetral TVT o TVT-O
Pacientes con cirugía asociada	13

pica hasta la disección de las arterias uterinas, continuando por vía vaginal. Se realizó una colporrafía en sentido longitudinal por vía vaginal con vicryl 2/0 corrido.

Se utilizó analgesia durante el postoperatorio inmediato con ketoprofeno 100 mg endovenoso cada 8 horas, completando tres dosis; luego se indicó ibuprofeno 600 mg cada 12 horas vía oral por 5 a 7 días. La alimentación y deambulación se indicó según cada caso entre las 8 y 12 horas, dependiendo de la cirugía asociada a la histerectomía. El alta hospitalaria se dio entre las 12 y 24 horas dependiendo de la cirugía asociada. La evaluación del dolor postoperatorio se efectuó a través de la aplicación de la escala visual análoga del dolor, a las 12 y 24 horas del postoperatorio.

RESULTADOS

El tiempo operatorio para la histerectomía supracervical fluctuó entre 23 y 45 minutos, con una media de 35 minutos. Para la histerectomía total el tiempo operatorio fluctuó entre 45 y 90 minutos, con una media de 65 minutos. Para histerectomía total laparoscópica concluída por vía vaginal el tiempo operatorio fluctuó entre 60 y 90 minutos, con una media de 75 minutos. No se registraron complicaciones durante el intraoperatorio, postoperatorio inmediato (primeras 24 horas), temprano (hasta 7 días), ni tardío (después de 7 días). La aplicación de EVA a las 12 horas mostró puntajes entre 2 y 5 para los casos de histerectomía total laparoscópica, entre 0 y 2 para la supracervical laparoscópica, y entre 2 y 5 para la asistida vaginal. A las 24 horas fue entre 2 y 4 para histerectomía total laparoscópica, entre 0 y 2 para la supracervical laparoscópica y entre 2 y 5 para la concluída por vía vaginal.

DISCUSIÓN

La histerectomía es y seguirá constituyendo una de las principales cirugías en mujeres en edad reproductiva. La laparoscopia constituye una vía que probadamente cumple con el concepto de menor invasión (1). Reich y cols describieron la histerectomía laparoscópica por primera vez en 1989, demostrando las ventajas de la aplicación de esta tecnología (13).

Entre los instrumentos creados durante el último tiempo se encuentra el bisturí armónico. Se trata de un instrumento que genera ultrasonido a partir de energía eléctrica, la que convierte por una cerámica piezoeléctrica, energía mecánica vibratoria. De esta manera es posible producir una vibración en sentido axial, a una frecuencia máxima constante de 55.500 ciclos por segundo (55,5 KHz) y a baja temperatura. Con un desplazamiento vertical de 50 a 100 micrones (14,15). La energía eléctrica es convertida en energía mecánica en la pieza de mano, por lo que se asegura que no pasa electricidad a la paciente. Al no alcanzar las altas temperaturas de los instrumentos con energía eléctrica (monopolar o bipolar) y el láser, teóricamente tendremos menos lesiones en los tejidos adyacentes (extensión menor a 1 mm) (16) (Figura 2).

Una de las principales ventajas del bisturí armónico, es que permite coagular y cortar tejidos, a través de sus dos efectos ultrasónicos, la "coaptación" y la "cavitación". Además se trata de un instrumento muy versátil, ya que permite cortar, coagular, traccionar y disecar, sin necesidad de cambiar de instrumento.

La coaptación es la transferencia de energía mecánica a los tejidos. Esto provoca una vibración que permite la desnaturalización de proteínas for-

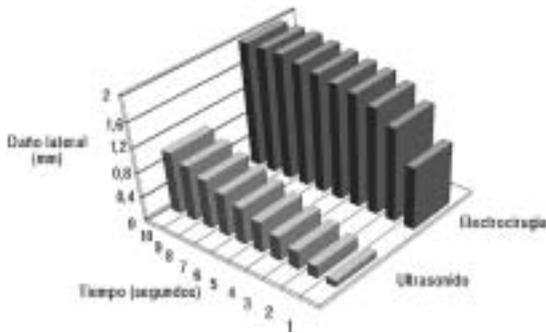


Figura 2. Comparación del daño tisular adyacente al utilizar electrocirugía versus ultrasonido.

mando un coágulo adherente, a través de la ruptura de moléculas de hidrógeno (17,18). En cambio la cavitación es producida por la vaporización de fluidos y ruptura de células. El movimiento de la hoja produce un área de baja presión, causando que los fluidos se vaporicen a baja temperatura. El vapor provoca que las capas de tejido se separen, lo que mejora la visión del campo en la disección, permitiendo al cirujano la localización de los planos. Ambos efectos son rápidos y localizados, evitando la extensión de un posible daño a los tejidos adyacentes.

Entre 50 y 100 grados Celsius, se produce una desorganización proteica por liberación de hidrógeno, formando un coágulo; entre 100 y 150 se produce una vaporización del agua de la célula; entre 150 y 400 grados se produce carbonización (oxidación). El bisturí armónico trabaja entre 50 y 100 grados, lo que constituye la principal diferencia y ventaja comparativa respecto al bisturí eléctrico (monopolar y bipolar) y el láser (ambos producen carbonización/oxidación).

Es muy importante tener en cuenta al momento de utilizar este instrumento, que se requiere un mayor tiempo de aplicación y sin tracción, comparativamente a los instrumentos de energía eléctrica. Este instrumento permite el sellado efectivo de vasos de hasta 5 mm en un promedio de 4 a 6 segundos. La hoja de bisturí no conduce electricidad y se produce sellado por desnaturalización de proteínas. Actualmente este instrumento se utiliza exitosamente en cirugías como: tiroidectomía, mastectomía, cirugía biliar y hepática, esplenectomía, hemorroidectomía, prostatectomía y cirugía bariátrica (19-21).

La ventaja de este instrumento es que causa mínimo daño en los tejidos vecinos (22), convirtiéndose en un instrumento de mayor seguridad para el cirujano y la paciente, además de facilitar

Tabla II

VENTAJAS DE LA ENERGÍA ULTRASÓNICA SOBRE LA ELECTROCIRUGÍA

- Mínimo daño térmico de tejidos vecinos
- Instrumento versátil (permite coagular, cortar, traccionar, disecar)
- Control y precisión sobre corte y coagulación
- No carboniza los tejidos
- Baja formación de humo
- No produce dispersión de energía
- No hay paso de electricidad
- No provoca estimulación neuromuscular

la disección cerca de estructuras vitales (10) (Tabla II).

En la casuística presentada hemos podido comprobar las ventajas comentadas al no ver prolongados los tiempos quirúrgicos, no observar complicaciones quirúrgicas y con una excelente recuperación de las pacientes.

CONCLUSIONES

La histerectomía laparoscópica con bisturí ultrasónico es una técnica segura, eficaz y reproducible. La utilización del bisturí ultrasónico en la histerectomía, permite cortar y coagular, con ventajas comparativas sobre la electrocirugía y el láser. Al utilizar ultrasonido se reduce la posibilidad de daño de tejidos y estructuras vecinas al útero, como vasos sanguíneos, intestino, epíplon y vías urinarias. Al no utilizar energía eléctrica, se evita el paso de corriente a través de la paciente, evitando la lesión de órganos y tejidos fuera de la visión del cirujano. La histerectomía laparoscópica con bisturí ultrasónico requiere de un período breve de entrenamiento y adaptación, para acostumbrarse a los tiempos de aplicación y presión del instrumento durante el corte y coagulación, especialmente de vasos sanguíneos y ligamentos. El bisturí armónico tiene el potencial para convertirse en una de las energías preferidas para la realización de cirugías laparoscópicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solà V, Ricci P, Pardo J, Guiloff E. Histerectomía: una mirada desde el suelo pélvico. REV CHIL OBSTET GINECOL 2006;71(5):364-72.
2. Gyr T, Ghezzi F, Arslanagic S, Leidi L, Pastorelli G, Franchi M. Minimal invasive laparoscopic hysterectomy with ultrasonic scalpel. Am J Surg 2001;181(6): 516-9.

3. Lin J, Zhang X, Xu K. Application of ultrasonic scalpel in gynecologic operative laparoscopy. *Chin Med J (Engl)* 2001;114(12):1283-5.
 4. Kauko M. New techniques using the ultrasonic scalpel in laparoscopic hysterectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10(4):303-5.
 5. McCarus SD. Physiologic mechanism of the ultrasonically activated scalpel. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3(4):601-8.
 6. Kwok A, Nevell D, Ferrier A, Graf N, Lam A, Ford R. Comparison of tissue injury between laparoscopic coagulating shears and electrosurgical scissors in the sheep model. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8(3):378-84.
 7. Reich H. New techniques in advanced laparoscopic surgery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1989;3(3): 655-681
 8. Mage G, Wattiez A, Chapron C, Canis M, Pouly JL, Pigeon JM. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992;21(4):436-44.
 9. Debodinance P, Cosson M, Collinet P, Boukerrou M, Lucot JP, Madi N. Synthetic meshes for transvaginal surgical cure of genital prolapse: evaluation in 2005. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35(5 Pt 1):429-54.
 10. Sola Dalenz V, Pardo Schanz J, Ricci Arriola P, Guiloff Fische E, Chiang Miranda H. TVT associated with other gynecological operations in the same procedure: results and complications. *Arch Esp Urol.* 2005 Dec;58(10):983-988.
 11. Sola Dalenz V, Pardo Schanz J, Ricci Arriola P, Guiloff Fische E, Chiang Miranda H. Minimal invasive surgery in female urinary incontinence: TVT-O. *Actas Urol Esp* 2006;30(1):61-6.
 12. Parekh AR, Moran ME, Newkirk RE, Desai PJ, Calvano CJ. Tissue removal utilizing Steiner Morcellator within a LapSac: effects of a fluid-filled environment. *J Endourol.* 2000;14(2):185-9.
 13. Reich H, DeCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Surg* 1989;5(2):213-6.
 14. Amaral JF. Ultrasonic dissection. *Endosc Surg Allied Technol.* 1994;2(3-4):181-185
 15. Amaral JF. The experimental development of an ultrasonically activated scalpel for laparoscopic use. *Surg Laparosc Endosc* 1994;4(2):92-9.
 16. McCarus SD. HARMONICTM Ultrasonic Energy in Gynecologic Surgery: Hysterectomy with the HARMONIC ACETM and the McCarus Technique. Hallado en: <http://www.obgmanagement.com>
 17. Grassie K, Makii M. The use of the harmonic scalpel to reduce morbidity during open total abdominal hysterectomies with bilateral salpingo-oophorectomy (TAH/BSO). *Curr Surg* 2001;58(3):319-22.
 18. Stanojevic D, Scepanovic R, Perunovic R, Zivanovic V, Stevanovic P. An ultrasonic scalpel for laparoscopic gynecologic surgery. *Srp Arh Celok Lek* 1998; 126(5-6):214-6.
 19. Takao S, Shinchu H, Maemura K, Aikou T. Ultrasonically activated scalpel is an effective tool for cutting the pancreas in biliary-pancreatic surgery: experimental and clinical studies. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;71(1):58-62.
 20. Armstrong DN, Ambroze WL, Schertzer ME, Orangio GR. Harmonic Scalpel vs. electrocautery hemorrhoidectomy: a prospective evaluation. *Dis Colon Rectum* 2001;44(4):558-64.
 21. Targarona EM, Balague C, Marin J, Neto RB, Martinez C, Garriga J, Trias M. Energy sources for laparoscopic colectomy: a prospective randomized comparison of conventional electrosurgery, bipolar computer-controlled electrosurgery and ultrasonic dissection. Operative outcome and costs analysis. *Surg Innov* 2005;12(4):339-44.
 22. Carlander J, Johansson K, Lindstrom S, Velin AK, Jiang CH, Nordborg C. Comparison of experimental nerve injury caused by ultrasonically activated scalpel and electrosurgery. *Br J Surg* 2005;92(6): 772-7.
-

Trabajos Originales

RESULTADO NEONATAL ADVERSO EN LA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS DE PRETÉRMINO SEGÚN EL MODO DEL PARTO

Alfredo Ovalle S.¹, M. Angélica Martínez T.², Ariel Fuentes G.¹, Elena Kakarieka W.³, Carlos Aspillaga M.¹, Ricardo Saavedra M.¹, Sebastián Medel C.¹

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

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el resultado neonatal adverso según modo de parto en la rotura prematura de membranas de pretérmino (RPMP). **Métodos:** Participaron 135 embarazadas entre 24 y 34 semanas de gestación con diagnóstico de rotura prematura de membranas. Se excluyeron pacientes en trabajo de parto y condiciones maternas y fetales severas que pudiesen alterar el resultado perinatal. Todas las embarazadas tuvieron evaluación microbiológica del líquido amniótico y cérvicovaginal, y recibieron antibióticos, corticosteroides y manejo expectante hasta las 35 semanas. Se definió resultado neonatal adverso (RA) compuesto, la variable que incluyó morbilidad neonatal severa, secuelas o muerte neonatal. Se definió invasión microbiana de la cavidad amniótica (IMCA) por cultivo positivo del líquido amniótico. Funisitis se diagnosticó por la presencia de leucocitos polimorfonucleares en la pared de los vasos umbilicales o gelatina de Warthon. La cesárea se realizó por indicaciones obstétricas o por urgencias. Para el análisis se usó curva ROC y chi cuadrado. **Resultados:** Se incluyeron 116 pacientes. Modo del parto: vaginal 50,1% y cesárea 49,9%. La IMCA fue 52,6% y el RA 17,2%. El RA no dependió del modo del parto (vaginal 13,6% vs. cesárea 21,1%). La vía del parto no influyó en el RA de los subgrupos donde este resultado fue más frecuente: ≤ 1500 gramos de peso al nacer (vaginal 46,7% vs cesárea 47,4%) y ≤ 31 semanas de gestación al parto (vaginal 35% vs cesárea 35,5%). El RA se asoció con variables infecciosas: IMCA 24,6%, IMCA por *S. agalactiae* 71,4%, corioamnionitis histológica 100% y funisitis 94,4%. Las 30 semanas de edad gestacional (Curva Roc) identificó al feto con mayor riesgo de resultado neonatal adverso según edad gestacional al parto. **Conclusión:** En la paciente con RPMP manejada con antibióticos, corticosteroides y conducta expectante, el resultado neonatal adverso no depende del modo del parto.

PALABRAS CLAVES: **Cesárea, rotura prematura de membranas de pretérmino, resultado neonatal adverso, funisitis**

SUMMARY

Objective: To determine adverse neonatal outcome in patients with preterm PROM according to mode of delivery. **Methods:** 135 patients with preterm PROM between 24 and 34 weeks participated in this study. Exclusion criteria were labor, and additional fetal and maternal conditions that may influence perinatal outcome. Microbiologic assessment of amniotic cavity and the lower genital tract was performed. MIAC was defined as the presence of a positive amniotic fluid culture. Patients received antibiotics, steroids and were managed expectantly until 35 weeks. Cesarean section was performed if medically indicated or in urgency

conditions. A composite variable including severe neonatal morbidity, sequelae or death was used. Funisitis was diagnosed in the presence of polymorphonuclear leukocyte infiltration into the umbilical vessel walls or Wharton jelly. Statistics were performed using ROC curve and chi square analysis. *Results:* 116 patients were included. Vaginal delivery occurred in 50.1% and cesarean delivery was performed in 49.9%. Frequency of MIAC was 52.6%. Adverse neonatal outcome (AO) was present in 17.2%. AO is not associated with mode of delivery (vaginal 13.6% or cesarean section 21.1%). Within the subgroups with birth weight less than 1500 g or 31 or less week gestation, AO was more frequent than good outcome, but there were no differences in the neonatal outcome between these subgroups with mode of delivery. AO was correlated with infectious variables: MIAC 25%, *S. agalactiae* intraamniotic infection 71.4%, histological chorioamnionitis 100% and funisitis 94%. The cut off point of the ROC curve for gestational age and risk neonatal outcome was 30 weeks at labor. *Conclusions:* In patients with preterm PROM and expectant management with antibiotics and corticosteroids, adverse neonatal outcome no depends on mode of delivery.

KEY WORDS: *Cesarean section, preterm premature rupture of membranes, adverse neonatal outcome, funisitis*

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas de pretérmino (RPMPT), se presenta en un tercio de los partos prematuros y antes de las 32 semanas de gestación se asocia con alta morbilidad perinatal (1,2). Estos riesgos han sido relacionados con invasión microbiana de la cavidad amniótica (IMCA) (3-5) especialmente por *Streptococcus agalactiae* (6) y en menor grado con infección cervicovaginal (7). Las consecuencias de la infección intrauterina (corioamnionitis clínica, corioamnionitis histológica, funisitis y aumento de citoquinas intraamnióticas) en el niño se asocian con sepsis, bronconeumonía, enterocolitis necrotizante (3-5), con daños neurológicos (leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular, parálisis cerebral) y enfermedad crónica pulmonar (8-11). El pronóstico adverso del neonato se ha correlacionado particularmente con la funisitis, presente en el 61% de las embarazadas con IMCA (12,13).

Con el uso de antibióticos y corticosteroides se han mejorado los resultados perinatales en pacientes con rotura de membranas de pretérmino y sin trabajo de parto. Con los antimicrobianos se ha conseguido prolongar la gestación (14), disminuir la sepsis, bronconeumonía y la ultrasonografía cerebral anormal en el neonato (15,16). Los corticosteroides han demostrado ser útiles en reducir las tasas de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y muerte neonatal (17).

La cesárea es un modo de parto que se indica para mejorar los resultados perinatales con condiciones obstétricas adversas (18). La decisión del modo del parto en la paciente con RPMPT, manejada con conducta expectante, corticoides y anti-

bióticos depende de las condiciones obstétricas y de las urgencias ocurridas. La cesárea se indica en las presentaciones podálica-tronco, cicatriz de cesárea previa, fracaso inducción de parto, infección ovular clínica (corioamnionitis clínica), cultivo de líquido amniótico positivo para bacterias de alta virulencia neonatal (*S. agalactiae*), sufrimiento fetal, prociencia de cordón y desprendimiento prematuro de placenta (6). Es escasa la información en la literatura referente a si estas indicaciones y el momento de interrupción del parto son los adecuados para mejorar el resultados perinatal en este accidente del embarazo (19).

Los objetivos de este estudio fueron evaluar el resultado neonatal según el modo de nacimiento en pacientes con RPMPT y explorar los diferentes puntos de corte de la curva de valores de resultado neonatal adverso según edad gestacional al parto tendientes a optimizar la detección de los fetos con riesgo.

MATERIAL Y MÉTODO

Población estudiada. Embarazadas entre 24 y 34 semanas de gestación con el diagnóstico de rotura prematura de membranas (RPM) manejadas con conducta expectante, corticoides y antibióticos participaron en este estudio. El Comité de Ética del establecimiento aprobó la realización de este trabajo. Se obtuvo consentimiento informado de cada paciente participante.

La rotura de membranas fue clínicamente documentada visualizando pérdida evidente de líquido amniótico a través del orificio cervical con espéculo estéril y/o empleando la prueba de la nitrazina. La edad gestacional se determinó por

historia menstrual o por ultrasonografía realizada antes de las 24 semanas en pacientes sin flujo menstrual confiable. Se tomaron muestras cervicales y vaginales para cultivo durante el examen con espéculo. Todas las pacientes tuvieron ultrasonografía obstétrica para biometría fetal y estudio microbiológico de líquido amniótico. Criterios de exclusión fueron: trabajo de parto, uso de antibióticos durante los 30 días previos a la admisión, hemorragia genital significativa, desprendimiento prematuro de placenta, anomalía congénita o muerte fetal, anomalías uterinas, sufrimiento fetal, presencia de dispositivo intrauterino, gestación múltiple, infección ovular clínica (corioamnionitis clínica), infección extrauterina incluyendo pielonefritis, enfermedad médica materna que determinase interrupción de la gestación y restricción del crecimiento fetal intrauterino (< del percentil 10 para la edad gestacional) (20). La Figura 1 muestra el diagrama de flujo que describe el proceso de enrolamiento de pacientes.

Estudio microbiológico. Muestras cervicales, vaginales y de líquido amniótico se obtuvieron para estudio microbiológico. Una tórula de la muestra vaginal se usó para la preparación de la placa para la tinción de Gram y luego se colocó en medio de transporte de Stuart, destinado para la recuperación de *S agalactiae*, de otras bacterias aeróbicas y anaeróbicas facultativas y de especies de *Candida*. Una segunda tórula endocervical fue introducida en medio de transporte SP (sacarosa fosfato) y utilizada para preparación del examen microscópico al fresco, cultivo de *Mycoplasmas urogenitales* y diagnóstico de *C trachomatis* por amplificación de DNA (PCR) (21,22). El examen microscópico al fresco se usó para recuento de leucocitos polimorfonucleares y para el diagnóstico de *T vaginalis* (7).

La muestra de líquido amniótico, obtenida por amniocentesis transabdominal bajo guía ultrasonográfica, fue inoculada en medios tioglicolato prerreducido y en 2 SP. La muestra restante se transportó al laboratorio en una jeringa con cubierta estéril inmediatamente después de su recolección. El diagnóstico de bacterias anaerobias facultativas y de anaerobias estrictas, así como el cultivo de mycoplasmas urogenitales fueron realizados de acuerdo a métodos previamente descritos (23-26).

El diagnóstico microbiológico de vaginosis bacteriana se hizo usando la tinción de Gram del flujo vaginal según el método propuesto por Nugent y cols (27). Invasión microbiana de la cavidad amniótica fue definida por el cultivo positivo del líquido amniótico (28). Infección cérvicovaginal (ICV)

con: a) vaginosis bacteriana o b) cultivo positivo para bacteria patógena primaria o bacteria oportunista en cérvix o vagina (excepto *Lactobacillus*) asociado con incremento de leucocitos polimorfonucleares sobre 10 por campo al examen microscópico directo (400x) (7,29).

Manejo de las pacientes. El líquido amniótico se usó también para evaluación de la madurez pulmonar mediante el test de Clements. Todas las pacientes recibieron 2 dosis de betametasona 12 mg IM cada 24 h y los siguientes antibióticos: clindamicina 600 mg IV cada 8 horas por 48 horas y gentamicina 4 mg/kg/día IV en una dosis por 48 horas. Luego se continuó con clindamicina 300 mg oral cada 6 horas por 5 días y gentamicina 4 mg/kg/día intramuscular en una dosis por 5 días. La utilidad de este esquema está demostrada en publicación anterior de estos autores (16). No se usó tocolisis. Se manejaron las pacientes en forma expectante hasta las 35 semanas completas. Para la vigilancia fetal se realizó monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal, perfil biofísico fetal, hemograma, proteína C reactiva y cultivos de líquido amniótico y endocervical semanales. El modo del parto se estableció de acuerdo a los siguientes criterios. La cesárea se realizó por indicaciones obstétricas: inicio espontáneo del parto con malas condiciones obstétricas (presentación alta), presentación podálica-tronco, cicatriz de cesárea previa y alcanzadas las 35 semanas por fracaso de la inducción de parto; indicaciones de urgencia (aparecidas durante la conducta expectante): infección ovular clínica (corioamnionitis clínica), cultivo de líquido amniótico positivo para *S. agalactiae*, *N gonorrhoeae*, *H influenzae*, *E coli* o *F nucleatum*, sufrimiento fetal, prolapso de cordón y desprendimiento prematuro de placenta (30). El parto vaginal se permitió en ausencia de estas condiciones. La placenta se envió a estudio anatómopatológico. Infección ovular clínica o corioamnionitis clínica fue definida según los criterios de Gibbs y cols (31). Durante el parto se usó clindamicina (600 mg IV cada 8 horas por 2 dosis) y gentamicina (160 mg intramuscular en una dosis por 2 días).

Complicaciones neonatales y manejo. Se comunicó a los neonatólogos el resultado del cultivo del líquido amniótico y el antibiótico recibido por la madre. Todos los neonatos bajo 2000 g recibieron ampicilina y amikacina endovenosa, luego de tomarse exámenes (hemograma, proteína C reactiva, hemocultivos y cultivos microbiológicos periféricos y de contenido gástrico). Los antibióticos se discontinuaron en ausencia de elementos clínicos de

infección y con exámenes de laboratorio negativos.

Complicaciones de la primera semana de vida: Sepsis neonatal se diagnosticó sobre la base de cuadro multisistémico clínicamente compatible y exámenes de laboratorio tradicionales positivos. Bronconeumonía se diagnosticó con cuadro clínico y radiológico compatible. Síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se definió como el cuadro respiratorio con quejido y retracción torácica, con requerimientos de O_2 aumentado ($FiO_2 > 0,4$), gases arteriales alterados y documentado con radiología compatible. Enterocolitis necrotizante se diagnosticó en presencia de distensión abdominal, intolerancia alimentaria 24 h o más, con clara evidencia radiológica de aire intramural, perforación, síndrome meconial o hallazgos específicos en la cirugía o autopsia. Hemorragia intraventricular fue diagnosticada por el examen ultrasonográfico de la cabeza del neonato y se consideraron como lesiones significativas los grados III y IV (severas hemorragias intraventriculares) (32). Asfixia severa se consideró cuando el neonato presentó test de Apgar de 3 puntos o menos a los 5 minutos de vida.

Complicaciones neonatales tardías: Leucomalacia periventricular se diagnosticó en presencia de lesiones quísticas ultrasonográficas dentro de la sustancia blanca periventricular o anormal persistencia de ecogenicidad periventricular. Displasia broncopulmonar se diagnosticó cuando el neonato requirió oxígeno y terapia ventilatoria a los 28 días de vida o a las 36 semanas de edad postconcepcional, o si tuvo típicos cambios radiográficos, o si tuvo alteraciones sugerentes de displasia broncopulmonar en la autopsia.

Estudio histológico placentario. Se tomaron muestras de tejido, del cordón umbilical, de la zona de mayor grosor de la zona central del disco placentario y de las membranas ovulares extraplacentarias. Se fijaron en formalina al 10% por 48 horas y se incluyeron en parafina. Se obtuvieron secciones de tejido de 3 a 5 micrones de espesor y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H & E) y ácido periódico de Schiff (PAS). El examen histopatológico fue realizado por un sólo patólogo (E.K.). Se estudiaron los hallazgos histopatológicos sugerentes de infección ascendente aguda: corioamnionitis (presencia de leucocitos polimorfonucleares que infiltran las membranas fetales, amnios y corion con o sin necrosis) y funisitis (inflamación aguda del cordón umbilical caracterizado por infiltración de leucocitos polimorfonucleares en la pared de los vasos umbilicales o gelatina de Warthon) (33-36).

Expresión de resultados. Para evaluar el resultado neonatal en pacientes con RPMPT, se midió el resultado neonatal adverso compuesto (37) que incluye morbilidad precoz (síndrome de dificultad respiratoria, asfixia severa, sepsis, bronconeumonía y hemorragia intraventricular severa), secuela (leucomalacia periventricular y displasia broncopulmonar) y muerte, según el modo del parto, en toda la serie y en los subgrupos 1500 gramos o menos de peso al nacer y 31 semanas o menos al parto. El resultado adverso se midió también en relación a frecuencia de IMCA, corioamnionitis histológica y funisitis. Se exploraron los diferentes puntos de corte de la curva de valores de resultado neonatal adverso según edad gestacional al parto para optimizar la detección de los fetos con riesgo.

Análisis estadístico de los datos. Se usó test de chi cuadrado y test exacto de Fisher en la comparación de proporciones; Test t o test de Wilcoxon en la comparación de variables continuas y análisis de varianza según correspondiese. Para testear la distribución normal de las variables continuas se empleó el test de Kolmogorov. Se usó análisis de curva ROC (receiver operating characteristic) para establecer el punto de corte en la variable edad gestacional al parto, bajo el cual el riesgo para resultado neonatal adverso es significativo. Se consideró un valor $p < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Características de la población y exclusiones: 135 pacientes fueron enroladas en este estudio. Se excluyeron 19 mujeres: 7 casos con restricción del crecimiento fetal (< del percentil 10), 3 casos letales de malformación fetal (diagnóstico posterior al ingreso), 2 casos con membranas íntegras finalmente, 1 caso con síndrome de Down y restricción del crecimiento fetal, 1 caso con falla en la obtención de líquido amniótico, 1 caso con edad

PACIENTES SELECCIONADAS = 745
PACIENTES NO SELECCIONADAS = 610
PACIENTES ENROLADAS = 135
PACIENTES EXCLUIDAS = 19
APROBARON CRITERIOS DE SELECCION = 116

Figura 1. Diagrama de flujo pacientes seleccionadas.

Tabla I
POBLACIÓN EN ESTUDIO

<i>Variable</i>	<i>Parto vaginal</i> <i>n=59</i>	<i>Parto cesárea</i> <i>n=57</i>	<i>Valor p</i>
<i>Edad materna (años)</i>			
Media (\pm DE)	29,3 (7,6)	29,9 (5,9)	NS
Rango	16-40	18-43	
<i>Paridad</i>			
Nulípara	18 (30,5%)	14 (24,6%)	NS
Múltipara	41 (69,5%)	43 (75,4%)	
<i>Edad gestacional admisión (semanas)</i>			
Media (\pm DE)	30,6 (2,8)	29,4 (2,5)	<0,05
Rango	24,0-34,0	25,0-34,0	
<i>Intervalo admisión - parto (días)</i>			
Media (\pm DE)	8,6 (7,4)	12,4 (10,4)	<0,05
Mediana (Rango)	7,0 (0-36)	10,0 (0-41)	
<i>Edad gestacional parto (semanas)</i>			
Media (\pm DE)	31,8 (2,6)	31,2 (2,4)	NS
Variación	26,1-35,3	26,4-34,5	
Admisión a unidad cuidado intensivo	34(57,6%)	38 (42,4%)	NS
<i>Peso nacimiento (gramos)</i>			
Media (\pm DE)	1903 (506)	1823(552)	NS
Rango	800-2820	888-2970	

DE: Desvío estándar. NS: Diferencia no significativa.

gestacional < de 24 semanas corregida posteriormente, 1 caso de malformación uterina, 1 caso por dispositivo intrauterino y 1 caso con infección ovular clínica inadvertida. Después del enrolamiento se excluyó una muerte por trauma en el parto (caso con indicación de cesárea por presentación podálica y que nació por vía vaginal): recién nacido (739 g de peso) con hematoma hepático y muerte intraparto por shock.

116 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. 59 tuvieron el parto por vía vaginal (50,1%) y 57 (49,9%) por cesárea. 35 cesáreas se realizaron por indicación obstétrica y 22 de emergencia. La Tabla I describe las características de la población.

Veinte pacientes (17,2%) tuvieron resultado neonatal adverso (RA) compuesto y 96 (82,8%) tuvieron resultado neonatal bueno (RB). El resultado neonatal adverso no fue diferente en las indicaciones de cesáreas: obstétrica 14,3% (5/35) vs urgencia 31,8% (7/22) ($p>0,05$). En todos los casos con cultivo de líquido amniótico positivo para *S agalactiae*, *H influenzae*, *F nucleatum* y *N gonorrhoeae* o con corioamnionitis clínica (8 pa-

cientes) el parto se desencadenó espontáneamente antes de decidir la interrupción de la gestación.

La Tabla II describe los veinte casos con resultado neonatal adverso.

Resultado neonatal. El RA no dependió del modo del parto: vaginal 13,6% (8/59) vs cesárea 21,1% (12/57). Tampoco la vía del parto influyó en el RA en los subgrupos donde este resultado fue más frecuente: 1500 gramos o menos de peso al nacer [parto vaginal 46,7% (7/15) vs parto por cesárea 47,4% (9/19)] y 31 semanas de gestación o menos al parto [parto vaginal 35% (7/20) vs. parto por cesárea 35,5% (11/31)] (Tabla III). El RA fue significativamente más frecuente en los subgrupos ≤ 1500 gramos de peso al nacer y ≤ 31 semanas de gestación al parto, que en los grupos >1500 gramos de peso al nacer y >31 semanas de gestación o mas al parto (80% [16/20] vs 20% [4/20]) $p<0,0001$ y (90% [18/20 vs 10% [2/20]) $p<0,0001$ respectivamente (Tabla IV).

Las 30 semanas constituyó el punto de corte de la Curva Roc para identificar al feto con mayor riesgo de resultado neonatal adverso según edad gestacional al parto; sensibilidad 82,5%, especifi-

Tabla II
RESULTADO NEONATAL ADVERSO

	SDR	Asfixia severa	HIV	Sepsis	BN	EN	Secuela severa	Muerte neonatal compuesto	Resultado neonatal
Caso 1					si				si
Caso 2					si				si
Caso 3					si			Precoz	si
Caso 4					si			Tardía	si
Caso 5					si	si		Precoz	si
Caso 6				si	si				si
Caso 7				si	si			Precoz	si
Caso 8				si	si	si		Precoz	si
Caso 9		si		si	si			Precoz	si
Caso 10		si			si			Tardía	si
Caso 11		si			si			Precoz	si
Caso 12	si								si
Caso 13	si				si		si		si
Caso 14	si	si	si						si
Caso 15	si							Precoz	si
Caso 16	si		si					Precoz	si
Caso 17		si					si		si
Caso 18			si	si	si		si		si
Caso 19		si					si		si
Caso 20					si		si	Precoz	si
Total	5 (4,3%)	6 (5,2%)	3 (2,6%)	5 (4,3%)	14 (12,1%)	2 (1,7%)	5 (4,3%)	11 (9,5%)	20 (17,2%)

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria HIV: hemorragia intraventricular BN: bronconeumonía. EN: enterocolitis necrotizante.

ciudad 85%, valor predictivo positivo 82,5%, valor predictivo negativo 85%. Área bajo la curva 88,7%

Tabla III

RESULTADO NEONATAL SEGÚN EL MODO DE NACIMIENTO DE TODA LA SERIE Y AJUSTADO AL PESO Y A LA EDAD GESTACIONAL AL NACER

	Parto vaginal n=59	Parto cesárea n=57	Valor p
Toda la serie			
Resultado adverso	8 (13,6%)	12 (21,1%)	NS
Resultado bueno	51 (86,4%)	45 (78,9%)	
Peso al nacer			
≤1500 gramos			
Resultado adverso	7/15 (46,7%)	9/19 (47,4%)	NS
Resultado bueno	8/15 (47,4%)	10/19 (52,6%)	
Edad gestacional al nacer			
≤31 semanas			
Resultado adverso	7/20 (35,0%)	11/31 (35,5%)	NS
Resultado bueno	13/20 (65,0%)	20/31 (64,5%)	

NS: Diferencia no significativa.

(Figura 2). En la Figura 3 se analiza el resultado neonatal según edad gestacional y peso al nacer. 17 de los veinte casos con RA tuvieron 1500 gramos o menos de peso al nacer y 30 semanas de gestación o menos al parto.

Microbiología del tracto genital inferior y del líquido amniótico. Las bacterias más frecuentemente aisladas de cérvix/vagina y del líquido am-

Tabla IV

RESULTADO NEONATAL AJUSTADO A PESO Y A EDAD GESTACIONAL AL PARTO

Variable	Resultado adverso n=20	Resultado bueno n=96	Valor p
<i>Peso al nacer (gramos)</i>			
≤1500	16 (80,0%)	18 (18,8%)	<0,0001
>1500	4 (20%)	78 (81,2%)	
<i>Edad gestacional al parto (semanas)</i>			
≤31	18 (90,0%)	33 (34,4%)	
>31	2 (10,0%)	63 (65,6%)	< 0,0001

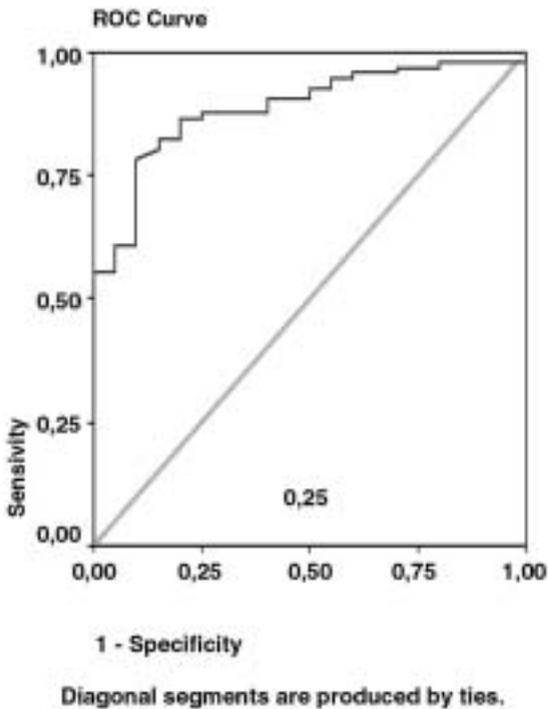


Figura 2. Análisis de Curva Roc en pacientes con resultado neonatal adverso según edad gestacional al parto. Punto de corte 30 semanas de gestación; sensibilidad 82,5%, especificidad 85%, valor predictivo positivo 82,5%, valor predictivo negativo 85%. Área bajo la curva 88,7%

niótico se presentan en Tabla V. No hubo diferencias en los hallazgos microbiológicos de las pacientes atendidas por parto vaginal o por cesárea. La frecuencia de IMCA de toda la serie fue 52,6% (61/116). Todas las pacientes con IMCA tuvieron ICV. Infección cérvicovaginal sin infección intrauterina se presentó en el 27,6% (32/116). Pacientes sin infección (cérvix/vagina y líquido amniótico) 19,8% (23/116). La frecuencia de vaginosis bacteriana fue 37,1% (43/116).

La IMCA se asoció con significativa mayor frecuencia de RA, que la ICV sin infección intrauterina y que la ausencia de infección (cérvix/vagina y líquido amniótico): 24,6% (15/61) vs 15,6% (5/32) vs 0% (0/23) $p=0,03$ respectivamente. *S. agalactiae* se aisló más frecuentemente del líquido amniótico en el grupo con RA 25,0% (5/20), que en el grupo con RB 2,1% (2/96), $p<0,01$. La IMCA por *S. agalactiae*, tuvo 71,4% (5/7) de RA.

Hallazgos histológicos placentarios según grupos. La frecuencia de corioamnionitis histológica y de funisitis no fue diferente en las pacientes atendidas por parto vaginal o por cesárea [64,6% (31/

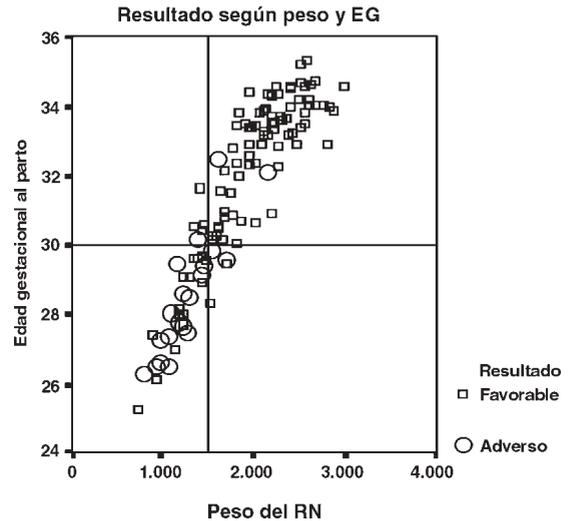


Figura 3. Resultado neonatal según edad gestacional y peso al nacer.

48) vs. 63,8% (30/47) y 43,8% (21/48) vs 53,2% (25/47)] respectivamente. Tampoco el RA con corioamnionitis histológica y con funisitis fue diferente en las pacientes atendidas por parto vaginal o por cesárea [22,6% (7/31) vs. 36,7 (11/30) y 28,6% (6/21) vs. 44,0% (11/25)] respectivamente. Sin embargo el grupo con RA, presentó más frecuentemente corioamnionitis histológica y funisitis, que el grupo con RB (100% [18/18] vs 55,8% [43/77]) $p<0,001$ y (94,4% [17/18] vs 37,7% [29/77]) $p<0,0001$ respectivamente (Tabla VI).

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que en la paciente con RPMPT con elevada frecuencia de IMCA (53%), manejada con antibióticos, corticosteroides y conducta expectante, el resultado neonatal adverso no depende del modo del parto. Tampoco el RA es diferente según la vía de nacimiento en los subgrupos donde este resultado es más frecuente, 1500 gramos o menos de peso al nacer y 31 semanas de gestación o menos al parto. Este trabajo sugiere además, que la cesárea en la embarazada con RPMPT indicada por condiciones obstétricas adversas y urgencias ocurridas, no mejora el resultado perinatal.

La rotura prematura de membranas de pretérmino, antes de las 32 semanas de gestación se asocia con alta morbilidad neonatal (1,2) sepsis, bronconeumonía, enterocolitis necrotizante (3-5) y

Tabla V
MICROORGANISMOS AISLADOS DE PACIENTES CON INFECCIÓN CERVICOVAGINAL E INVASIÓN MICROBIANA DE LA CAVIDAD AMNIÓTICA

Microorganismos	ICV			IMCA		
	Resultado adverso n=20	Resultado bueno n=96	Valor p	Resultado adverso n=20	Resultado bueno n=96	Valor p
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	11 (55,0%)	56 (58,3%)	NS	7 (35,0%)	36 (37,5%)	NS
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11 (55,0%)	39 (40,6%)	NS	2 (10,0%)	11 (11,5%)	NS
<i>Mycoplasma hominis</i>	4 (20,0%)	17 (17,7%)	NS	2 (10,0%)	6 (6,3%)	NS
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6 (30,0%)	14 (14,6%)	NS	5 (25,0%)	2 (2,1%)	<0,01
<i>Streptococcus viridans</i>	4 (20,0%)	10 (10,4%)	NS	1 (5,0%)	3 (3,1%)	NS
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (10,0%)	3 (3,1%)	NS	1 (5,0%)	4 (4,2%)	NS
<i>Enterococcus</i> sp	2 (10,0%)	3 (3,1%)	NS	1 (5,0%)	1 (1,0%)	NS
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	0		2 (10,0%)	1 (1,0%)	NS
<i>Prevotella</i> sp	0	0		1 (5,0%)	3 (3,1%)	NS
<i>Peptostreptococcus</i> sp	0	0		1 (5,0%)	2 (2,1%)	NS
<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)	0	4 (4,2%)	NS	0	2 (2,1%)	NS
<i>Candida albicans</i>	0	5 (5,2%)	NS	0	1 (1,0%)	NS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1 (1,0%)	NS	1 (5,0%)	1 (1,0%)	NS
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0		1 (5,0%)	0	NS
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	1 (1,0%)	NS	0	1 (1,0%)	NS
<i>Enterobacter</i> sp	0	1 (1,0%)		0	1 (1,0%)	NS
<i>Escherichia coli</i>	1	4 (4,2%)	NS	0	0	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	2 (2,1%)	NS	0	0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	2 (2,1%)	NS	0	0	
<i>Trichomona vaginalis</i>	0	2 (2,1%)	NS	0	0	
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1 (1,0%)	NS	0	0	NS

ICV: infección cervicovaginal. IMCA: invasión microbiana de la cavidad amniótica.

Vaginosis bacteriana: 55,0% (11/20) resultado adverso, 33,3 % (32/96) resultado bueno. NS: diferencia no significativa.

mortalidad por estas causas, con daños neurológicos (leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular, parálisis cerebral) y con enfermedad crónica pulmonar (8-11). Estos riesgos han sido directamente relacionados con corioamnionitis clínica, corioamnionitis histológica, funisitis y aumento de citoquinas intraamnióticas causados por la invasión microbiana de la cavidad amniótica (IMCA) (3-5) especialmente por *S agalactiae* (6). Con el uso de antibióticos y corticosteroides se han mejorado los resultados perinatales en estas pacientes. Con los antimicrobianos se ha conseguido prolongar la gestación, (14) disminuir la sepsis, bronconeumonía y la ultrasonografía cerebral anormal en el neonato (15,16). Con los corticosteroides se han reducido las tasas de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y muerte neonatal (17).

Sin embargo con la cesárea, modo del parto indicado para mejorar el resultado del nacimiento, de acuerdo a los resultados publicados en la literatura y en este estudio (19), en la paciente con RPMP no se ha logrado este objetivo. La falla de la cesárea en mejorar el resultado perinatal en

esta serie con alta frecuencia de IMCA (53%) y en que se usaron antibióticos de eficacia probada, (16) se puede explicar por los siguientes argumentos infecciosos:

1. El RA, se relacionó con variables infecciosas, independientes del modo del parto: IMCA 25%, especialmente por *S agalactiae* 71%, funisitis y corioamnionitis histológica existentes en el 94% y en todos los casos respectivamente.

Tabla VI
HALLAZGOS HISTOLÓGICOS PLACENTARIOS SUGERENTES DE INFECCIÓN ASCENDENTE AGUDA SEGÚN EL RESULTADO NEONATAL

Hallazgos histológicos	Resultado adverso* n=18	Resultado bueno** n=77	Valor p
Corioamnionitis	18 (100%)	43 (55,8%)	<0,001
Funisitis	17 (94,4%)	29 (37,7%)	<0,0001

*Se excluyen 2 casos sin estudio placentario.

**Se excluyen 19 casos sin estudio placentario.

2. La cesárea de emergencia indicada por corioamnionitis clínica, cultivo de líquido amniótico positivo para *S agalactiae* (u otra bacteria virulenta), es posible que se haya realizado con infección avanzada. Otras indicaciones de urgencia, sufrimiento fetal y desprendimiento prematuro de placenta, también pueden corresponder a expresiones clínicas de infección intrauterina severa, que sin duda aumentan el riesgo fetal (38).

De este modo, ni los antibióticos fueron suficientes, ni la cesárea de emergencia fue oportuna para evitar la morbimortalidad neonatal secundaria a la funisitis y al aumento de citoquinas intraamnióticas, consecuencias de la infección intrauterina (6,39,40).

Estos resultados coinciden con lo sostenido en varias publicaciones, que los riesgos perinatales han sido directamente relacionados con la invasión microbiana de la cavidad amniótica y sus consecuencias (3-6).

En esta serie el punto de corte de la Curva Roc nos ha servido para conocer el feto que tiene mayor riesgo de resultado neonatal adverso según edad gestacional al parto. Este punto fue 30 semanas; sensibilidad 82,5%, especificidad 85%, valor predictivo positivo 82.5%, valor predictivo negativo 85%.

Es probable que la cesárea pueda mejorar los resultados perinatales en pacientes con RPM de PT manejadas con antibióticos, corticosteroides y conducta expectante, especialmente en el grupo de mayor riesgo (gestación menor de 30 semanas) si se anticipa el momento de interrupción del embarazo, en base a recomendaciones tendientes a disminuir el impacto de la infección sobre el feto:

1. Hacer prontamente la cesárea en pacientes con IMCA por *S agalactiae*, *F nucleatum*, *H influenzae*, *E coli* o *N gonorrhoeae*, bacterias de reconocida virulencia para el feto (6), antes de la aparición de funisitis severa y elevación importante de la inflamación intraamniótica durante la conducta conservadora. Para esto es conveniente mejorar el diagnóstico microbiológico usando la técnica molecular por PCR (reacción de polimerasa en cadena) y usar la medición seriada de IL-6 (8,41). Además es adecuado usar perfil biofísico fetal y Doppler de la arteria umbilical que permiten predecir cuando un feto está en riesgo (38).

2. Hacer cesárea inmediatamente en pacientes con IMCA y sospecha de corioamnionitis clínica, sufrimiento fetal y desprendimiento prematuro de placenta.

Nuevos estudios se requieren para determinar si en la RPM de PT, el conocimiento acabado de

los riesgos que la IMCA produce en el feto, permite mediante la cesárea anticipar el momento de interrupción del embarazo y mejorar el resultado perinatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1165-8.
2. Gibbs RS, Blanco JD. Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1982;60:671-9.
3. Romero R, Ghidini A, Mazor M, Behnke E. Microbial invasion of the amniotic cavity in premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;4:769-78.
4. Romero R, Quintero R, Oyarzún E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, *et al*. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:661-6.
5. Gómez R, Ghezzi R, Romero R, Muñoz H, Tolosa J, Rojas Iván. Premature labor and intra-amniotic infection. *Clin Perinatol* 1995;22:281-342.
6. Ovalle A, Gómez R, Martínez MA, Kakarieka E, Fuentes A, Aspillaga C, *et al*. Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados maternoneonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. *Rev Med Chile* 2005;133:55-61.
7. Ovalle A, Martínez MA, Giglio MS, Poblete P, Fuentes A, Villablanca E. Microbiología aislada en la rotura prematura de membranas de pretérmino. Relación con morbilidad infecciosa materna neonatal e intervalo rotura de membranas-parto. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1995;60:252-62.
8. Gómez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):194-202
9. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15(3): 301-6.
10. Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 2000;36(4):293-6.
11. Schendel DE, Schuchat A, Thorsen P. Public health issues related to infection in pregnancy and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(1): 39-45.
12. Ovalle A, Martínez MA, Kakarieka ME, Giglio MS, Fuentes A, Gómez R, *et al*. Hallazgos histopatológicos de la placenta en la rotura prematura de membranas de pretérmino. Relación con la microbiología aislada. *Rev Méd Chile* 1998;126:911-8.
13. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, *et al*. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:675-81.
14. Ovalle A, Martínez MA, Gómez R, Rubio R, Fuentes

- A, Valderrama O. Antibiotic therapy in patients with preterm premature of membranes: a prospective, randomized, placebo controlled study with microbiologic assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *Prenat Neonat Med* 1997;2:213-22.
15. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. The Cochrane Library, Issue 4, 2004.
 16. Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi WO; ORACLE Collaborative Group. ORACLE-antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes: short-term and long-term outcomes. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91(437):12-5.
 17. Crowley P. Corticosteroides con fines profilácticos para el parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca de Salud Reproductiva, Número 8, 2005
 18. Hofmeyr GJ, Hannah ME. Planned caesarean section for term breech delivery (Cochrane Review) From The Cochrane Library Issue 1, 2006. Chichester, UK: John Wiley, & Sons
 19. Tanir H, Sener T, Tekin N, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynecol Obstet* 2003;82:167-72.
 20. Juez G, Lucero E, Ventura-Junca P, Tapia JL, Winter A. Crecimiento intrauterino en recién nacidos chilenos de clase media. *Rev Chil Pediatr* 1989;60:198-202.
 21. Taylor-Robinson D, Furr PM. Recovery and identification of genital tract Mycoplasmas. *Israel J Med Sci* 1981;17:648-53.
 22. Claas HC, Melchers WJ, De Bruijn IH, De Graaf M, Van Dijk WC, Lindeman J, *et al.* Detection of *Chlamydia trachomatis* in clinical specimens by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis* 1990;9:864-8.
 23. Wang E, Richardson H. A rapid method for detection of group B streptococcal colonization: testing at the bedside. *Obstet Gynecol* 1990;76:882-5.
 24. Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important Candida species. *J Clin Microbiol* 1994;32:1923-9
 25. Villagra E, Martínez MA, Ovalle A. Flora microbiana genital en una población de alto riesgo obstétrico. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1994;59:32-8.
 26. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th Ed, 1999 American Society for Microbiology, Washington DC.
 27. Nugent R, Krohn M, Hillier S. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297-301.
 28. Romero R, Mazor M, Morrotti R, Avila C, Oyarzún E, Insunza A, *et al.* Microbial invasion of the amniotic cavity in spontaneous rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:129-33.
 29. McGregor JA, French JI, Jones W, Parker R, Patterson E, Draper D. Association of cervicovaginal infections with increased vaginal fluid phospholipase A2 activity. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 1588-94.
 30. Capeless E, Damron DP. Cesarean delivery. In: *UpToDate*, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2005.
 31. Gibbs RS, Castillo MS, Rogers PJ. Management of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:109-13.
 32. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
 33. Bernischke K, Kaufman P. Pathology of the human placenta. Chapter: Histopathological Approach to Villous Alteration, 419-434. Chapter: Infectious diseases, 591-659. New York NY: Springer Verlag NY, Inc; 2001.
 34. Perrin VDK. Pathology of the Placenta. Chapter: Placenta as a Reflection of maternal disease, 57-70. New York, Churchill Livingstone Inc; 1984.
 35. Fox H. Pathology of the Placenta. Chapter: Histological Abnormalities of the Placenta, 149-197. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1978.
 36. Keeling JW. Fetal and Neonatal Pathology. Chapter: Placenta and Umbilical Cord, 45-67. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 1987.
 37. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, *et al.* Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Jama* 1997;278:989-95.
 38. Ovalle A, Figueroa J, Gómez R, Martínez MA, Kaka-rieka E, Fuentes A, *et al.* Relación entre doppler de la arteria umbilical, invasión microbiana de la cavidad amniótica, funisitis y resultado adverso neonatal en la rotura prematura de membranas de pre-término. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2005;70(6):375-385.
 39. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim JC, Kim YM, Blackwell SC, Yoon BH, *et al.* Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 1178-82.
 40. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, *et al.* Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:18-25.
 41. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, *et al.* Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130-6.
-

Trabajos Originales

EMBARAZO ECTÓPICO: FACTORES DE RIESGO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD EN UN GRUPO DE MUJERES CHILENAS

María Teresa Urrutia S.^a, Lauren Poupin B.^a, Paula Alarcón A.^b, Magdalena Rodríguez C.^b, Loreto Stiven R.^b

^aEnfermera-Matrona, Departamento de Salud de la Mujer, Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ^bEnfermera-Matrona, Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: El embarazo ectópico (EE) es una de las principales causas de muerte materna durante el primer trimestre del embarazo. En las últimas décadas se registra un aumento de su incidencia. *Objetivo:* Establecer los factores de riesgo asociados a esta patología, en una población de mujeres chilenas. *Método:* Se estudió a 50 mujeres con EE y se compararon con 100 puérperas en el mismo período. *Resultados:* Los factores de riesgo significativos para EE fueron: antecedentes de cirugía ginecológica, antecedentes de cirugía abdominal, antecedente de DIU al momento de la concepción, número de parejas sexuales, consumo de alcohol. *Conclusión:* Los factores de riesgo para EE en una población chilena son similares a los descritos en la literatura internacional; se enfatiza la importancia de la derivación precoz para evitar en la mujer daños físicos y psicológicos.

PALABRAS CLAVES: **Embarazo ectópico, factores de riesgo**

SUMMARY

Background: The ectopic pregnancy (EP) is one of the most important causes of maternal death during the first quarter of pregnancy. During the last decades the incidence rates have increased. *Objective:* This study intends to establish the risk factors associated with this pathology, within a population of Chilean women. *Method:* 50 ectopic pregnancy women were studied, and were compared to 100 puerperal women during the same period of time. *Results:* The significant risk factors for EP were: antecedents of gynecological and abdominal surgeries, antecedent of IUD during conception, number of sexual couples, alcohol consumption. *Conclusion:* The risk factors for EP in a Chilean population are similar to those described in the international literature; is emphasized the importance of the early derivation to avoid in the women physical and psychological damage.

KEY WORDS: **Ectopic pregnancy, risk factors**

INTRODUCCIÓN

A pesar del progreso en los métodos diagnósticos y terapéuticos, el embarazo ectópico (EE) sigue representando, a nivel mundial, un problema en morbilidad y mortalidad materna en el primer

trimestre del embarazo (1-4). En el Hospital Dr. Sótero del Río, de Santiago de Chile, en los últimos 3 años se ha presentado un promedio de 108 casos anuales (5). En los países desarrollados la incidencia aumentó tres a cuatro veces en los últimos 20 años (6). En África hubo un incremen-

to, a pesar de mantener tasas menores que la de países industrializados (7), aumentando 2 a 4 veces en un período de 10 años (8). En Chile, en 2003, hubo 3.694 egresos por EE, con una tasa de 1,4% (9).

Son múltiples los factores de riesgo relacionados al EE, entre ellos: edad materna mayor de 30 años (10,11), consumo de tabaco (6,12,13,14), inicio precoz de la actividad coital y el número de parejas sexuales (6,12,15); como también los antecedentes de EE previo (16), abortos (6,13,14), proceso inflamatorio pélvico (PIP) (10) e infertilidad (6), cirugías pélvicas y abdominales (4,12,13, 15,17,18), uso de dispositivos intrauterinos (6) y duchas vaginales (17,18). Estudios en Chile acerca de los factores de riesgo relacionados a EE no han sido publicados.

El objetivo de este estudio es determinar las características clínicas y los factores de riesgo asociados a EE en un grupo de mujeres chilenas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de caso y control realizado en la maternidad del complejo asistencial Dr. Sótero del Río, en el período Octubre de 2002 y Febrero de 2003. El grupo estudio está constituido por el total de mujeres que presentaron EE en el período (n: 50 mujeres), y el grupo control por una muestra probabilística de 100 puérperas del mismo lapso. Para la selección de las puérperas, se revisó el libro de ingresos del servicio de puerperio, y se extrajo aleatoriamente el número de puérperas del grupo control. La paridad de las mujeres puérperas fue una variable que se pareó con el grupo de mujeres con embarazo ectópico, dada su posible influencia en el uso y tipo de método anticonceptivo, por ello se estableció como criterio de ingreso al grupo control el rango de paridad que presentaba el grupo de estudio; así se logró tener 2 grupos comparables en relación a esta variable, presentando un promedio de $1,36 \pm 1,05$ embarazos cada grupo de estudio. La relación del grupo de estudio versus el grupo control fue de 1:2. Los criterios de inclusión para los casos fueron: tener diagnóstico confirmado de embarazo ectópico y haber recibido tratamiento médico o quirúrgico. El criterio de inclusión para los controles fue cumplir con el rango de paridad del grupo de estudio. Las fuentes de información fueron la ficha clínica y la entrevista con las usuarias. Las variables estudiadas comprenden: edad, años de escolaridad, consumo de alcohol y tabaco, antecedentes quirúrgicos, antecedentes de PIP, de infer-

tilidad, de infecciones de transmisión sexual, de EE previo, número de parejas sexuales, edad de inicio de la actividad coital, uso de métodos anticonceptivos y práctica de duchas vaginales, todos estos antecedentes fueron extraídos de la entrevista con la usuaria. Se estudió además, las características del embarazo ectópico, en relación a: motivo de consulta, lugar de consulta, número de consultas, período de latencia, edad gestacional, número de controles prenatales y tratamiento recibido. Se solicitó firmar voluntariamente consentimiento informado a cada una de las mujeres, tanto del grupo de estudio como del grupo control. Para el análisis de los datos, se utilizaron los programas estadísticos SPSS 8.0 y Epi Info 6.0; se analizaron medidas de tendencia central, de dispersión, distribución de frecuencias, t-Student, riesgo relativo estimado (OR) con sus respectivos límites de confianza (IC) al 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El promedio de edad de los casos fue de $29,4 \pm 5,9$ años y del grupo control de $27,8 \pm 6,5$ años, diferencia no significativa. El promedio de años de escolaridad fue de $10,5 \pm 2,4$ años para los casos y de $11,0 \pm 2,2$ años para el grupo control, diferencia no significativa. La edad promedio de inicio de las relaciones sexuales fue de $17,7 \pm 3,5$ años para los casos y de $17,9 \pm 2,9$ años en el grupo control, diferencia no significativa.

El análisis de riesgo de las variables estudiadas se presenta en la Tabla I. No fue posible determinar el riesgo que representan las infecciones de transmisión sexual (ITS) por no registrarse casos en las mujeres del grupo control. Las variables con riesgo significativo fueron: consumo de alcohol, antecedente de cirugía ginecológica y abdominal previa, antecedente de infertilidad, haber tenido más de 2 parejas sexuales y uso de DIU al momento de la concepción. El consumo de alcohol en general presentó un riesgo de EE de 2,7 veces mayor, mientras que el consumo semanal lo elevó 6,68 veces. Se destaca que del total de mujeres con el antecedente de cirugía ginecológica, el 36% habían sido intervenidas en más de una oportunidad.

Al analizar el grupo de casos y las características del EE (Tabla II), se observó que el motivo principal de consulta fue por dolor. El 80% de las consultas se realizaron en el servicio de urgencia de la maternidad. El 34% de las mujeres consultó más de una vez antes de ser hospitalizada. El

Tabla I
ANÁLISIS DE RIESGO DE VARIABLES ASOCIADAS A EMBARAZO ECTÓPICO

<i>VARIABLES</i>	<i>Casos n (%)</i>	<i>Controles n (%)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Edad mayor 30 años	24 (48)	32 (32)	1,96 (0,92-4,19)	NS
Consumo de tabaco	31 (62)	46 (46)	1,92 (0,91-4,07)	NS
Consumo de alcohol	28 (56)	32 (32)	2,70 (1,27-5,79)	0,008
Antecedentes de Cx ginecológica	11 (22)	2 (2)	13,82 (2,7-131,4)	0,001
Antecedentes de Cx abdominal	14 (28)	10 (10)	3,50 (1,31-9,46)	0,009
Antecedentes de cesárea	15 (30)	21 (21)	2,30 (0,97-5,45)	NS
Antecedentes de PIP	6 (12)	6 (6)	2,14 (0,53-8,45)	NS
Antecedentes de infertilidad	11 (22)	1 (1)	27,9 (3,75-1213,5)	0,001
Antecedentes de EE	5 (10)	2 (2)	5,44 (0,89-42,32)	NS
Mayor a 2 parejas sexuales	19 (38)	19 (19) (1,15-5,98)	2,61	0,02
Uso DIU al momento de la concepción	12 (24)	7 (7) (1,4-12,9)	4,20	0,007
Uso DIU en algún momento de la vida	24 (48)	27 (27) (1,16-5,04)	2,50	0,017
Uso de ACO al momento de la concepción	6 (12)	14 (14) (0,25-2,52)	0,84	NS
Uso de ducha vaginal	3 (6)	3 (3) (0,26-15,92)	2,06	NS

Cx: Cirugía. PIP: Proceso inflamatorio pélvico. EE: Embarazo ectópico. DIU: Dispositivo intrauterino. ACO: anticonceptivos orales. NS: No significativo.

período de latencia, considerado como el período entre el primer síntoma y la primera consulta, fue menor a 1 semana en el 74% de los casos. El 60% de los casos no conocía su condición de embarazada. La edad gestacional promedio, al momento del diagnóstico fue de $8,0 \pm 3,0$ semanas, con un mínimo de 2 y un máximo de 17 semanas de amenorrea. El 86% de los casos no había asistido a control prenatal.

El 86% de los EE se implantó en la trompa de Falopio. El 84% recibió tratamiento quirúrgico y el 16% restante terapia médica, con una dosis de metotrexato. Del total de mujeres con tratamiento

quirúrgico (n: 42), solo en el 7,1% de ellas el diagnóstico de ingreso a pabellón fue EE no complicado.

DISCUSIÓN

El presente estudio logra establecer algunos factores de riesgo relativo estimado significativos, que revelan las características de la población susceptible de desarrollar un EE, en una muestra de mujeres chilenas beneficiarias del sistema público de atención del área Sur Oriente de Santiago. La mayoría de estos factores concuerdan con

Tabla II
ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE
PACIENTES CON EMBARAZO ECTÓPICO

Variable	n	%
Motivo de consulta		
Dolor abdominal	35	70
Derivada por ecografía	6	12
Metrorragia	4	8
Otros	5	10
Lugar de consulta		
Urgencia maternidad	40	80
Urgencia adultos	1	2
Otro centro de salud	9	18
Número de consultas		
1	33	66
2	15	30
3-5	2	4
Período de latencia en días		
< o igual a 3	23	46
4-7	14	28
8-15	8	16
16 y más	5	10
Nº de controles prenatales		
0	43	86
1	5	10
2	1	2
3	1	2

los descritos en la literatura internacional. Cabe señalar que una de las limitaciones de esta investigación es el bajo número de mujeres estudiadas, lo que probablemente no permitió demostrar riesgo significativo de algunos de los factores señalados por la literatura extranjera.

En este estudio, a diferencia de lo descrito en la literatura, la edad mayor a 30 años (6,10,11), no presentó diferencia significativa entre casos y controles. En relación al consumo de tabaco, éste no presenta una asociación significativa para EE, sin embargo en la literatura se señala como un factor de riesgo importante (6,12,13,14), ya sea por depleción inmunológica, alteraciones de la motilidad tubaria y predisposición a los PIP (10,19,20). A pesar de ello, se observó una mayor proporción de mujeres consumidoras de tabaco en el grupo de estudio (62%), que en las del grupo control (46%), con un consumo diario de cigarrillos similar en ambos grupos.

Un hallazgo relevante de este estudio es el antecedente de consumo de alcohol como factor de riesgo, variable no estudiada en otras publica-

ciones, a excepción de algunas investigaciones sobre malformaciones embrio-fetales en gestaciones ectópicas, con antecedentes de consumo materno de alcohol (5) y un estudio sobre factores de riesgo de EE en Suecia, donde el consumo de alcohol y tabaco no mostraron diferencias entre los casos y los controles (21). Otros autores hablan de ingesta de alcohol asociada a infertilidad e indirectamente relacionada a una mayor incidencia de EE (22,23). Este hecho cobra importancia, ya que, el Quinto Estudio Nacional de Drogas en la Población General de Chile del año 2002 (24), revela que las mujeres han ido aumentando el consumo de alcohol, que entre los 12 y 18 años prácticamente no hay diferencias en el consumo según género, siendo el masculino de 27% y femenino de 26%. En general el consumo de alcohol se centra significativamente en las mujeres en edad reproductiva (24).

La historia de cirugías ginecológicas y abdominales establece un claro riesgo para desarrollar una implantación ectópica (14,25,26), antecedente que resultó igualmente significativo en nuestra población.

En el grupo estudio, los PIP no tuvieron un resultado significativo, a diferencia de lo señalado en otros estudios, que comprueban la fuerte relación entre la reducción de PIP y la disminución de la incidencia de EE (10,13). En otras publicaciones se atribuye el aumento en las tasas de EE a la presencia de *Chlamydia trachomatis* en los PIP (19,20). En nuestro caso, es probable que se deba al bajo número de mujeres con este antecedente, ya que sólo 6 de las 50 mujeres con EE refirieron el antecedente de PIP.

La infertilidad, estudiada por Pisarka y cols (12), especialmente en relación a la duración de la infertilidad (4) es otro factor de riesgo altamente significativo en este estudio. No resultó lo mismo con la práctica de duchas vaginales, señalado por algunos autores como factor de riesgo (17,18), si bien existe una mayor prevalencia entre los casos, la asociación no fue significativa.

El inicio de actividad sexual previo a los 16 años, es otro factor de riesgo asociado significativamente a EE (6,13), pero no lo fue en este estudio a pesar de ser mayor la frecuencia en los casos que en los controles. El número de parejas sexuales mayor a 2, representa un riesgo relativo estimado significativo, lo que es apoyado por otros estudios (13).

Al analizar el uso de DIU como antecedente para EE, éste cobra importancia solo cuando su uso se asocia al momento de la concepción, lo

que concuerda con la literatura que señala a este método con un riesgo 6,4 veces mayor (12).

La valoración de la sintomatología y de factores de riesgo para EE cobra gran importancia al momento de derivar a la mujer al nivel secundario de atención. Hoy se sabe que si el diagnóstico es precoz, mejora notablemente el pronóstico (20). Por otro lado, en la actualidad, los métodos utilizados permiten disminuir el número de mujeres tratadas quirúrgicamente, resolviendo el cuadro mediante tratamiento médico (27). También se ha hecho referencia a la terapia laparoscópica, la que se asocia a hospitalizaciones más breves, menor utilización de medicamentos y menos complicaciones postoperatorias, que en conjunto reducen los costos asociados a esta patología (28).

Queda mucho por hacer en lo referente a la educación de las usuarias, ya que por un lado, el 86% de las mujeres con EE no habían controlado su embarazo y por otro lado el 26% de las mujeres presentaron síntomas por más de 1 semana de evolución. Es necesario reforzar la educación a la población en cuanto a la importancia del control prenatal precoz, como también en cuanto a los síntomas que ameritan consultar a un centro de salud cuando se está embarazada, para contribuir, de alguna manera, a disminuir los porcentajes de mujeres con resolución quirúrgica, como se observó en esta muestra, lo cual responde básicamente al porcentaje de mujeres que ingresa a cirugía, con complicación del cuadro clínico.

En nuestro estudio, el 34% de las mujeres consultó más de una vez antes de ser hospitalizada, por lo que debemos reflexionar respecto de la derivación precoz y oportuna de estas mujeres. Esta patología difícilmente se diagnostica en el nivel primario de atención por lo que enfatizamos la conducta de derivar al hospital a toda mujer con vida sexual activa que presente dolor pélvico bajo y/o sangrado vaginal, para someterse a una ultrasonografía y si es necesario a una evaluación de la concentración de gonadotropina coriónica (20).

La epidemiología que ha tenido esta patología en Chile, coincide con la descrita en la literatura extranjera, pero el avance en el diagnóstico y tratamiento médico, que señalan estas investigaciones, aun no ha sido alcanzado en nuestro país. Los factores de riesgo guardan una relación estrecha con los estilos de vida actuales y al analizar los indicadores por región se puede establecer que en las grandes ciudades de Chile, la frecuencia de EE se duplica o triplica (9).

Finalmente, cabe señalar que Chile ha logrado mantener las cifras de mortalidad en los últimos

años (29), mérito que no desconocemos, y que forma parte del trabajo conjunto realizado por el equipo de profesionales involucrado en el área, sin embargo, debemos seguir trabajando para mejorar las estrategias de enfrentamiento en la atención que le brindamos a las mujeres afectadas (30,31). Nuestra preocupación se centra en los altos costos económicos que el EE representa para el sector salud, pero sobre todo por la calidad del cuidado para evitar las secuelas físicas y psicológicas en la mujer (30,32,33,34), las cuales aun no han sido estudiadas o reportadas en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tharaux-Deneux C, Bouyer J, Job-Spira N, Coste J, Spira A. Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. *Am J Public Health* 1998;88(3): 401-5.
2. Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician* 2005;72(9): 1707-8.
3. Anderson F, Hogan J, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstet Gynecol* 2004; 103(6):1218-23.
4. Sowter M, Farquhar C. Ectopic pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:289-93.
5. Estadísticas, Servicio de Ginecología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, 2005.
6. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Job-Spira N. Risk Factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis base on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185-94.
7. Leke R, Goyaux N, Matsuda T, Thonneau P. Ectopic Pregnancy in Africa: A Population-Based study. *Obstet Gynecol* 2004;103:692-7.
8. Goyaux N, Leke R, Keita N, Thonneau P. Ectopic pregnancy in African developing countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:305-12.
9. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Estadística e Información de Salud. Indicadores Básicos de Salud, 2005.
10. Kanwendo F, Forslin L, Bodín L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Inf* 2000;76:28-32.
11. Coste J, Bouyer J, Germain E, Ughetto S, Pouly JL, Job-Spira N. Recent declining trend in ectopic pregnancy in France: evidence of two clinoepidemiologic entities. *Fertil Steril* 2000;74(5):881-6.
12. Pisarka M, Carson S. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(1): 2-8.
13. Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Maternal life events and adverse pregnancy outcomes: lessons from the Auvergne ectopic pregnancy registry. *Fertil Steril* 2004;81(1):137-48.

14. Bouyer J, Rouxel A, Job-Spira N. Smoking cessation or reduction in women attempting to conceive after ectopic pregnancy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1063-6.
 15. Pisarska M, Carson S, Buster J. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998;351(9109):1115-21.
 16. Troncoso JL, Devoto L, Santamaría R, Fuentes A. Tratamiento médico del embarazo ectópico: Evaluación prospectiva de la fertilidad. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67(5):354-9.
 17. Zhang J, Thomas SG, Leybovich E. Vaginal douching and adverse health effects: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1997;87(7):1207-11.
 18. Hansen B. Vaginal douching. *JOGNN*. 2003;32:12-8.
 19. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril* 2003;80(6):1340-4.
 20. Tay J, Moore J, Walker J. Ectopic pregnancy. *BMJ* 2000;320:916-9.
 21. Thorburn J, Berntson C, Philipson M, Lindblom B. Background factors of ectopic pregnancy. I. Frequency distribution in a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986;23(5-6):321-31.
 22. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril* 2004;81(2):379-83.
 23. Kildea S, Bowden FJ. Reproductive health, infertility and sexually transmitted infections in indigenous women in a remote community in the Northern Territory. *Aust N Z J Public Health* 2000;24(4):382-6.
 24. CONACE. Quinto Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, 2002. Hallado en: www.conace.cl. Consultado el 20 de Febrero de 2006.
 25. Bouyer J, Coste J, Fernández J, Pouly L, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 years population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002;17(12):3224-30.
 26. Mashburn J. Ectopic Pregnancy: Triage Do's and don't's. *J Nurse Midwifery* 1999;44(6):549-57.
 27. Barnhart K, Rinaudo P, Hummel A, Pena J, Sammel M, Chittams J. Acute and chronic presentation of ectopic pregnancy may be two clinical entities. *Fertil Steril* 2003;80(6):1345-51.
 28. Alvarez M, Nannig P. Rol de la cirugía endoscópica en el manejo actual del embarazo ectópico tubárico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(1):15-20.
 29. Donoso E. Mortalidad materna en Chile, 2000-2004. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(4):246-51.
 30. Ego A, Subtil D, Di Pompeo C. Patient satisfaction with management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98(1):83-90.
 31. Wheeler SR. Psychosocial needs of women during miscarriage or ectopic pregnancy. *AORN J* 1994;60(2):221-7,30-1.
 32. Lasker JN, Toedter LJ. The impact of ectopic pregnancy: a 16-year follow-up study. *Health Care Women Int* 2003;24(3):209-20.
 33. Schaper AM, Hellwig MS, Murphy P, Gensch BK. Ectopic pregnancy loss during fertility management. *West J Nurs Res* 1996;18(5):503-17.
 34. Bachelot A, Fernandez H, Job-Spira N. [Experience of ectopic pregnancy]. *Contraception Fertil Sex* 1994;22(7-8):478-84.
-

Trabajos Originales

PARTOGRAMA EN MUJERES MULTÍPARAS CON MANEJO MÉDICO DEL TRABAJO DE PARTO

Mauro Parra C.¹, Julio Astudillo D.¹, Rafael Caballero T.¹, Rodrigo Terra A.², Max Araneda A.², Arturo Atria A.³, Carlos Rau M.^a, Sebastián Pérez B.^a

¹Unidad de Medicina Materno-Fetal, ²Becado Programa Medicina Materno-Fetal, ³Becado Programa Ginecología-Obstetricia, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

^aAlumnos, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

Antecedentes. La evaluación gráfica del parto fue descrito originalmente por Friedman, sin embargo, una descripción de la evolución del trabajo de parto con un manejo médico contemporáneo no ha sido completamente evaluado. **Objetivo:** Analizar el efecto de un manejo médico estandarizado del trabajo de parto, que incluye anestesia regional, rotura artificial de membranas y conducción ocitócica, sobre la fase activa del trabajo de parto en multíparas. **Método.** Análisis retrospectivo de 130 multíparas en trabajo de parto espontáneo, que ingresaron con 3 a 4 cm de dilatación. **Resultados.** Se observó una duración de la fase activa del trabajo de parto de aproximadamente 3,5 horas, con una progresión promedio de 1,5 cm/h, produciéndose la mayor progresión entre los 7 y 9 cm de dilatación con 1,9 cm/h. La segunda fase del trabajo de parto presento una duración promedio de 28 minutos. **Conclusiones.** Nuestros resultados muestran que el manejo "médico estandarizado" del trabajo de parto no reduce los tiempos de la fase activa ni de la segunda fase en multíparas. Creemos que es necesario implementar estudios randomizados para determinar la influencia de este tipo manejo del trabajo de parto en la incidencia de cesáreas.

PALABRAS CLAVES: *Partograma, parto, multíparas, manejo del parto*

SUMMARY

Objective. To analyze the influence of a standardised protocol for the management of labour applied during the active phase of labour. **Method.** The graphic partograms of 130 multiparous women with spontaneous onset of labor were retrospectively analysed. A standardised protocol was defined by use of regional anaesthesia, early rupture of membranes and oxytocin acceleration during the active phase of labour. **Results.** The mean duration of the active phase of labour and the mean cervical rate dilatation were approximately 3.5 hours and 1.5 cm/h, respectively. The maximum mean rate of dilatation was 1.9 cm/h at the range of 7 to 9 cm, being the mean duration of the second phase of labour only 28 minutes. **Conclusions.** This study shows that the application of this standardised protocol of management of labour do not appear to be associated with a shortening in the duration of the active dilatation and second stage of labour. Therefore, it would be necessary to set up a randomized control trial to evaluate the influence of this kind of managements in the caesarean section rate.

KEY WORDS: *Graphic analyses of labour, labour, multiparous, management of labour*

INTRODUCCIÓN

La evaluación gráfica del trabajo de parto fue sugerida inicialmente por Friedman (1). Ellos observaron que la dilatación cervical y el descenso de la presentación son los únicos determinantes del pronóstico del parto, e introdujo la clásica curva que relaciona el grado de dilatación/descenso y el tiempo de trabajo de parto (1,2). El análisis gráfico de Friedman describió una fase latente, caracterizada por borramiento cervical y dilatación hasta los 4 cm. Posteriormente, una fase activa de trabajo de parto con dos partes claramente diferenciadas: la primera caracterizada por un período de rápida progresión de la dilatación o fase de aceleración, y la segunda caracterizada por una fase de desaceleración de la dilatación hacia los 9-10 cm, la cual se produce inmediatamente antes del inicio del período expulsivo. La representación temporal de la dilatación cervical es una curva sigmoidea, mientras que el descenso de la presentación es una curva hiperbólica.

El partograma, antes de su aplicación clínica, fue evaluado en cuanto a su capacidad de diferenciar entre aquellos partos con pronóstico normal y anormal (3). Además, con la experiencia del uso del partograma, se ha logrado optimizar la detección de anomalías del trabajo de parto al relacionarlas con patrones referenciales.

Un grupo irlandés introdujo en los 70 el concepto de "manejo activo del trabajo de parto" (4) con el objetivo de reducir los partos prolongados, lo cual incluye uso activo de ocitocina, rotura artificial de membranas, y ocasionalmente anestesia de conducción. Recientemente ellos han documentado una duración del trabajo de parto de 6,1 horas, con una dilatación de ingreso de 1,7 cm promedio y una tasa de cesárea de 5,4% (5).

Actualmente no cabe duda de que toda paciente embarazada debería tener opción de recibir un adecuado alivio del dolor durante el trabajo de parto, si así lo requiere. Una de las técnicas utilizadas con frecuencia es la analgesia epidural o combinada espinal-epidural. La anestesia regional fue descrita en 1937, pero no fue hasta los años ochenta que se intentó utilizar en clínica, con resultados poco alentadores. Sin embargo, con el desarrollo de la técnica y la demostración de su seguridad se ha determinado la masificación de esta técnica para analgesia en trabajo de parto y anestesia en cesárea en distintos países (6).

Nuestro grupo describió recientemente el partograma gráfico de primigestas con "manejo médico" del trabajo de parto (7). Demostramos que la pro-

gresión promedio de la dilatación en mujeres primigestas en fase activa del trabajo de parto fue sólo 1 cm/hora, lo cual es menor a la descrita clásicamente por Friedman (2), y así como también a la recientemente publicada por Impey y cols (5). En ese estudio concluimos que la modalidad actual de manejo médico del trabajo de parto, empleando conducción ocitócica, anestesia regional y rotura artificial de membranas, aparentemente no produce un gran beneficio sobre la duración de éste y por lo tanto, debiese ser motivo de futuros trabajos para evaluar su papel en la elevada tasa de cesáreas en este grupo de mujeres en nuestro Hospital.

El objetivo del presente trabajo es caracterizar en forma gráfica la progresión del trabajo de parto en fase activa en multíparas sometidas a un manejo médico estandarizado en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante el año 2003 hubo 1713 partos en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, de éstos 1152 correspondieron a multíparas con gestación única (67,3%); 753 multíparas tuvieron su parto a término (65,4%), finalizando en parto vaginal de inicio espontáneo en 419 de ellas (55,6%) y en fórceps en 43 (5,7%). De las 419 mujeres mencionadas anteriormente y que tuvieron un parto vaginal de inicio espontáneo, 130 (31,0%) correspondieron al grupo de estudio.

Este grupo de estudio fue, por lo tanto, caracterizado por ser multíparas, cursando un embarazo mayor de 38 semanas, con feto único, sin patología, que iniciaron espontáneamente su trabajo de parto finalizando en un parto vaginal luego de ingresar a la Unidad de Preparto con dilatación cervical entre 3 y 6 cm.

Todas las pacientes que ingresan a la Unidad de Preparto del Hospital Clínico de la Universidad de Chile se les ofrece un manejo médico estandarizado del trabajo de parto. Este manejo del trabajo de parto se caracteriza por el uso de anestesia regional (combinada o peridural), rotura artificial de membranas (RAM) y conducción ocitócica durante la fase activa del trabajo de parto. Las 130 pacientes que fueron motivo de nuestra evaluación fueron manejadas con el protocolo estándar mencionado anteriormente. Todas estas pacientes ingresaron con una dilatación entre 3 y 6 cm, y durante el curso del trabajo de parto se les evaluó la progresión de la dilatación, descenso de la presentación, el intervalo de tiempo entre la anestesia

de conducción al parto, el intervalo de tiempo desde el momento de la rotura artificial de membranas al parto, y la duración del período expulsivo.

Análisis estadístico: Para el análisis gráfico del partograma se empleó el promedio de la dilatación (cm) y el grado de encajamiento (evaluado a través de la relación en centímetros con las espinas ciáticas) y su relación con los minutos previos al parto. Para el análisis de estas variables longitudinales se utilizó una prueba de multiniveles con dos niveles de variación, conocida como Modelos Lineales Mixtos (SPSS 11.0). Este tipo de prueba estadística puede ser empleada en variables longitudinales obtenidas en distintos momentos temporales de un grupo de pacientes. Los promedios obtenidos, tanto para la dilatación como para el grado de encajamiento en el tiempo, fueron ajustados por una curva polinomial de 3^{er} grado ($R^2=0,98$), cuyas ecuaciones son:

1. Progresión de la dilatación (cm) (Y) en relación al tiempo (X):

$$Y = (-3 \times 10^{-7})X^3 - (9 \times 10^{-5})X^2 + (0,0241)X + 10,744$$

2. Progresión del encajamiento (espinas) (Y) en relación al tiempo (X):

$$Y = (-2 \times 10^{-7})X^3 - (0,0002)X^2 - (0,0567)X + 0,8034$$

Las mediciones repetidas a diferentes tiempos antes del parto en el mismo individuo es el Nivel 1 de variación y aquellas obtenidas en las diferentes embarazadas son el Nivel 2 de análisis. Los parámetros obtenidos para cada individuo se asumen obtenidos de una población de distribución normal y al azar. Por lo tanto, a través de una curva de regresión lineal derivada para todo el grupo se obtuvieron para cada variable el grado de desviación desde el promedio normal. Los minutos antes del parto se emplearon como la variable de tiempo.

Para el estudio de diferencias entre variables continuas y proporciones se empleó un análisis de distribución poblacional de Kolmogorov-Smirnov y, según lo anterior, un análisis paramétrico o no-paramétrico, teniendo un $p < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 130 pacientes. Las características clínicas de las pacientes se presentan en la Tabla I.

Las variables del trabajo de parto se observan en la Tabla II. Desde el punto de vista de la anestesia regional se destaca que 79% de las

pacientes recibieron el tipo combinada espinal-peridural, y las restantes solo peridural. La anestesia regional se empleó con un promedio aproximado de 3 horas, similar al tiempo en que las pacientes permanecieron con rotura de membranas. Por otro lado, el tiempo del expulsivo en el grupo de multíparas está dentro de los rangos promedios aceptables, no observándose expulsivos superiores a 2 horas en el grupo de estudio.

La comparación entre las variedades occipito-antérieures con las occipito-posteriores no mostraron diferencias significativas tanto en el tiempo total de trabajo de parto en fase activa ($221,7 \pm 121,6$ vs. $206,9 \pm 108,5$) como en el tiempo de uso de anestesia regional ($3:18 \pm 3:06$ vs. $2:40 \pm 2:00$).

Las pacientes usuarias de anestesia combinada y peridural no presentaron diferencias significativas en el tiempo de trabajo de parto en fase activa ($3:42 \pm 2:00$ vs $3:36 \pm 2:00$ horas), ni el tiempo de uso de la anestesia regional (mediana, IQR [25-75]: $2:24$ [1:07 - 4:02] vs $2:01$ [1:42 - 2:06] horas), respectivamente.

Las curvas de dilatación y grado de encajamiento en relación al momento del trabajo de parto se presentan en la Figura 1. La progresión de la dilatación en estas pacientes multíparas fue en promedio de 1,5 cm/h, observándose que la mayor progresión fue en el período comprendido entre los 7 y 9 cm de dilatación. Además, se observa solamente una leve desaceleración de la dilatación entre los 9 y 10 cm, con un rápido descenso de la presentación en la última hora de trabajo de parto (Figura 1 y Tabla III).

DISCUSIÓN

Este estudio, al igual que el anteriormente realizado en primíparas (7), demuestra que la utilización de un manejo médico estandarizado del trabajo de parto no incrementa la progresión de la dilatación en la fase activa ni disminuye el tiempo del expulsivo.

Tabla I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES MULTÍPARAS Y RECIÉN NACIDOS

Variable	
Edad materna (años)	32,8 ± 6,2
Edad gestacional (semanas)	39,1 ± 0,80
Peso recién nacido (gramos)	3504,7 ± 423,7
Apgar menor a 7 al minuto (n,%)	4 (3,1)
Apgar menor a 7 a los 5 minutos (n,%)	0 (0)
Recién nacido femenino (n,%)	57 (44,2)

Tabla II
CARACTERÍSTICAS DEL TRABAJO DE PARTO EN PACIENTES MULTÍPARAS

Variables	
Tiempo T de P en fase activa (promedio, \pm DE)	3:36 \pm 2:00 h
Tiempo segunda fase (promedio, \pm DE, rango)	28,8 \pm 23,7 min, (1-117 min)
Tiempo de uso anestesia regional (promedio, \pm DE)	3:06 \pm 2:53 h
Tiempo RAM (promedio, \pm DE)	3:19 \pm 3:01 h
Subgrupo de anestesia regional espinal-peridural (n, %)	103 (79,0)
Posiciones occipital anteriores (n, %)	113 (86,7)

T de P: Trabajo de parto. Tiempo: expresado como horas:minutos. DE: desviación estándar. RAM: rotura artificial de membranas.

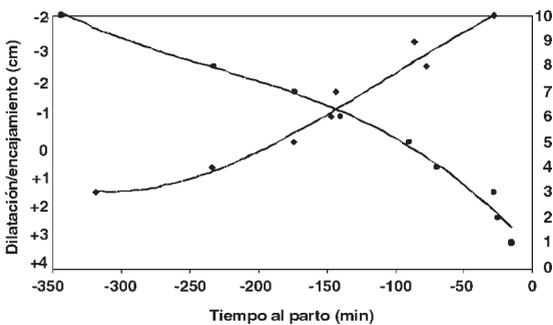


Figura 1. Progresión gráfica de la dilatación (cm) y grado de encajamiento (espinas) en mujeres multíparas en trabajo de parto fase activa.

Los tiempos de la fase activa del trabajo de parto y el expulsivo, en particular, fueron mayores a los descritos por el estudio original de Friedman (8). En esa publicación se describió un tiempo de la fase activa de 2,2 horas, y un tiempo de expulsivo de 23 minutos (8), los cuales subjetivamente impresionan menores a los obtenidos en nuestro grupo de estudio (3,4 horas y 29 minutos, respectivamente). Una explicación para esas diferencias podría estar dada por el uso de la anestesia regional en todas las pacientes de nuestro protocolo. Algunas publicaciones han demostrado que la anestesia regional prolongaría la primera y segunda fase del trabajo de parto (9), y otros han observado que la anestesia regional retarda especialmente la fase activa del trabajo de parto (10).

Por otra parte, al analizar los resultados obtenidos en este grupo de multíparas y compararlos con aquellos obtenidos en nuestro estudio previo en primíparas (7), observamos una mayor velocidad de dilatación (1,5 vs 1,0 cm/h) y, consecuentemente, una menor duración de la fase activa del trabajo de parto y del periodo del expulsivo. Estos

Tabla III
PROGRESIÓN DE DILATACIÓN DURANTE LA FASE ACTIVA DEL TRABAJO DE PARTO EN MULTÍPARAS

Dilatación (cm)	cm/h
3 a 4	0,7
4 a 5	1,4
5 a 6	1,4
6 a 7	1,5
7 a 8	1,8
8 a 9	1,9
9 a 10	1,7

resultados concuerdan con lo observado por otros grupos de investigadores y especialmente por los trabajos de Friedman (2,8).

En el grupo de multíparas hubo una mayor frecuencia de presentaciones posteriores que la descrita en la literatura internacional (11), las cuales se han asociado a un menor progreso del trabajo de parto, mayores tasas de cesáreas y partos instrumentales (12). Una explicación para dicho hallazgo podría ser nuevamente la asociación del uso de la anestesia regional con distocias de posición, especialmente cuando la presentación cefálica aún no está encajada (13).

CONCLUSIÓN

El manejo médico estandarizado del trabajo de parto no tendría mayores beneficios en acortar los tiempos en multíparas. Creemos que es necesario tener una mejor evaluación de la real utilidad de la aplicación de esta modalidad de manejo del trabajo de parto e implementar estudios randomizados con el objetivo de evaluar su influencia en las elevadas tasas de cesáreas del país (14).

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman EA. The graphic analysis of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:1568-71.
2. Friedman EA. Primigavid Labor. A graphicostatistical analysis. *Am J Obstet. Gynecol* 1955;6:567-89.
3. Studd JWW. Partograms and normograms of cervical dilatation in the management of primigravid labor. *BMJ* 1973;4:451-5.
4. O'Driscoll K. Prevention of prolonged labour. *BMJ* 1969;2:477-80.
5. mpey L, Hobson J, O'Herlihy C. Graphic analysis of actively managed labor: Prospective computation of labor progress in 500 consecutive nulliparous women in spontaneous labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:438-43.
6. Collis RE, Baxandall ML, Srikantharajah ID, *et al.* Combined spinal epidural analgesia with ability to walk throughout labor. *Lancet* 1993;341:767-8.
7. Parra M, Quiroz L, Schepeler M, *et al.* Evaluación gráfica del partograma en primigestas con manejo médico del trabajo de parto. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(1):8-11.
8. Friedman EA. Labor in multiparas: A graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol* 1956 Dec;8(6):691-703.
9. Alexander JM, Lucas MJ, Ramin SM, *et al.* The course of labor with and without epidural analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:516-20.
10. Rogers R, Gilson G, Kammerer-Doak D. Epidural analgesia and active management of labor: effects on length of labor and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 1999;93(6):995-8.
11. Fitzpatrick M, McQuillan K, O'Herlihy C. Influence of persistent occiput posterior position on delivery outcome. *Obstet Gynecol* 2001;98(6):1027-31.
12. Ponkey SE, Cohen AP, Heffner LJ, Lieberman E. Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2003;101(5 Pt 1): 915-20.
13. Le Ray C, Carayol M, Jaquemin S, *et al.* Is epidural analgesia a risk factor for occiput posterior or transverse positions during labour? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123(1):22-6.
14. Murray SF. Relation between private health insurance and high rates of caesarean section in Chile: qualitative and quantitative study. *BMJ* 2000; 321(7275):1501-5.

Trabajos Originales

CINCO AÑOS DE EXPERIENCIA CON MALLA SUBURETRAL RETROPUBIANA LIBRE DE TENSIÓN EN EL MANEJO DE LA INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO EN EL HOSPITAL REGIONAL DE VALDIVIA

Humberto Hott A.^{1,2}, Roberto Iglesias R.^{1,2}, Emil Schneider B.¹, Claudia Nannig P.^{1,2}, Carola Villanueva M.^a, Gonzalo Valdevenito A.^b

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional Valdivia. ²Instituto de Obstetricia y Ginecología, Universidad Austral de Chile.

^a Matrona. ^b Interno, Escuela de Medicina, Universidad Austral de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: La incontinencia de orina de esfuerzo (IOE) es una patología ginecológica de consulta frecuente, por lo que es importante el enfrentamiento de esta para obtener resultados efectivos a corto y largo plazo. *Objetivo:* Presentar la experiencia de 5 años en la corrección de la IOE con la técnica quirúrgica de malla de prolene suburetral libre de tensión retropubiana en el servicio de Ginecología del Hospital Regional de Valdivia. *Método:* Se incluyen pacientes con IOE moderada y severa, primaria o recidivada, estudiadas con hidrodinamia. Se insertó malla suburetral, con revisión posterior de la vejiga por cistoscopia para descartar lesión vesical. La sonda Foley se mantuvo por 24 horas. *Resultados:* Se intervinieron 58 pacientes con edad promedio de 51 años (rango: 36-76 años), en 48 pacientes se asoció otra cirugía (histerectomía y plastia anterior y/o posterior). No hubo complicaciones en el intraoperatorio. Logramos un seguimiento en 55 pacientes (94,8%) y 3 (5,2%) se perdieron de control. Cincuenta pacientes se encuentran sin IOE (90,9%), con una media de seguimiento de 24 meses (rango: 4-50 meses). Cuarenta y dos pacientes se encuentran actualmente asintomáticas (85,5%) y 8 (14,5%) presentan vejiga hiperactiva en el seguimiento. *Conclusión:* La técnica de malla suburetral libre de tensión retropubiana es una alternativa eficaz a corto y a largo plazo en el enfrentamiento quirúrgico de la IOE, permitiendo realizar otra cirugía vaginal simultáneamente.

PALABRAS CLAVES: *Incontinencia urinaria de esfuerzo, malla suburetral*

SUMMARY

Background: The stress urinary incontinence is a frequent gynecologic problem, therefore the importance of the management to get asymptomatic patients at short and long-term follow up. *Objective:* The purpose of our study is to show our five years experience with retropubic tension-free vaginal tape. *Study design:* Fifty eight patients with moderate to severe urinary incontinence were surgically treated at Valdivia Regional Hospital. A careful anamnesis, physical examination and hydrodynamic study were performed before surgery in all patients. A retropubic suburethral tension free vaginal tape was adjusted. The Foley catheter was used for 24 hours after surgery, and postoperative cystoscopy was performed to discard bladder perforations. The patients median age was 51 years (36-76 years). In 48 patients a second

surgery was performed (vaginal hysterectomy and anterior or posterior vaginal plasty). *Results:* Fifty five (94.8%) patients had a mean follow up of 24 months (range: 4-50 months) and three (5.2%) were lost of follow up. Fifty patients (90.9%) turn-up continent. Forty two patients (85.5%) are actually asymptomatic and eight (14.5%) remain with overactive bladder. *Conclusion:* The retropubic tension-free vaginal tape is an effective technique in the treatment of urinary stress incontinence, allowing also to perform other vaginal surgery at the same time.

KEY WORDS: ***Stress urinary incontinence, tension-free vaginal tape***

INTRODUCCIÓN

La incontinencia de orina de esfuerzo (IOE) afecta entre un 15 a 30% de las mujeres después de los 30 años, por lo que es una causa frecuente de consulta ginecológica. Esta patología genera un dilema en su manejo, ya que se han probado distintas técnicas quirúrgicas tanto por vía abdominal como vaginal con variados resultados. Las de mejor resultado a corto y largo plazo han sido la colposuspensión de Burch por vía abdominal y la malla vaginal libre de tensión (TVT) por vía vaginal (1-6).

El TVT nace del concepto que el cierre uretral durante el esfuerzo es consecuencia de la compresión de la uretra contra una especie de hamaca formada por los ligamentos pubo-uretrales, pared vaginal suburetral y músculos pubocoxígeos, y la incontinencia sería consecuencia del deterioro del colágeno y de la elastina de estos elementos (7). Siguiendo esta teoría Petros y Ulmsten (8) desarrollaron una técnica quirúrgica que consiste en utilizar una cinta de polipropileno rodeando la uretra en su tercio medio y llevarla sin tensión por el retropubis hasta la piel, esto produciría un refuerzo permanente de la hamaca sub-uretral y una corrección duradera de la incontinencia.

Tomando en cuenta que la gran mayoría de las pacientes con incontinencia urinaria tienen además otro defecto del piso pélvico, como cisto, recto, o histerocele, la vía de abordaje es preferentemente vaginal con corrección simultánea de los defectos asociados, por lo que esta técnica ha ido desplazando a otras de acceso abdominal (9).

El objetivo de esta comunicación es presentar la experiencia de 5 años en la corrección de la IOE, con la técnica quirúrgica de malla de prolene suburetral libre de tensión retropubiana en el servicio de Ginecología del Hospital Regional de Valdivia.

PACIENTES Y MÉTODO

Este trabajo fue realizado en el Hospital Regional de Valdivia, entre Julio de 2002 y Marzo de 2006. Se incluyeron pacientes con incontinencia

urinaria de esfuerzo moderada-severa, primaria o recidivada, que no tuvieran contraindicación quirúrgica. Se realizó anamnesis minuciosa de la sintomatología urinaria, examen físico y estudio de hidrodinamia que consistió en Q-tip test, maniobras de Valsalva en decúbito y de pie (con y sin reducción en caso de prolapso), todas con un llene vesical de 300 ml, además se midió la primera sensación miccional, capacidad máxima vesical, flujo miccional y residuo postmiccional. En todas se realizó examen de orina y urocultivo previo, para descartar infección.

Técnica quirúrgica: Con la paciente en posición de litotomía, con anestesia espinal, se realizó una incisión sagital de aproximadamente 2 cm en la pared vaginal anterior a 1 cm del meato uretral. Con la vejiga vacía se disecó digitalmente en dirección ascendente y levemente lateral, identificando la fascia endopélvica, la que se perforó para acceder al retropubis y a la cara posterior de la aponeurosis del recto, procedimiento que se repite contralateralmente. Se realizaron 2 incisiones suprapúbicas de 1 cm de longitud a 1,5 cm de la línea media y se disecó en forma descendente digitalmente hasta la cara anterior de la aponeurosis del recto hasta lograr que sólo se interpusiera la aponeurosis entre los dedos. Se procedió a introducir la aguja de Reberdine por la incisión suprapúbica, perforando la aponeurosis, y dirigida digitalmente hasta la vagina. Se montó el extremo de la malla de prolene de 30 cm de largo por 11 mm de ancho, recubierta de plástico para evitar daño por roce, traccionando hasta su exteriorización, procedimiento que se repite contralateralmente; luego se ajustó a nivel del tercio medio de la uretra cuidando que no quedara tensa, para lo que se ubicó una tijera cerrada entre ella y la uretra. No se ancló la malla a la vagina, quedando sólo fija por la aponeurosis de los rectos. En todas las pacientes se realizó cistoscopia posterior a la inserción para descartar lesión vesical. La sonda Foley se mantuvo por 24 horas. Se utilizó profilaxis antibiótica con metronidazol 1 gramo rectal la noche previa a la intervención, más cefazolina 1 gramo endovenoso previo a la intervención.

RESULTADOS

Se incluyeron 58 pacientes con IOE grado II o mayor y sin contraindicación quirúrgica. Con edad promedio de 51 años (rango: 36 a 76 años); paridad promedio de 3,6 hijos (rango: 0 a 9); la condición endocrina de las pacientes correspondía a 33 premenopáusicas y 25 posmenopáusicas; el 43% de las pacientes provenían de zona rural. El número de pacientes operadas por año se expresan en la Tabla I, y se compara la evolución del número de pacientes según tipo de cirugía, apreciándose un importante desplazamiento de TVT (19 pacientes) a TOT (134 pacientes) desde Enero de 2004 a Marzo de 2006.

En la gran mayoría de las pacientes se realizó otra cirugía en concomitancia a la malla suburetral libre de tensión retropubiana (Tabla II). No hubo complicaciones en el acto quirúrgico.

En 50 pacientes no se registraron complicaciones, 4 pacientes cursaron con infección urinaria (ITU) postoperatoria, de estas, 3 tuvieron residuos altos y una cursó con retención urinaria. Una paciente presentó infección de la colpografía. Todas las pacientes tuvieron buena respuesta al tratamiento antibiótico. Dos pacientes cursaron con retención urinaria (una paciente con ITU), recuperando la micción normal al cuarto y octavo día respectivamente.

Se logró seguir a 55 pacientes (94,5%), con una media de seguimiento de 24 meses (rango: 4 a 50 meses), 3 pacientes se perdieron de control. De las 55 pacientes en seguimiento, 50 (90,9%) se mantienen hasta hoy sin incontinencia de esfuerzo y 8 desarrollaron vejiga hiperactiva de novo (de diagnóstico clínico), lo que equivale a 14,5% de las pacientes.

DISCUSIÓN

La técnica de corrección de la IOE con malla suburetral libre de tensión retropubiana fue descri-

Tabla I
COMPARACIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES OPERADAS POR AÑO, SEGÚN TÉCNICA QUIRÚRGICA (TVT/TOT)

Año	TVT	TOT
Julio-Diciembre 2002	10	0
Enero-Diciembre 2003	29	0
Enero-Diciembre 2004	12	51
Enero-Diciembre 2005	6	76
Enero-Marzo 2006	1	7

TVT: malla suburetral retropubiana libre de tensión.

TOT: malla suburetral transobturador.

ta hace 12 años y ha demostrado ser un método eficaz y seguro en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo (IOE), logrando buen resultado tanto a corto como a largo plazo, en incontinencia primaria o recidivada, con tasas de curación de 85 a 90%, lo que ha sido publicado en una gran cantidad de estudios nacionales e internacionales (1-4,6,8,9). Hemos logrado replicar a nivel local la técnica descrita con un porcentaje de curación de 90,9% de las pacientes tratadas.

Las grandes complicaciones de la técnica se describen en la inserción de la aguja, como la perforación vesical y hematoma del espacio de Retzius (10), lo que no ocurrió en nuestras pacientes, esto pudiera deberse a que nosotros introducimos la aguja de Reberdine desde la pared abdominal hacia la vagina con lo cual se controla perfectamente en forma digital la aponeurosis del recto anterior que se va a perforar.

En las complicaciones postoperatorias lo que destacó fue la alta incidencia de infección urinaria, que alcanzó a 6,9% de las pacientes, siendo lo publicado cercano al 1%. Esto pudiera deberse a que el urocultivo preoperatorio de estas pacientes era realizado aproximadamente 3 meses antes de la cirugía. Dos de las 4 pacientes eran diabéticas

Tabla II

CIRUGÍAS ANEXAS A MALLA SUBURETRAL RETROPUBIANA LIBRE DE TENSIÓN

Tipo de cirugías	n
Malla suburetral + histerectomía vaginal + colpografía anterior y posterior	17
Malla suburetral + histerectomía vaginal	13
Malla suburetral + histerectomía vaginal + colpografía anterior	8
Malla suburetral + colpografía anterior	5
Malla suburetral + colpografía anterior y posterior	2
Malla suburetral + colpografía posterior	1
Malla suburetral + esterilización tubaria por colpotomía posterior	1
Malla suburetral + traquelectomía	1

además de incontinentes y esto lleva a que estas pacientes pudieran haberse operado con bacteriuria asintomática y haber cursado con retención urinaria o residuos altos en el postoperatorio lo que hizo que se realizara el diagnóstico de ITU. Esta situación fue corregida a nivel del Servicio. La incontinencia por vejiga hiperactiva se espera como complicación a largo plazo entre un 7 y 15 %, por lo que nuestro porcentaje estaría dentro de lo esperado (11).

Pese al éxito obtenido con esta técnica quirúrgica en nuestro servicio, esta ha sido desplazada en los últimos años por la técnica de malla suburetral transobturador (TOT) (12,13), la que logra resultados de curación similares, y tiene la ventaja que no requiere de cistoscopia posterior, por el escaso riesgo de perforación vesical. Sin embargo existen pacientes en quienes no es posible realizar un TOT por dificultades anatómicas (ej. obesidad mórbida) por lo que pensamos que los equipos que se dedican a corregir esta patología deben manejar ambas técnicas quirúrgicas.

CONCLUSIÓN

La técnica de corrección de IOE con malla suburetral libre de tensión es efectiva tanto a corto como largo plazo, tiene una baja tasa de complicaciones, y permite en forma simultánea corregir otros trastornos del piso pelviano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roa J, Roa E, Martínez J, *et al.* Cinta vaginal libre de tensión (CVT) modificado, asociado a cirugía vaginal en el tratamiento de la incontinencia de orina de esfuerzo. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2001; 66(4):281-9.
2. Margolis M. Incontinence: mechanisms, surgical

- treatments, and surgical pitfalls. *Contemporary Obstet Gynecol* 1999;996-1026.
3. Ulmsten U, Jonson P, Rezapour M. A three-year follow up of tension free vaginal tape for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:345-50.
4. Nilsson CG, Kuuva N. The tension-free vaginal tape procedure is successful in the majority of women with indications for surgical treatment of urinary stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108: 414-9.
5. Ramos C, Mardones P, Ebel L, *et al.* Uretrocervicopexia de Burch en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1996;61(4):256-9.
6. Parada R, Bravo E, Franck C, *et al.* Histerectomía vaginal y corrección de incontinencia urinaria con TVT. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67(2):94-9.
7. De Lancey J. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:311-9.
8. Petros P, Ulmsten U. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990;153:7-31.
9. Olsen A, Smith V, Bergstrom J, *et al.* Epidemiology of surgical managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89(4): 501-6.
10. Kuuva N, Nilsson CG. A Nationwide analysis of complications associated with the tension-free vaginal tape (TVT) procedure. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2002;81:72-7.
11. Cardozo LD, Stanton SL, Williams JE. Detrusor instability following surgery for genuine stress incontinence. *Br J Urol* 1990;66:486-90.
12. Roa J, Roa E, Romero G. Experiencia con sling suburetral libre de tensión transobturador (TOT) en el tratamiento de la incontinencia urinaria femenina. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2004;69(4):294-300.
13. Solá V, Pardo J, Ricci P, *et al.* Cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento de la incontinencia urinaria femenina de esfuerzo: TVT-O. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2006;71(1):3-9.

Trabajos Originales

ESPECTRO CLÍNICO DE LA PREECLAMPSIA: ESTUDIO COMPARATIVO DE SUS DIVERSOS GRADOS DE SEVERIDAD

Mauro Parra C.¹, Alfredo San Martín O.², Enrique Valdés R.¹, Jorge Hasbún H.¹, Lorena Quiroz V.¹, Manuel Schepeler S.¹, Sebastián Pérez B.^a, Carlos Rau M.^a, Juan Pablo Miranda O.^a

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

²Becado de Gineco-Obstetricia, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

^aAlumnos, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

Objetivo: Comparar los resultados maternos y perinatales en embarazadas que cursaron con preeclampsia (PE) en sus diversas presentaciones en el período 2001 -2005. **Material y Método:** Estudio retrospectivo de 7.205 partos asistidos en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. 204 mujeres presentaron PE/eclampsia, dividiéndose en 3 grupos: PE modera, severa y síndrome de HELLP. Se analizaron las variables clínicas y de laboratorio de la embarazada y del recién nacido. Se compararon estos resultados en los 3 grupos de estudio. Para variables continuas de distribución normal se empleó el análisis de varianza (ANOVA). Para variables categóricas se empleó la tabla de contingencia de Chi2 o la prueba exacta de Fisher. **Resultados:** 80 mujeres presentaron PE moderada (39,2%), 114 PE severa (55,8%) y 10 HELLP (4,9%). Se observaron diferencias significativas en la vía de parto, edad gestacional, peso del recién nacido, percentil, morbi-mortalidad neonatal, complicaciones maternas médico-quirúrgicas en los grupos de PE severa y HELLP comparados con las PE moderadas. La PE severa tuvo una mayor proteinuria que los otros dos grupos. Así mismo, se observaron también diferencias significativas en el grupo de síndrome de HELLP en los niveles de enzimas hepáticas, LDH y recuento plaquetario en comparación con el grupo de las PE moderadas y severas. **Conclusión:** La PE es una entidad clínica que puede presentarse en diversos grados de severidad, por lo que su correcta clasificación de acuerdo a criterios clínicos y de laboratorio, es clave para el tratamiento y pronóstico de las pacientes.

PALABRAS CLAVES: *Preeclampsia, síndrome de HELLP, morbi-mortalidad maternal y neonatal*

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to compare maternal and perinatal outcome in pregnant women with the different spectrum of severity of pre-eclampsia (PE). **Methods:** A retrospective study in 7205 pregnancies delivered at the University of Chile Hospital. 204 pregnant women were diagnosed preeclampsia, which were divided in three groups: moderate PE, severe PE, and HELLP syndrome, according to standard definitions. The maternal and perinatal outcomes were analyzed between groups and statistically differences were considered when $p < 0.05$. Analyses of variance (ANOVA) and Chi2 or Fisher's exact tests were used for continuous or categorical variables, respectively. **Results:** 80 women were moderate PE (39.2%), 114 severe PE (55.8%), and 10 HELLP (4.9%). Rate of cesarean section, birthweight, gestational age, fetal percentile, neonatal mortality and morbidity and medical and surgical maternal morbidity were

significantly different between severe conditions and moderate one. 24-hours proteinuria was significantly higher in severe PE compared to other groups. Furthermore, levels of liver enzymes and lactate dehydrogenase were higher and platelet count lower in HELLP syndrome compared to moderate and severe cases. *Conclusion:* This study confirms that there are different clinical and biochemical manifestations according to the grade of severity of the preeclampsia, being worst in those with severe conditions and HELLP syndrome compared to moderate cases. Therefore, a correct classification, according to strict clinical criteria and laboratory parameters, would be essential for appropriate treatment and prognosis.

KEY WORDS: *Preeclampsia, HELLP syndrome, maternal and neonatal outcome*

INTRODUCCIÓN

Los síndromes hipertensivos del embarazo (SHE) afectan entre un 7-10% de las gestaciones (1). La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica, de causa desconocida, que afecta aproximadamente al 3-5% de las mujeres embarazadas (2,3) y es la principal causa de muerte materna y una de las principales causas de morbi-mortalidad perinatal en Chile (4). La PE es un síndrome clínico cuyo diagnóstico operacional está basado en la presencia de hipertensión y proteinuria. Aunque su origen es desconocido, existe consenso en que existiría una exacerbación de la respuesta inflamatoria sistémica fisiológicamente observada en la mujer embarazada, la cual se caracteriza por una activación y/o disfunción endotelial que sería consecuencia de diversos procesos fisiológicos y/o patológicos relacionados con la placenta (5). Entre esta última, Roberts y Lain señalaron que la disfunción endotelial, característica de la PE, es originada por un factor sintetizado en respuesta a una alteración en la placentación fisiológica en la primera mitad del embarazo (6). Este factor podría estar asociado a sustancias derivadas del estrés oxidativo producido por la hipoperfusión del espacio intervelloso (7,8).

La PE se puede clasificar en condiciones moderadas o severas, de acuerdo especialmente a parámetros como las cifras tensionales y niveles de proteinuria, entre otros factores clínicos y de laboratorio (9). Entre las condiciones severas de la PE destaca la eclampsia y el síndrome de HELLP.

El síndrome de HELLP, término acuñado por Weinstein y cols en 1982 (10) para describir un cuadro clínico que cursa con hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count), afecta al 0,1-0,6% de los embarazos, lo que corresponde al 4-20% de las pacientes con PE (11,12). Por lo general está precedido de hipertensión y proteinuria, aunque ésta última puede estar au-

sente en el 15-20% de los casos (13). El hallazgo más constante es la trombocitopenia, lo que obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con trombocitopenia gestacional, púrpura trombocitopénica idiopático, púrpura trombocitopénica trombótico, síndrome hemolítico urémico, hígado graso agudo del embarazo. El síndrome de HELLP está asociado con un incremento significativo de la morbi-mortalidad materna, tales como edema pulmonar (8%), insuficiencia renal aguda (3%), coagulación intravascular diseminada (15%) y desprendimiento placentario (9%). La incidencia de las condiciones anteriores, aumenta cuando no se realiza un diagnóstico oportuno (14). En cuanto a las complicaciones fetales, estas se relacionan con el incremento de incidencia de parto prematuro y sus consecuencias como muerte neonatal, distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, hemorragia intracerebral y enterocolitis necrotizante (15).

El objetivo de este estudio fue comparar los resultados maternos y perinatales en embarazadas que cursaron con PE, en sus diversas presentaciones clínicas, en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre los años 2001 al 2005.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión retrospectiva de las fichas clínicas de todas las mujeres clasificadas como síndromes hipertensivos del embarazo en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre el 1 de Enero 2001 y el 28 de Febrero 2005. Los partos totales durante en este periodo fueron 7205, excluyéndose 3,4% de ellos debido a presentar malformaciones mayores (n= 246). En las 6959 pacientes incorporadas hubo 108 gemelares (1,6%).

Se diagnosticaron 518 síndromes hipertensivos del embarazo (7,4%). Para el análisis de este estudio se excluyeron aquellas pacientes con síndrome hipertensivo no proteinúrico y las hipertensiones crónicas sin PE sobreagregada. Final-

mente, las mujeres embarazadas con PE fueron agrupadas en aquellas con PE moderada (n=80), severas (n=114) y aquellas con diagnóstico de HELLP completo (n=10). Las mujeres con eclampsia fueron incluidas en el grupo con PE severa, como también las mujeres con PE sobreagregada a una hipertensión crónica se subclasificaron en moderadas o severas.

Se definió como PE moderada la presencia de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y < 160 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg y < 110 mmHg en al menos dos ocasiones separadas por 4-6 horas, después de la semana 20 de gestación, en mujeres sin antecedentes previos de hipertensión, asociado a la presencia de proteinuria con un valor ≥ 300 mg/24h (8,9). Mientras que la PE severa se definió como la presencia de PAS ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg, proteinuria ≥ 5 g/24h, creatinemia $\geq 1,2$ mg/dL, trombocitopenia < 100.000 plaquetas/mL, aumento de enzimas hepáticas (GOT y GPT), presencia de anemia hemolítica microangiopática (aumento LDH), síntomas clínicos severos (fotopsia, cefalea, epigastralgia o dolor hipocondrio derecho, edema o hemorragia retinal), edema agudo de pulmón, oliguria, o restricción del crecimiento fetal u oligohidraomnios, criterios definidos por ACOG. Las pacientes con eclampsia fueron definidas como una convulsión tónico-clónica asociada a proteinuria e hipertensión en el embarazo (16). El síndrome de HELLP se definió como la triada de trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/mL), evidencia de disfunción hepática (GOT ≥ 70 UI/L y GPT ≥ 70 UI/L), y evidencias de hemólisis (LDH > 600 UI/L) (17). Finalmente, la hipertensión crónica se definió como la presencia de hipertensión pre-gestacional o la elevación de la presión arterial sobre 140 y/o 90 en los tres primeros meses del embarazo (18).

Se consideraron complicaciones neonatales el sufrimiento fetal agudo, síndrome de membrana hialina, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar.

Las complicaciones maternas quirúrgicas fueron la hemorragia, la ligadura de las arterias hipogástricas, el hematoma subcapsular hepático, el hematoma subaponeurótico, el hemoperitoneo y la lesión vesical. Mientras que las complicaciones médicas de la madre fueron la encefalopatía hipertensiva, la insuficiencia renal aguda, el desprendimiento de retina, la politransfusión, el síndrome nefrótico, la intoxicación por magnesio y la hipertensión arterial de difícil manejo.

Para el análisis estadístico, las variables continuas fueron evaluadas con la prueba de Kolmo-

gorov-Smirnov para determinar su distribución Gaussiana. Para las variables continuas con distribución normal se empleó el análisis de varianza (ANOVA); con la prueba de Bonferroni se evaluó la diferencia entre las variables. Cuando no hubo una distribución normal, se empleó un ANOVA en rangos y la prueba secundaria fue la prueba de Dunn. Para las variables categóricas se empleó la tabla de contingencia de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, cuando correspondiese. Para el análisis estadístico se consideraron los tres grupos de estudio, asumiéndose una diferencia estadística con un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Ochenta pacientes cumplieron con criterios de PE moderada (39,2%), 114 de severa (55,8%) y solamente 10 de HELLP completo (4,9%). Es importante señalar que 5 mujeres presentaron eclampsia (2,4%), de las cuales 4 fueron incorporadas en el grupo de análisis de PE severa y 1 en el grupo de HELLP completo. Además, 17 de las 27 mujeres con hipertensión crónica con PE sobreagregada fueron consideradas en el grupo de PE severa, las restantes en el de PE moderada. De los 108 embarazos gemelares, 13 presentaron algún tipo de PE (12,0%) y de ellas solo 38,4% fueron consideradas severas. No hubo cuadros de HELLP o eclampsias.

No hubo diferencias significativas en la edad materna, índice de masa corporal (IMC), paridad y hábito tabáquico entre los tres grupos del estudio (Tabla I). Sin embargo, se observó una marcada diferencia en la vía del parto, edad gestacional al parto, peso del recién nacido y su percentil en los grupos de PE severas y HELLP comparada con las PE moderadas (Tabla I y II).

Hubo también un progresivo aumento de la morbi-mortalidad perinatal de acuerdo a los grupos de estudio. Las PE moderadas no presentaron pérdida reproductiva, ni morbilidad neonatal (Tabla II). Sin embargo, aproximadamente un 40% de los HELLP y 10% de las PE severas resultaron en un mortinato o mortineonato, como también un 40 y 20% de las mujeres con PE severa y HELLP, respectivamente, presentaron alguna patología neonatal relacionada con la prematuridad o sufrimiento fetal. Por otro lado, el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos menor de 7 fue significativamente mayor en los grupos con PE severa y HELLP, comparado con PE moderada, sin embargo no se observaron diferencias significativas entre PE severa y HELLP (Tabla II).

Tabla I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS MADRES DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE PREECLAMPSIA SEGÚN GRADO DE SEVERIDAD

<i>Características clínicas</i>	<i>PE moderada (n=80)</i>	<i>PE severa (n=114)</i>	<i>HELLP (n=10)</i>
Edad materna (años)	30,9±6,6	30,5±6,8	28,8±5,7
IMC (kg/m ²)	32,6±7,5	31,9±7,3	26,6±0,2
Tabaquismo (%)	6 (7,5)	17 (14,9)	0 (0)
Primiparidad (%)	35 (43,8)	55 (48,2)	6 (60)
Cesárea (%)	48 (66,7)	99 (90)*	10 (100)*
Días de hospitalización (rango)	5,5 (4,0-7,0)	6,0 (4,0-9,0)	5,0 (1,0-7,3)
Complicaciones medico-quirúrgicas (%)	0 (0)	18 (15,8)*	9 (90)*

PE: Preeclampsia. IMC: Índice masa corporal. *p<0,05 comparado con PE moderada.

Tabla II

HALLAZGOS NEONATALES EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE MUJERES CON PREECLAMPSIA SEGÚN GRADO DE SEVERIDAD

<i>Características clínicas</i>	<i>PE moderada (n=80)</i>	<i>PE severa (n=114)</i>	<i>HELLP (n=10)</i>
Edad gestacional (rango)	37,4 (35,6-38,2)	33,0*(30,1-35,0)	27,7*(26,0-33,0)
Parto prematuro <35 sem (%)	14 (17,5)	83 (72,8)*	8 (80,0)*
Peso RN (g)	2986,3 ± 678,9	1771,0 ± 839,1*	1170,5 ± 879,2*
Percentil (%)	46,7 (25,0-67,5)	12,8*(4,5-36,4)	12,7*(0,2-19,6)
RCF (%)	0 (0)	48 (42,1)*	4 (40,0)*
Apgar <7 al minuto (%)	4 (5,0)	18 (15,8)*	4 (40,0)*
Apgar <7 a los 5 minutos (%)	0 (0,0)	7 (6,1)	2 (20,0)*
Mortinato/mortineonato (%)	0 (0,0)	10 (8,8)	4 (40,0)*
Complicaciones neonatales (%)	0 (0,0)	5 (4,4)	2 (20,0)*

PE: Preeclampsia. RN: Recién nacido. RCF: Restricción del crecimiento fetal. *p<0,05 comparado con PE moderada.

Las complicaciones médico-quirúrgicas, al igual que las neonatales, tuvieron un aumento secuencial de acuerdo al grupo patológico de mayor severidad. Estas fueron significativamente mayores en los grupos con HELLP (90%) y PE severa (15,8%) comparadas con ausencia de ellas en las PE moderadas.

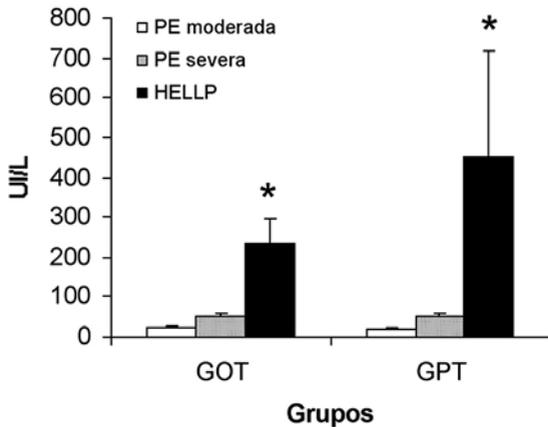
De acuerdo a lo esperado, el grupo con HELLP tuvo un significativo aumento de los marcadores de daño hepático y hematológico (Figura 1 y 2), mientras que la PE severa no se diferenció en estos parámetros con los observados en la PE moderada. Por otro lado, la PE severa mostró 6 y 3 veces mayor proteinuria que las mujeres con PE moderada y HELLP, respectivamente (Tabla III).

DISCUSIÓN

Este estudio confirma las diferencias encontradas en la literatura internacional en relación a los

resultados maternos y perinatales en mujeres que cursan con los distintos grados de severidad de la preeclampsia (17,18).

A nivel nacional, al igual que en diversas publicaciones en la literatura internacional, la PE juega un rol fundamental como patología del embarazo, constituyéndose como la principal causa de muerte materna y de morbi-mortalidad perinatal en nuestro país (4,21). La incidencia del SHE en nuestro estudio es similar a la descrita en la literatura internacional (19), como también la incidencia de preeclampsia, eclampsia y HELLP (7,20). Se acepta que la incidencia de SHE fluctúa entre 7 y 15% de los embarazos, siendo la PE alrededor del 3 a 7% y la eclampsia un 1%. Por otro lado, el síndrome HELLP es un cuadro de rara ocurrencia, afectando entre 1 a 20 por 10.000 embarazos (20). Distintas publicaciones muestran que el SHE presenta una continua disminución en la incidencia de sus distintas variantes de acuerdo a la



GOT: Transaminasa oxalacética. GPT: Transaminasa pirúvica.

Figura 1. Concentración de enzimas hepáticas en los distintos grupos de PE según los grados de severidad.

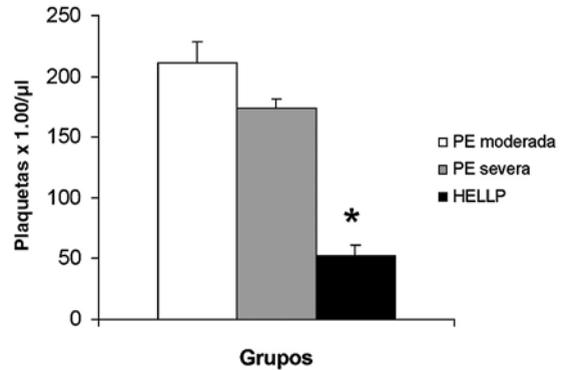


Figura 2. Concentración de plaquetas en los distintos grupos de preeclampsia (PE) según grado de severidad.

severidad, sin embargo, en nuestro estudio observamos que la incidencia de PE severa es mayor que la de PE moderada. Esto podría ser explicado por el hecho de que nuestro Hospital Universitario es un centro que concentra una mayor incidencia de patologías del embarazo, y como ejemplo de lo anterior, nuestras tasas de prematuridad son prácticamente el doble de la observada a nivel nacional (10 vs. 6%).

La incidencia de PE en el embarazo gemelar fue 5 veces superior a la de los embarazos únicos, con solo 40% de ellas consideradas como severas, pero sin HELLP o eclampsia. Este hecho podría ser explicado por la teoría de Redman y cols, que establece que el embarazo fisiológicamente origina una respuesta inflamatoria sistémica

en la madre, la cual se ve exacerbada en la PE. Dicha respuesta inflamatoria sería mayor en embarazos múltiples, debido a su mayor masa placentaria, y por ende, una mayor deportación de sinciotrofoblasto al torrente sanguíneo materno. Lo anterior, aumentaría la activación/disfunción endotelial, como también la activación de monolitos y granulocitos, exacerbando, por lo tanto, la respuesta inflamatoria y conduciendo a la aparición de PE (5). Así mismo, la mayor incidencia de PE en embarazos gemelares es concordante con estudios poblacionales en donde se ha establecido como un factor de riesgo para su desarrollo, en comparación con los embarazos únicos (23,24).

En nuestro estudio observamos una mayor incidencia de partos prematuros menores a 35 se-

Tabla III

HALLAZGOS DE LABORATORIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE PREECLAMPSIA SEGÚN GRADO DE SEVERIDAD

	PE moderada (n=80)	PE severa (n=114)	HELLP (n=10)
Proteinuria (mg/24h)	0,6 (0,4-0,9)	3,3* (0,8-6,7)	1,2 (0,7-2,9)
Hematocrito (%)	36,0 (35,0-37,0)	35,5 (33,0-38,0)	35,0 (31,0-39,0)
Plaquetas (103 /μL)	192,5 (146,0-263,0)	174,0 (120,7-219,3)	39,1**(33,0-77,0)
Bilirrubina (mg/dL)	0,27 (0,23-0,38)	0,32 (0,24-0,50)	0,85**(0,50-1,00)
GOT (UI/L)	22,0 (17,7-28,0)	28,0 (20,0-44,0)	192,5**(94,0-303,0)
GPT (UI/L)	18,0 (13,7-25,3)	24,0 (15,0-55,8)	168,5**(111,0-257,0)
LDH (UI/L)	427,0 (263,5-503,3)	588,5 (327,0-885,5)	1394,0**(1021,0-1803,0)
Creatinina (mg/dL)	0,75 (0,64-0,88)	0,85 (0,70-1,05)	0,99 (0,60-1,54)

PE: Preeclampsia. GOT: Transaminasa oxalacética. GPT: Transaminasa pirúvica. LDH: Lactodeshidrogenasa.

*p<0,05 comparando con PE moderada.

**p<0,05 comparando con PE moderada y severa.

manas y RCF en los grupos de PE severa y HELLP, alrededor de 80% y 40% respectivamente, comparados con los de PE moderada. También, hubo un mayor riesgo de morbi-mortalidad en los grupos de mayor severidad al compararlos con la condición moderada. Sin embargo, los recién nacidos de mujeres con síndrome de HELLP tuvieron 4 veces más riesgo de morbi-mortalidad perinatal que la PE severa.

En cuanto a los resultados perinatales, se observaron diferencias significativas entre las condiciones severas y las moderadas. Sin embargo, también hubo una diferencia significativa entre las mujeres con síndrome de HELLP y las PE severas, siendo 4 a 5 veces mayor el número de complicaciones. Estos resultados son concordantes con otros estudios, en los que se ha establecido una correlación entre la morbi-mortalidad neonatal, severidad del cuadro y parámetros perinatales, tales como la edad gestacional y el momento del parto (17).

A la mayor incidencia de cesáreas en las condiciones severas comparadas con la PE moderada, se adicionó también un mayor número de complicaciones médico-quirúrgicas, especialmente en el 90% de las mujeres que presentaron HELLP. Por otro lado, interesantemente, se observó que la PE severa se caracterizó especialmente por un mayor rango de proteinuria que las otras dos condiciones, y por otro lado, el HELLP se caracterizó por daño hepático y hematológico. El mayor rango de proteinuria observado en la PE severa, en comparación con el síndrome de HELLP, y por otro lado, el mayor daño hepático y hematológico del síndrome de HELLP comparado con la PE severa, podría ser explicado por las diferencias observadas en los niveles de los factores antiangiogénicos. Una publicación reciente (24), observó un creciente aumento en la concentración de una sustancia antiangiogénica, conocida como endoglina soluble (sEgl), en las mujeres que presentaron diversos grados de severidad de la PE, siendo significativamente mayor en el síndrome de HELLP, incluso al compararlo con la PE severa. Además, ellos también observaron un aumento progresivo, y de acuerdo a la severidad, de la concentración plasmática de otro factor antiangiogénico, el receptor soluble del factor de crecimiento vascular (sFlt-1). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas, e incluso sus niveles fueron menores, en el síndrome de HELLP al compararlo con la PE severa. Estos hallazgos son consistentes con el hecho de que la endoglina estaría involucrada en las modificaciones hematológicas y

hepáticas de las condiciones hipertensivas severas, mientras que el sFlt-1 se ha asociado a la disfunción endotelial, y especialmente al daño renal (25)

En conclusión, debido a las importantes diferencias pronósticas en la PE, de acuerdo a su severidad y especialmente frente al diagnóstico de HELLP, es necesario un estricto criterio para diferenciar cada uno de estos grupos, lo que va a repercutir directamente en la conducta y manejo clínico-obstétrico de cada caso en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Egerman RS, Sibai BM. HELLP Syndrome. Clin Obstet Gynecol 1999;42(2):381-9.
2. Villar K, Say L, Gülmezoglu AM, Merialdi M, Lindheimer MD, Betran AP, Piaggio G. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Critchley H, MacLean AB, Poston L, Walker JJ (eds). PRE-ECLAMPSIA. London: RCOG Press: 2003; 189-207.
3. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003;102:181-92.
4. Valdés G, Oyarzún E. Síndromes hipertensivos del embarazo. En: Pérez A, Donoso E (eds). OBSTETRICIA. Santiago, Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo 1999;52-60
5. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999;180:499-506.
6. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. Placenta 2002;23(5): 359-72.
7. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. Nat Clin Pract Nephrol 2005;1(2):98-114.
8. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005;365(9461):785-99.
9. Geller SE, Rosenberg D, Cox SM, Brown ML, Simonson L, Driscoll CA, Kilpatrick SJ. The continuum of maternal morbidity and mortality: factor associated with severity. Am J Obstet Gynecol 2004;191(3):939-44.
10. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142(2):159-67.
11. Fish R. The HELLP syndrome: a case report and review of the literature. J Emerg Med 1993;11(2): 169-74.
12. Abroug F, Boujdaria R, Nouria S, Abroug S, Sousisi M, Najjar MF, et al. Helly syndrome: incidence and maternal-fetal outcome-a prospective study. Intensive Care Med 1992;18(5):274-7.
13. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver

- enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(3):501-9.
14. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):981-91.
 15. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt1):221-5.
 16. Cunningham F, Fernandez C, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4):1291-98.
 17. Hadad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia: Onset at \leq 28.0 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183 (6):1475-9
 18. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100(2):369-77.
 19. Mackay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:533-8.
 20. Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, *et al.* The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005;64;273-278.
 21. Donoso E. Reducción de la mortalidad materna en Chile de 1990 a 2000. *Rev Panam Salud Pública* 2004;15(5):326-30.
 22. Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 2004;111(11):1294-6.
 23. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, *et al.* Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):938-42.
 24. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, *et al.* Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12(6):642-9.
 25. Maynard SE, Min JY, Merchan J, *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
-

Trabajos Originales

EXPRESIÓN DE AZÚCARES ENDOMETRIALES Y DEL OVIDUCTO DURANTE EL CICLO REPRODUCTIVO DE LA CONEJA

Jairo García G.¹, Ximena Arcila L.¹, John Fidel Cano F.¹, Verónica Isaza A.¹, Ana Cristina Tovar A.¹, Aristides Valencia R.¹, Fernando Moreno M.¹

¹Instituto de Ciencias de la Salud (CES). Medellín, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: Numerosos factores han sido implicados en el proceso de implantación, entre ellos se destaca la presencia de glicoproteínas de superficie. Se ha demostrado en ratones, entre otros, que los tipos y cantidades de azúcares de superficie varían según el período del ciclo reproductivo en el que se encuentran, lo que podría sugerir un importante papel de estas variaciones en la mayor receptividad del útero al blastocisto. *Objetivos:* Describimos los carbohidratos de superficie del aparato reproductor de la coneja, correlacionándolos con los cambios en sus genitales externos, y con los distintos períodos de su ciclo reproductivo. *Métodos:* Se usaron 15 conejas, ovuladoras coitales, en las que se identifica el período del ciclo según cambios en sus genitales externos; 5 tenían vulva blanca (poca receptividad al macho y bajo índice de embarazos), 5 tenían vulva rosa, y 5 roja (máxima receptividad al macho y alto índice de embarazos). Se estudiaron variaciones en los azúcares de superficie en el oviducto, útero distal, útero medio y cuello uterino, representados por el grado de tinción de 5 lectinas: eritrina cristagalli (ECL), dolichos biforus agglutinin (DBA), ulex europaeus agglutinin-1 (UEA-1), pisum sativum agglutinin (PSA) y artocarpus integrifolia (Jacalin). *Resultados:* Hubo predominio del disacárido N-acetilgalactosamina α 1-3N-acetilgalactosamina (DBA) en todos los períodos y lugares del aparato reproductor, exceptuando el período de vulva roja en útero medio, donde prevalece la beta galactosa (Jacalina). Los residuos de manosa/ α glucosa (PSA), presentan alta reacción en los períodos de vulva rosa y roja en el oviducto y útero distal. La galactosa β 1-4 N-acetil glucosamina (ECL) y la L-fucosa (UEA-1) tienen bajo nivel de expresión en todos los sitios y períodos. *Conclusión:* La ausencia del disacárido N-acetilgalactosamina α 1-3N-acetilgalactosamina en el período de vulva roja y en el útero medio y la prevalencia de la beta galactosa en el mismo período y lugar es consistente con los datos encontrados por otros autores, lo cual ayuda a confirmar la importancia de estos residuos para regular el proceso de implantación.

PALABRAS CLAVES: *Implantación, lectinas, glicoproteínas endometriales, glicoproteínas del oviducto*

SUMMARY

Background: Several factors have been implied in the process of implantation, among them the presence of glycoproteins of the surface is the most outstanding. It has been showed in mice; among others; that the kind and quantity of sugars of surface varies according to the cycling reproductive period in which they are found, which it may suggest an important role of these variations in a major receptivity of the uterus to the blastocyst. *Objectives:* It describes the surface carbohydrates of the female rabbit reproductive system

making an analogy with the changes in the outer genitals, and with the different cycles of the reproductive period. *Method:* In this study 15 the female rabbits were used which ovulated during coitus, and in which it could identify the cycling period found according the changes of the outer genitals, five had white vulva (low male receptivity and low index of pregnancy), five had them pink, and the other five had them red (high male receptivity and high index of pregnancy), it was studied variations of surface sugars in the oviduct, distal uterus, middle uterus and cervix of the rabbits represented by the degree of tincion of 5 different lectinas: eritrina cristagalli (ECL), dolichos biforus agglutinin (DBA), ulex europaeus agglutinin (UEA-1), pisum statibum agglutinin (PSA), and artocarpus intergifolia (Jacalin). *Results:* It was found superiority of disaccharide N-acetylgalactosamine α 1-3 N-acetylgalactosamine (DBA) in all periods and places of the reproductive system with the exception of the red vulva period in the middle uterus, where the β -galactose prevails (Jacalin). The residues of manose/ α glucose (PSA), present in high reaction in the pink and red vulva periods the oviduct and distal uterus. The galactose β 1-4 N-acetyl glucosamine (ECL) and the L-Fucose (UEA-1) have a low level of expression in all places and periods. *Conclusion:* The absence of disaccharide N-acetylgalactosamine α 1-3 N-acetylgalactosamine in the red vulva and the middle uterus period and the prevailing of the β -galactose in the same period and place it is consistent with the information found by other authors, this may help to confirm the importance of these residues to regulate the process of implantation.

KEY WORDS: *Implantation, lectins, endometrial glycoproteins, oviduct glycoproteins*

INTRODUCCIÓN

Para una adecuada implantación es necesario que haya receptividad del útero al blastocisto, y que el trofoblasto se interrelacione con el endometrio. Esta parte del proceso es crítica para que el embarazo pueda llevarse a término y es considerada como una secuencia de interacciones físicas y bioquímicas entre el útero y el embrión. Esta correspondencia entre trofoblasto y endometrio es iniciada gracias a la interdigitación de microvilli y a la aposición de membranas celulares entre el trofocotodermo del blastocisto y el epitelio uterino (1).

Se han postulado numerosas hipótesis acerca de los diversos factores que pueden servir como señales que inician o perpetúan el contacto e incorporación del embrión al útero, el cual debe poseer a su vez un ambiente apropiado para la supervivencia de este individuo. Estas señales consisten en el aumento de los niveles de estrógenos, los cuales influyen en la modulación de agentes pro-inflamatorios en el endometrio adyacente, tales como el aumento del factor del complemento C3 en la fase proliferativa (2); también, en la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular (CAM) en el epitelio glandular por parte de la progesterona y en el epitelio luminal por parte de los estrógenos (3,4). Así mismo, se ha encontrado que la progesterona está implicada en la modulación directa de glicoproteínas, como la mucina Muc1, distribuida en las células epiteliales (5). Además de los estrógenos y la progesterona también se han implicado como factores modu-

ladores las prostaglandinas (1), el factor temprano del embarazo (6), algunas integrinas (1,7), y carbohidratos de superficie como parte del glicocalix, específicamente glicoproteínas de superficie celular implicadas en reconocimiento, adhesión, fusión y diferenciación celular (8).

Las manifestaciones físicas del ciclo en la coneja son discretas y variables, excepto en la coloración de la vulva (de rojo a blanco con rosa intermedio), que define el comportamiento ante el macho con cierta precisión. Si está roja, la receptividad para el macho se acerca al 100% (período de celo), mientras que cuando es blanca sólo alcanza un 20,6% (9). Si la hembra acepta el macho, se asume que está en fase estral (período de celo), momento apto para la gestación. Así mismo, se ha demostrado que las conejas que se aparean cuando la vulva está roja ovulan en un porcentaje del 84,6%, y quedan gestantes 95,6% de estas. Comparando estos datos con los que se dan con la vulva blanca, donde menos del 5% ovulan, y un porcentaje aún menor quedan gestantes (9).

Se puede deducir que todo el aparato genital de la coneja está preparado en el período de celo para recibir el embrión, y que esta preparación podría incluir la presencia o ausencia de determinados carbohidratos de superficie. Con este estudio, intentamos conocer la variación de los azúcares endometriales en el momento del celo; y determinar cuáles son específicamente estos azúcares. Estos resultados permitirán sentar las bases para identificar el papel de los azúcares en la mayor receptividad del útero al ataque del blastocisto.

MATERIAL Y MÉTODO

Se usaron 15 conejas de raza Ruso-Californiano de cinco libras de peso, criadas en cautiverio. De éstas, 5 tenían vulva roja, 5 rosa y 5 blanca, lo cual fue determinado por tres examinadores diferentes. Posteriormente, las conejas fueron sacrificadas para la extracción en bloque del útero, del cual se disecaron y marcaron las diferentes zonas a estudiar como oviducto, útero distal, útero medio y cuello uterino.

Las muestras se fijaron en preparación de Carnoy durante tres horas y se procesaron para su estudio. Los bloques fueron seccionados y a los cortes resultantes se les agregó en forma secuencial lectina específica biotilada por 1 hora, posteriormente, se hizo una solución con 12 μ l de neutravidina, 12 de peroxidasa biotilada, y 2,4 ml de PBS, y se dejó una hora sobre las muestras, por último se reveló la presencia de lectina con una solución de ácido etil carbamida (AEC). Las lectinas (Sigma) que se utilizaron fueron: eritrina cristagalli (ECL) específica para el disacárido galactosa β 1-4 N-acetil glucosalina; dolichos biforus agglutinin (DBA) específica para el disacárido N-acetilgalactosamina β 1-3N-acetilgalactosamina; ulex europaeus aglutinin-1 (UEA-1) específica para L-fucosa; pisum sativum agglutinin (PSA) el cual se une los azúcares manosa/ α glucosa; y artocarpus integrifolia (Jacalin) la cual une a β -galactosa.

Para confirmar la especificidad de la lectina por el azúcar respectivo, algunas secciones histológicas adyacentes se incubaron con una mezcla de la lectina biotilada (5 μ gr/dl) con el azúcar inhibitorio apropiado 0,1M. La mezcla lectina

biotilada más el azúcar se preparó dos horas antes de usarse. Los azúcares inhibitorios que se utilizaron fueron los siguientes: galactosa para ECL y jacalina; N acetil galactosamina para DBA; manosa y glucosa para PSA; y fucosa para UEA-1 (10).

El material que se obtuvo se analizó al microscopio de luz por tres observadores diferentes. El grado de tinción de carbohidratos se evaluó de acuerdo a una escala subjetiva desde ninguna reacción (0 cruces), trazas (una cruz +); moderada (dos cruces ++) y máxima tinción (tres cruces +++). Se aplicó esta escala para cada una de las lectinas analizadas, en todas las partes estudiadas. Una vez establecidos estos valores, se reagruparon en dos grupos principales: el primero, de alta reacción que incorpora los grupos de tinción moderada y máxima (++, +++); el segundo de baja reacción reúne los de tinción mínima (0, +).

Finalmente se realizaron comparaciones entre las muestras, para lograr establecer diferencias entre los perfiles glicosídicos de las muestras estudiadas.

RESULTADOS

A nivel macroscópico se encontró diferencia entre los úteros y oviductos de las conejas con vulva blanca, rosa y roja. La primera tenían un útero largo, delgado, cauchoso y blanco; mientras que la de vulva roja tenían un útero edematoso, grueso, acortado y rojizo (Figuras 1 y 2).

Los resultados, según el grado de reacción alto (++, +++), o bajo ausente (0, +) para cada lectina están expresados en las Tablas I y II. Como

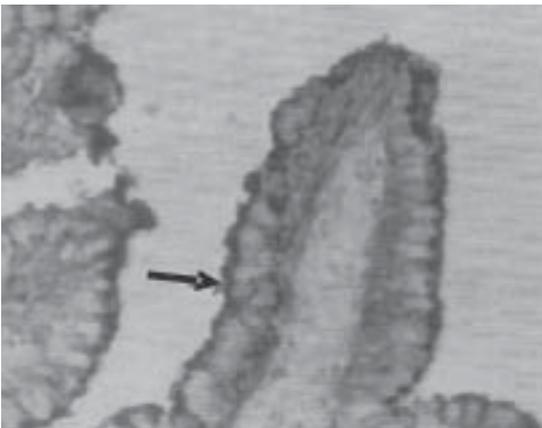


Figura 1. Oviducto de coneja con vulva blanca, con grado de reacción de +++ con DBA (10X).

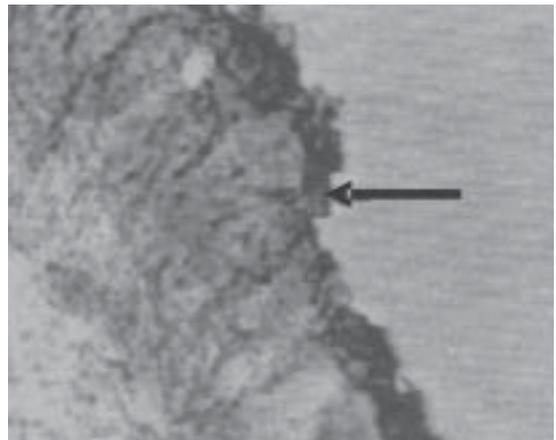


Figura 2. Oviducto de coneja con vulva blanca, con grado de reacción de +++ con DBA (40X).

Tabla I

DESCRIPCIÓN DEL PERFIL GLICOSÍDICO EN LOS DIFERENTES LUGARES DEL APARATO REPRODUCTOR DE LAS CONEJAS SEGÚN EL PERÍODO DEL CICLO, PARA UNA ALTA CONCENTRACIÓN DE AZÚCARES (n=15)

Lugar del aparato reproductor	Vulva blanca (n=5)		Vulva rosa (n=5)		Vulva roja (n=5)	
	Azúcar	n	Azúcar	n	Azúcar	n
Oviducto	GalNAc α 1-3GalNAc	5	GalNAc α 1-3GalNAc	5	GalNAc α 1-3GalNAc	5
	Gal β 1-3GalNAc	5	Gal β 1-3GalNAc	5	Gal β 1-3GalNAc	5
			α Man/ α Glu	5	α Man/ α Glu	5
Útero distal	GalNAc α 1-3GalNAc	5	GalNAc α 1-3GalNAc	5	GalNAc α 1-3GalNAc	5
			α Man/ α Glu	5	Gal β 1-3GalNAc	5
Útero medio	GalNAc α 1-3GalNAc	5	GalNAc α 1-3GalNAc	5	Gal β 1-3GalNAc	5
Cuello uterino	GalNAc α 1-3GalNAc	5	GalNAc α 1-3GalNAc	5	GalNAc α 1-3GalNAc	5

Reacción calificada como dos y tres cruces (++, +++).

se puede observar en las dos tablas, el grado de tinción de la lectina DBA (galNAc α 1-3galNAc) permanece alto en todos los sitios y períodos del ciclo reproductivo, sin diferencias entre éstos, sólo siendo desplazado por la jabalina (gal β 1-3galNAc) durante el período de vulva roja, en el útero medio. Otro hallazgo interesante, es la presencia de

tinción moderada con la lectina PSA (α man/ α gluc) y la jacalina (gal β 1-3galNAc) en el oviducto, en los períodos de vulva rosa y roja, acompañando la reacción de la DBA. En cuanto a las lectinas ECL (gal β 1-4glcNAc) y UEA 1 (α L-fucosa), presentaron baja expresividad en todos los sitios y períodos.

Tabla II

DESCRIPCIÓN DEL PERFIL GLICOSÍDICO EN LOS DIFERENTES LUGARES DEL APARATO REPRODUCTOR DE LAS CONEJAS SEGÚN EL PERÍODO DEL CICLO, PARA UNA BAJA CONCENTRACIÓN DE AZÚCARES (n=15)

Lugar del aparato reproductor	Vulva blanca (n=5)		Vulva rosa (n=5)		Vulva roja (n=5)	
	Azúcar	n	Azúcar	n	Azúcar	n
Oviducto	Gal β 1-4GluNAc	5	Gal β 1-4GluNAc	4	Gal β 1-4GluNAc	5
	α Fuc	5	α Fuc	5	α Fuc	4
	α Man/ α Glu	5				
Útero distal	Gal β 1-4GluNAc	5	Gal β 1-4GluNAc	4	Gal β 1-4GluNAc	5
	α Fuc	5	α Fuc	5	α Fuc	5
	α Man/ α Glu	5			α Man/ α Glu	5
	Gal β 1-3GalNAc	5	GalB1-3GalNAc	5		
Útero medio	Gal β 1-4GluNAc	4	Gal β 1-4GluNAc	5	Gal β 1-4GluNAc	5
	α Fuc	5	α Fuc	4	α Fuc	5
	α Man/ α Glu	5	α Man/ α Glu	5	α Man/ α Glu	5
	Gal β 1-3GalNAc	4			GalNAc α 1-3GalNAc	5
Cuello uterino	Gal β 1-4GluNAc	5	Gal β 1-4GluNAc	4	Gal β 1-4GluNAc	5
	α Fuc	4	α Fuc	5	α Fuc	5
	α Man/ α Glu	4	α Man/ α Glu	4	α Man/ α Glu	5
	Gal β 1-3GalNAc	5	Gal β 1-3GalNAc	4	Gal β 1-3GalNAc	3

Reacción calificada como ninguna y una cruz (0, +).

DISCUSIÓN

La investigación realizada, tiene su importancia en la evaluación del perfil glicosídico tanto en los diferentes sitios del aparato reproductor como en los diferentes períodos del ciclo, lo cual nos permite determinar con mayor certeza y con menos distractores, la presencia o ausencia de los azúcares de superficie durante el ciclo estral y el proceso de implantación.

Algunos estudios en hámsteres han demostrado la variación de los residuos glicosídicos según el período del ciclo, reportando el aumento de las glicosiltransferasas en el período de peri-implantación (11); al mismo tiempo, en conejas, se han encontrado aumentados determinados tipos de azúcares en el mismo período (12). Nuestros resultados están acorde con esos hallazgos, pues muestran que la expresión de ciertos residuos glicosídicos: galactosa β 1-3-N-acetil galactosamina (Jacalina), α manosa/ α glucosa (PSA) y el disacárido N-acetilgalactosamina α 1-3N-acetilgalactosamina son dependientes del período del ciclo en que se encuentra la coneja. Otros azúcares permanecen constantes en poca cantidad, como la α -L Fucosa (UEA-1) y la galactosa β 1-4-N-acetilglucosamina (ECL).

Igualmente estudios anteriores han reportado predominio de N-acetil galactosamina y galactosa en la época de peri-implantación (13,14). Nuestro estudio muestra el predominio de la N-acetilgalactosamina α 1-3N-acetilgalactosamina (DBA) en todos los períodos, exceptuando el de vulva roja a nivel del útero medio lo que ratifica la importancia de su desaparición por sus propiedades de antiadhesividad del blastocisto al endometrio cuando este disacárido hace parte de las mucinas (15). Además es importante el predominio de la galactosa β 1-3N-acetil galactosamina sobre la N acetilgalactosamina α 1-3 N acetilgalactosamina durante el período de vulva roja en el útero medio, los cuales representan la época de más fertilidad y la zona de mayor receptividad, respectivamente. Esto apoya la importancia de la β galactosa en la implantación descrita por otros autores (16).

Por otro lado, los residuos de α -L-fucosa y galactosa β 1-4 N-acetil glucosamina presentan una expresión muy baja en las muestras, lo cual está de acuerdo con trabajos previos (14), sin embargo nuestro estudio no muestra variaciones en relación con los distintos períodos del ciclo. Esto puede deberse al carácter cualitativo del estudio, que no nos permite detectar cambios mínimos. Al parecer, los cambios descritos en otros estudios

acerca de la galactosa β 1-4 N-acetil glucosamina se debe a la presencia de residuos de ácido siálico, que cubren normalmente la cadena glicoprotéica en su parte superior, evitando la interacción de las mismas con la lectina ECL y las "sustancias" externas (16,17).

Por último, se encontró una alta reacción para α manosa/ α glucosa(PSA) en el oviducto y en el útero distal en los períodos de vulva rosa y roja, lo cual puede representar cierta importancia de estos azúcares en la conducción del embrión implantado a su destino.

En conclusión, siendo la presencia o ausencia de los carbohidratos uno de los factores que influyen a la implantación, es posible que la alteración de estos azúcares sea en parte responsable de la incapacidad de algunas mujeres para llevar el embarazo a término. Esta hipótesis, puede ser desarrollada en futuras investigaciones que lleven a dilucidar el papel de los azúcares en el proceso reproductivo humano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Minas V, Loutradis D, Makrigiannakis A. Factors controlling blastocyst implantation. *Reprod Biomed Online* 2005;10(2):205-16
2. Hasty L, Lambris J, Lessev B, Pruksananonda K, Lyttle C. Hormonal regulation of complement and receptors throughout the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:168-75.
3. Svalander P, Odion P, Nilsson B, Obrink B. Expression of Cell CAM-105 in the apical surface of rat uterine epithelium is controlled by ovarian steroid hormones. *J Reprod Fertil* 1990;88(1):213-21.
4. Lai T, Shih I, Vlahos N, Liang CH, Wallach E, Zhao Y. Differential expression of L-selectin ligand in the endometrium during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2005;83(1):1297-302.
5. Hoffman L, Olson G, Carson D, Chilton B. Progesterone and implanting blastocysts regulate Muc1 expression in rabbit uterine epithelium. *Endocrinology* 1998;139(1):266-71.
6. Heap R. Role of embryonic signal in the establishment of pregnancy. *Br Med Bull (Cambridge)* 1989; 35:129-35.
7. Srinivasan K, Dwivedi A, Jain S, Mehrotra P. Demonstration of uterine receptivity in vitro by co-culture of rat epithelial cells and blastocyst. *Cell Tissue Res* 2006;325(1):135-41.
8. Lai T, Zhao Y, Shih I, Ho Ch, Bankowski B, Vlahos N. Expression of L-selectin ligands in human endometrium during the implantation window after controlled ovarian stimulation for oocyte donation. *Fertil Steril* 2006;85(3):761-3.
9. Alvario MR. Control de la reproducción en la Coneja. Madrid, España: Mundi-Prensa 1993;17-9.

-
10. García J, Guerrero A, Lemus R, Fuenzalida M, Lemus D. Análisis histoquímico de células neoplásicas mediante lectinas conjugadas con peroxidasa de rábano. *Rev Méd Chile* 1995;13(2):177-82.
 11. Tulsiani D, Chayko C, Orgebin-Crist M, Araki Y. Temporal surge of glycosyltransferase activities in the genital tract of the hamster during the estrous cycle. *Biol Reprod* 1996;54(5):1032-7.
 12. Olson G, Wintrev V, Matrisian P, Melner M, Hoffman L. Specific expression of haptoglobin mRNA in implantation-stage rabbit uterine epithelium. *J Endocrinol* 1997;152(1):69-80.
 13. Yang Z, Le S, Chen D, Yasukawa K, Harper M. Expression patterns of leukaemia inhibitory factor receptor (LIFR) and the gp130 receptor component in rabbit uterus during early pregnancy. *J Reprod Fertil* 1995;103(2):249-55.
 14. Anderson T, Olson G, Hoffman L. Stage-specific alterations in the apical membrane glycoproteins of endometrial epithelial cells related to implantation in rabbits. *Biol Reprod* 1986;34(4):701-20.
 15. Hoffman L, Olson G, Carson D, Chilton B. Progesterone and implanting blastocysts regulate Muc1 expression in rabbit uterine epithelium. *Endocrinology* 1998;139(1):266-71.
 16. Weitlauf HM. Biology of implantation. In: Knobil E, Neill JD (eds). *The Physiology of Reproduction*, 2a ed. New York: Raven Press Ltd, 1994;391-440.
 17. Griffith C, Sanders E. Changes in glycoconjugate expression during early chick embryo development: A lectin-binding study. *Anat Rec* 1991;231(2):238-50.
-

Trabajos Originales

VARIACIONES MITOCONDRIALES EN EL TRANCURSO DE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL EPITELIO MAMARIO

Ricardo Cornejo U.

Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.
Biólogo Celular, PhD.

RESUMEN

El proceso de diferenciación representa un complejo mecanismo mediante el cual las células, variando notablemente su morfología, adquieren una forma determinada, tamaño específico, cierta polaridad y constancia de constituyentes celulares, producto de la activación génica que permiten que dicha célula diferenciada cumpla con una función en forma óptima. Estas modificaciones pueden ser precisadas utilizando técnicas morfométricas que dan cuenta de las variaciones que caracterizan el mecanismo. Células normales de epitelio mamario de rata en cultivo, estimuladas a proliferar con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) origina la célula HC11 GM. Ellas son inducidas a diferenciarse con inducciones hormonales de dexametasona, insulina y prolactina, generándose la célula HC11 IM. Se estudió con microscopía electrónica de transmisión estos tipos celulares con énfasis en las mitocondrias, determinando variaciones del organelo generador de energía, en lo relacionado a variables tanto cuantitativas como morfológicas, precisando así su rol en la actividad metabólica de cada tipo celular.

PALABRAS CLAVES: *Diferenciación celular, mitocondrias, morfometría*

SUMMARY

The cell differentiation process represents a complex mechanism through which, cells, change remarkably their morphology due to gene activation, acquire certain form, size, polarity and maintain their cellular components, which allows that this differentiated cell fulfils an optimal function. These changes can be measured by morphometric techniques that take account of variations that characterize this mechanism. Cultured normal rat epithelial cell, stimulated to proliferate by epidermic growth factor (EGF), give rise to HC11 GM cell group. These cells are induced to differentiate by hormonal inducers like dexamethasone, insulin and prolactine, originating HC11 IM cell. These cell types, emphasizing mitochondria, were studied by transmission electronic microscopy that showed variation in this energy generator organelle, about its morphologic as well as quantitative variables, demonstrating mitochondrial function in metabolic activity in each cell type.

KEY WORDS: *Cellular differentiation, mitochondria, morphometry*

INTRODUCCIÓN

Las células HC11 constituyen una línea de epitelio mamario normal derivada del linaje COMMA

1D, obtenidas de glándula mamaria de ratas BALB/c en mitad de preñez, que se disponen en contacto estrecho y formando un epitelio cúbico en monocapa. Estas células retienen características de la dife-

renciación normal de la glándula y sintetizan β caseína, la principal proteína de la leche (1).

Estas células mamarias normales y en etapa de proliferación, reciben las estimulaciones del EGF, agente mitogénico que se une con un receptor tirosina quinasa a nivel de la membrana plasmática fosforilando proteínas citoplasmáticas, etapa fundamental en el desarrollo de la respuesta mitogénica (2).

La inducción al proceso de diferenciación es realizado por estimulaciones de prolactina, hormona que modula la transcripción de genes para β caseína (3). Del mismo modo, insulina y su funcionalidad anabólica estimula la síntesis proteica de estas células epiteliales (4). Finalmente, dexametasona, glicocorticoide que induce la diferenciación terminal de estas células mamarias actúa sinérgicamente con prolactina en la expresión del gen de β caseína (5).

A este respecto, ha sido descrito que en las células HC11 la activación de los receptores para EGF es un paso esencial tanto para el crecimiento celular como para adquirir competencia en la respuesta a los estímulos de hormonas lactogénicas (6).

En el transcurso de la diferenciación entre células que solo proliferan (HC11 GM) y aquellas que sintetizan y secretan β caseína (HC11 IM), la energía celular posee un rol fundamental, siendo responsable tanto de las actividades mitóticas como el gasto energético propio de la síntesis proteica. En este contexto, considerando que la mitocondria es el responsable del suministro del aporte energético de las células (7,8), pareció importante determinar desde el punto de vista cualitativo y morfológico, las variaciones que este organelo presenta durante el mecanismo de diferenciación celular.

MATERIAL Y MÉTODO

Microscopia electrónica de transmisión. Al pellet que contenía las células HC11 GM, y HC11 IM se le adicionó solución de glutaraldehído 2%, en tampón fosfato 0,15 M, pH 7,2, y se mantuvo a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, fue sometido a un lavado en solución de 6 g de NaCl y 73 g de sacarosa, disueltos en 1 litro de agua destilada. La postfijación se realizó en solución de tetróxido de osmio, 1%, disuelto en la solución de lavado, antes descrita, durante una hora, a 40° C y acetato de uranilo 0,5%, por 18 horas. Luego de lavado el material fue deshidratado en concentraciones crecientes de acetona

(30 a 100%) e incluido en Araldita 6005. Se obtuvieron cortes ultrafinos de, aproximadamente, 70 nm de grosor, los que fueron tratados con acetato de uranilo 2%, durante 40 minutos y citrato de plomo 0,5%, por 10 minutos. Las muestras fueron estudiadas y fotografiadas en un microscopio electrónico Phillips EM 400.

Método estereológico. A partir de los bloques para microscopia electrónica, fueron obtenidos cortes ultrafinos, en los cuales se micrografieron cada uno de los tipos celulares, con un aumento de 23.000 X. Para la evaluación de las fracciones volumétricas mitocondriales, fue sobrepuesto un retículo de puntos, en las micrografías electrónicas y se procedió al conteo diferencial de los puntos que incidían sobre los perfiles de dichos organelos, calculándose la fracción volumétrica que ocupa, mediante la siguiente ecuación:

$$F_v = \frac{P_i}{P_t}$$

Donde:

F_v = fracción volumétrica del componente específico

P_i = puntos incidentes sobre el componente en estudio

P_t = puntos totales incidentes en la estructura celular

Para el cálculo del área mitocondrial fue utilizado el software Sigma Scan Pro 5.0.

RESULTADOS

Análisis cuantitativo. Las fracciones volumétricas correspondientes a las mitocondrias cuantificadas en los tipos celulares proliferativos y diferenciados se muestran en la Figura 1, evidencian-

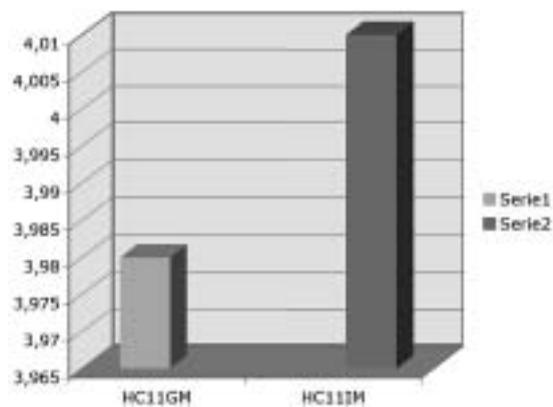


Figura 1. Fracciones volumétricas (%) correspondientes a mitocondrias cuantificadas en células mamarias proliferantes (HC11 GM) y diferenciadas (HC11 IM).

do que las cantidades de energía utilizada en los mecanismos específicos y característicos de cada célula es prácticamente semejante. Sin embargo, estudiadas y cuantificadas las áreas que poseen las mitocondrias (elegidas por azar) indican que existen marcadas diferencias, expresada en micrones cuadrados, entre las pertenecientes a células HC11 GM y HC11 IM, situación evidenciada claramente en la Tabla I.

Análisis morfológico. Las mitocondrias pertenecientes a la célula proliferante se caracterizan por distribirse al azar en todo su citoplasma, presentando una estructura básicamente fusiforme y/o elíptica con numerosas crestas aplanadas, incluidas en una matriz homogénea y traslúcida (Figura 2). Por otro lado, los organelos encontrados en la célula ya diferenciada, por el contrario presenta forma exclusivamente circular con sinnúmero de crestas mitocondriales vesiculares y/o tubulares, características de aquellas involucradas en síntesis esteroidea, incluidas en una matriz particularmente densa y vacuolizada (Figura 3).

En las mitocondrias pertenecientes tanto a células proliferantes como a las diferenciadas no fue posible evidenciar granulaciones correspondientes a calcio, estroncio, bario u otro constituyente almacenable, característico de la matriz mitocondrial.

DISCUSIÓN

Los cambios bioquímicos, estructurales y de integración funcional que caracterizan el proceso de diferenciación como resultado de las inducciones tanto del EGF como de las hormonas lactogénicas, se traducen fundamentalmente en la propiedad de sintetizar y secretar b caseína, proteína específica de esta célula diferenciada. Sin embargo, es interesante hacer notar que en la adquisición del fenotipo sintetizador el padrón de distribu-

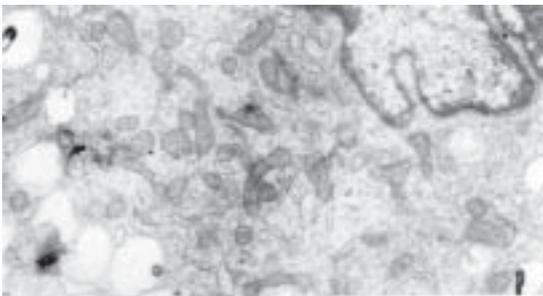


Figura 2. Sección de micrografía electrónica correspondiente a célula mamaria proliferante (HC11 GM), evidenciando variadas mitocondrias. 23.000 X.

Tabla I
EVALUACIÓN DEL ÁREA (m²) DE 5 MITOCONDRIAS PERTENECIENTES TANTO A CÉLULAS MAMARIAS PROLIFERANTES (HC11 GM) COMO DIFERENCIADAS (HC11 IM)

Células HC11 GM		Células HC11 IM	
Área evaluada		Área evaluada	
1	0,500	1	0,850
2	0,363	2	0,741
3	0,212	3	0,631
4	0,193	4	0,623
5	0,161	5	0,477

ción de organelos tales como el correspondiente al retículo endoplasmático rugoso y las mitocondrias (9) se mantienen constantes, haciendo suponer que en el caso de estas últimas, la cantidad de energía gastada en la actividad sintetizadora y secretora de la célula diferenciada, es similar a aquella necesaria para efectuar los procesos mitóticos propios de la célula normal en proliferación.

Es un hecho probado que dexametasona promueve la diferenciación celular, considerando que corresponde a una hormona de constitución química esteroidea característica de los estrógenos, los cuales inducen un gran número de actividades enzimáticas involucradas en la síntesis de DNA como así mismo induciendo a la RNA polimerasa en el aumento de transcripción de genes y subsecuente síntesis de proteínas, desencadenando una serie de eventos específicos de la estimulación hormonal (10).

En este contexto, recientemente ha sido demostrado el accionar de los estrógenos que tienen

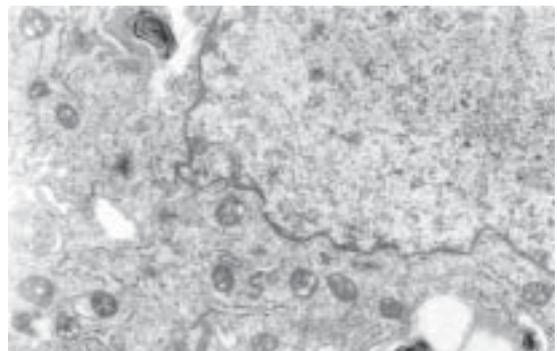


Figura 3. Sección de micrografía electrónica correspondiente a célula mamaria diferenciada (HC11 IM), evidenciando variadas mitocondrias. 23.000 X.

receptores mitocondriales, provocando en ellas tanto variaciones morfológicas del organelo como determinado desarrollo y crecimiento celular normal y alterado generando células neoplásicas (11).

Por tanto, nuestros resultados morfométricos son concordantes con los hallazgos de los investigadores anteriormente citados en la perspectiva que la notable diferencia evaluada correspondiente al área de las mitocondrias pertenecientes a la célula diferenciada son el resultado de las estimulaciones de dexametasona sobre el organelo. Del mismo modo, nuestros datos coinciden con los observados en células mamarias humanas en las cuales sus mitocondrias en la medida que son estimuladas con estrógenos aumentan drásticamente de volumen (12).

De esta manera, y en base a los resultados mostrados, se plantea que el considerable aumento en el área correspondiente a las mitocondrias pertenecientes a las células mamarias diferenciadas se constituye en una novedosa señal del proceso diferenciativo, sumándose a otros ya conocidos marcadores de diferenciación celular en este sistema biológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Marte BM, Jeschke M, Graus-Porta D, Taverna D, Hofer P, Groner B, Yarden Y, Hynes, NE. Neu differentiation factor heregulin modulates growth and differentiation of HC11 mammary epithelial cells. *Mol Endocrinol* 1995;9:14-23.
- Normanno N, Ciardello F. EGF related peptides in the pathophysiology of the mammary gland. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997;2:143-51.
- Groner B, Ball RK, Taverna D, Schmitt-Ney M, Hynes NE. Epidermal growth factor, glucocorticoid hormone and prolactin act sequentially in the induction of milk protein gene expression. In: Sporn MB. Control of growth factor and prevention of cancer. Berlin, Springer Verlag 1992;26-36.
- Escaleara MT, Brentani MM. Vitamin D3 receptor (VDR) expression in HC11 mammary cells: regulation by growth modulatory agents, differentiation, and Ha-ras transformation. *Breast Cancer Res Treat* 1999;54(2):123-33.
- Liang S, Shada A, Herman A, Schut J, Snyderwine EG. 2 Amino 1 methyl 6 phenylimidazo (4,5-b) pyridine (PhIP) modulates lactogenic hormone-mediated differentiation and gene expression in HC11 mouse mammary epithelial cells. *Cell Growth Differ* 2001;12:649-56.
- Merlo GR, Graus-Porta D, Cella N, Marte BM, Taverna D, Hynes NE. Growth, differentiation and survival of HC11 mammary epithelial cells: diverse effects of receptor tyrosine kinase activating peptide growth factors. *Eur J Cell Biol* 1996;70:97-105.
- Tandler B, Hoppel C. *Mitochondria*; Academic Press, Londres; 1972;6-34.
- Lodish H, Berk A, Zipursky S, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Biología celular y molecular*. Editorial Médica Panamericana, Madrid España, 2003;622-31.
- Cornejo R, Joazeiro P, Chammas R, Montes G, Caldini E. Morfometría de la diferenciación de células epiteliales mamarias en cultivo. *Rev Chil Anat* 1995;13(1):33-41.
- Chaudhuri PK, Walker MJ, Beattie CW, Das Gupta TK. Endocrine correlates of human malignant melanoma. *J Surg Res* 1979;26:214-9.
- Felty Q, Deodutta R. Estrogen, mitochondria and growth of cancer and non-cancer cells. *J Carcinog* 2005;4:10-26.
- Vic P, Vignon F, Derocq D, Rochefort H. Effect of estradiol on the ultrastructure of the MCF7 human breast cancer cells in culture. *Cancer Res* 1982; 42(2):667-73.

Casos Clínicos

EMBARAZO ECTÓPICO ÍSTMICO-CERVICAL EN CICATRIZ DE CESÁREA PREVIA

Ricardo Yáñez M.¹, Pamela Martínez B.¹, Yasna Ibáñez D.¹, Carlos Benavides B.¹, Aníbal Vega C.^a

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, Complejo de Salud San Borja Arriarán, Universidad de Chile.

^a Interno, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

El embarazo localizado dentro de una cicatriz de cesárea previa es el menos frecuente de los embarazos ectópicos y no existe un tratamiento estándar. Se presenta el caso clínico de una paciente con embarazo ectópico ístmico-cervical sobre una cicatriz de cesárea. Se hospitaliza por el riesgo de ruptura uterina, evolucionó con invasión trofoblástica de la histerorrafia culminando en muerte embrionaria. No hubo complicaciones maternas. Se trató con metotrexato para evitar la progresión de la invasión trofoblástica, con buen resultado materno.

PALABRAS CLAVES: *Cicatriz de cesárea, embarazo ectópico, tratamiento con metotrexato*

SUMMARY

The pregnancy within a cesarean scar is the most infrequent of ectopic pregnancy and there are no standard treatments. This is a case of a patient with ectopic pregnancy within the scar of a previous cesarean of isthmio-cervical location. She is admitted for risk of uterine rupture and with uterine scar trophoblastic invasion, ending in an embryonic death, without maternal complications. The treatment was methotrexate, avoiding trophoblastic invasion, with a favorable maternal outcome.

KEY WORDS: *Cesarean scar, ectopic pregnancy, methotrexate treatment*

INTRODUCCIÓN

La implantación del blastocisto en un sitio distinto al endometrio se denomina embarazo ectópico (1). Presenta una frecuencia cercana al 2% de los embarazos y es una importante causa de muerte materna (2,3). Presenta distintas localizaciones, la más frecuente es en la trompa uterina (95%) y sólo un pequeño porcentaje (<2%) se localiza dentro de una cicatriz de cesárea previa, habiéndose reportado escaso número de casos de esta ubicación en las últimas décadas (4). Las pacientes portadoras de un embarazo ectópico en

cicatriz de cesárea previa tienen elevado riesgo de presentar complicaciones tales como placenta acreta, perforación y hemorragia uterina y pérdida de fertilidad, entre otras (4,5). Dado que presenta una baja frecuencia no existe consenso en cuanto al tratamiento, utilizándose actualmente medicamentos tales como metotrexato y KCl principalmente, además del manejo quirúrgico en casos específicos (5-7).

El objetivo de la presente comunicación es presentar y discutir el caso clínico de una paciente con embarazo ectópico en cicatriz de cesárea de localización cérvico-ístmica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años, multípara de 1, con cicatriz de cesárea previa. Cursando embarazo de 8 semanas es derivada al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo de Salud San Borja-Arriarán (CSSBA) con diagnóstico de embarazo ectópico en cicatriz de cesárea previa.

En ecografía precoz de las 5 semanas se observa esbozo de saco vitelino de 7,8 mm a nivel de istmo uterino, sin apreciarse estructuras embrionarias. En la semana siguiente se observa gestación ístmica en relación a cicatriz de cesárea, compatible con edad gestacional de 5,5 semanas (Figura 1). En ecografía posterior se observa saco gestacional en cicatriz de histerorrafia, con latidos cardíofetales (LCF) presentes y engrosamiento trofoblástico dentro de la cicatriz (Figura 2 A y B).

La paciente se encontraba en buen estado general, asintomática, sin metrorragia. Por su patología gestacional de alto riesgo materno se decide hospitalización para decidir conducta adecuada al caso. La paciente evoluciona clínicamente estable y asintomática. La ultrasonografía (US) muestra saco gestacional con embrión único a nivel ístmico, dentro de cicatriz de cesárea, con LCF presentes y bradicárdicos (90 latidos por minuto) (Figura 3).

Debido al importante riesgo materno-embionario de ruptura uterina y muerte fetal, se decide realizar control ecográfico seriado para evaluar evolución de vitalidad embrionaria y decidir conducta. En nueva US se observa saco gestacional y embrión sin actividad cardíaca, por lo que se indica tratamiento con metotrexato (50mg/m² por vía sistémica, monodosis), para evitar mayor inva-

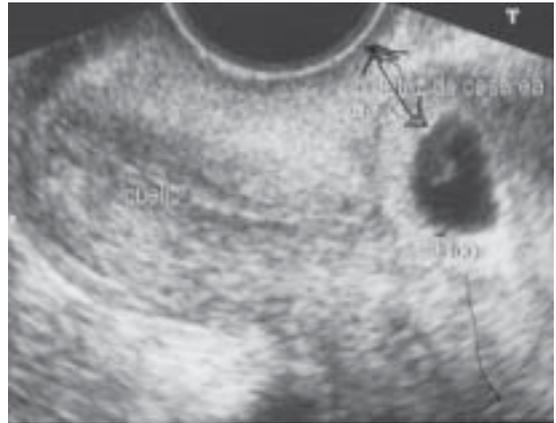


Figura 1. Se observa saco gestacional con estructura embrionaria compatible con gestación de 5,5 semanas, en porción uterina distal y en relación a cicatriz anterior.

sión trofoblástica en cicatriz uterina. Se solicita control ultrasonográfico luego de dos semanas, donde no se aprecian imágenes trofoblásticas y se observa disminución del espesor miometrial (4 mm) en relación a la cicatriz uterina. La paciente presentó metrorragia escasa durante este intervalo de tiempo, con buen estado general. Se continuó el seguimiento hasta el alta materna.

DISCUSIÓN

El embarazo ectópico ocurre en el 2% de los embarazos y su incidencia aumentó durante la segunda mitad del siglo XX, hasta 6 veces en los últimos 25 años (2,3), y constituye una de las principales causas de muerte materna durante el primer trimestre de embarazo. En parte este incre-



Figuras 2A y B. Se observa saco gestacional implantado en cara anterior uterina, ocupando cicatriz de histerorrafia, con engrosamiento trofoblástico dentro de la cicatriz y a caudal en relación a orificio cervical interno (OCI=orificio cervical interno; SG=saco gestacional; SV=saco vitelino; TR=trofoblasto).



Figura 3. Se observa embarazo ectópico ístmico con invasión trofoblástica de cicatriz uterina, con LCF (+), bradicárdico, con longitud céfalo-nalgas (LCN) de 6mm.

mento es debido a un real aumento en la prevalencia, pero por otro lado se debe a mejores técnicas en el diagnóstico temprano de casos que de otro modo se habrían resuelto espontáneamente (4,7). En el pasado cerca del 50% de las pacientes con embarazo ectópico eran ingresadas en shock e intervenidas quirúrgicamente de urgencia, realizándose el diagnóstico en ese momento (4,6). Sin embargo, en la actualidad, exámenes tales como la subunidad β -HCG y la ultrasonografía de alta resolución, permiten un diagnóstico precoz y oportuno, que ha permitido variar desde una conducta netamente quirúrgica a un manejo expectante médico-quirúrgico (5,8).

La mayoría de los embarazos ectópicos tiene lugar en la trompa uterina (>95%). En una serie de 1800 casos la distribución de los sitios fue ampular (70%), ístmica tubaria (12%), fimbrial (11,1%), ovárica (3,2%), intersticial (2,4%) y abdominal (1,3%) (4). Menos frecuente aún es la implantación del blastocisto dentro de la cicatriz de una cesárea previa, la historia natural de tal condición es desconocida, pero la ruptura y hemorragia de la cicatriz uterina, sobre todo en el primer trimestre, impide la continuación del embarazo, con alto riesgo de morbilidad materna y posible necesidad de histerectomía con pérdida de fertilidad futura. Por otra parte, dada la ubicación del embarazo ectópico presentado en el caso clínico existe otro riesgo, que es la invasión trofoblástica de estructuras pelvianas vecinas al útero, tales como vejiga y uréteres (5,9).

La disrupción o cicatriz endometrial y miometrial pueden predisponer a una implantación anormal del blastocisto. Cuando la placenta se implanta sobre

la cicatriz de una cesárea previa el riesgo de placenta acreta se incrementa significativamente (10-12). La adherencia e invasión del trofoblasto aumenta cuando la escasa decidualización del segmento uterino distal es alterada por una disrupción miometrial previa (1,2).

La implantación del embarazo dentro de la cicatriz de la cesárea previa es distinto a un embarazo intrauterino con placenta acreta, la implantación dentro de la cicatriz de cesárea es una gestación completamente rodeada por miometrio y por tejido fibroso de la cicatriz y separado de la cavidad endometrial, distante a la tuba ovárica, siendo probablemente el mecanismo involucrado la invasión del miometrio a través de tractos microscópicos (13,14).

La historia clínica y la ultrasonografía transvaginal pueden ayudar a diferenciar un embarazo en cicatriz de cesárea de un aborto incompleto o embarazo cérvico-ístmico, una visión ecográfica sagital a través del eje uterino longitudinal puede localizar con precisión la implantación en la cicatriz (6,7).

Debido a la baja frecuencia de este tipo de embarazo ectópico no existen guías universales de tratamiento y no existe consenso en cuanto al tratamiento de elección, en reportes de casos se ha utilizado manejo médico, como lo es el metotrexato, KCl y solución glucosada hiperosmolar, tanto a nivel sistémico como local (3,15-17). En cuanto al manejo quirúrgico se ha visto que está contraindicado el legrado uterino debido a que el tejido trofoblástico se encuentra fuera de la cavidad uterina expuesta y puede llevar a potencial ruptura de la cicatriz uterina y disrupción miometrial con hemorragia severa (18). Por lo anterior en el caso presentado se decidió el uso de metotrexato una vez que los LCF estaban ausentes para evitar la probable invasión trofoblástica del útero.

CONCLUSIÓN

El embarazo ectópico ístmico-cervical en cicatriz de cesárea anterior es una inhabitual forma de presentación de esta patología. El diagnóstico oportuno y el uso de terapia no invasiva como el metotrexato, permitió disminuir el riesgo de morbimortalidad materna, como también, preservar la fertilidad futura (19,20).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year

- period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2000;76(1):28-32.
2. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, *et al.* Surveillance for ectopic pregnancy –United States, 1970–1989. *MMWR CDC Surveill Summ* 1993;42:73-85.
 3. Carr RJ, Evans P. Ectopic pregnancy. *Prim Care* 2000;27:169-83.
 4. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002;17(12):3224-30
 5. Fylstra DL. Ectopic pregnancy within a cesarean scar: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(8):537-43.
 6. Taylor KJ, Meyer WR. New techniques in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:39-54.
 7. Aboud E. A five-year review of ectopic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:127-9.
 8. Centers for Disease Control and Prevention. Ectopic pregnancy-United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:46-8.
 9. Briceño C, Alaña F, Briceño L, *et al.* Embarazo ístmico-cervical con invasión a región vésico-uterina. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62(2):123-31.
 10. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa- placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:210-4.
 11. Chattopadhyay SK, Kharif H, Sherbeeni MM. Placenta praevia and accreta after caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;52:151-6.
 12. Chazotte C, Cohen WR. Catastrophic complications of previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:738-42.
 13. McGowan L. Intramural pregnancy. *JAMA* 1965;192:637-8.
 14. Fait G, Goyert G, Sundareson A, *et al.* Intramural pregnancy with fetal survival: Case history and discussion of etiologic factors. *Obstet Gynecol* 1987; 70:472-4.
 15. Godin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril* 1997;67:398-400.
 16. Ravhon A, Ben-Chetrit A, Rabinowitz R, *et al.* Successful methotrexate treatment of a viable pregnancy within a thin uterine scar. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:628-9.
 17. Donnez J, Godin PA, Bassil S. Successful methotrexate of a viable pregnancy within a thin uterine scar (correspondence). *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104:1216–7.
 18. Veridiano NP, Lopes J, Ohm HK, *et al.* Placental percreta as a cause of uterine perforation during abortion. *J Reprod Med* 1986;31:1049-50.
 19. Bueno F, Sáez J, Ocaranza M. Tratamiento médico del embarazo ectópico. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2002;67(3):173-9.
 20. Troncoso J, Devoto L, Santamaria R. Tratamiento médico del embarazo ectópico: evaluación prospectiva de la fertilidad. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2002; 67(5):354-59.
-

Documentos

HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA: RENDIMIENTO EN EL ESTUDIO DE LA METRORRAGIA E INOCUIDAD ANTE UN EVENTUAL CÁNCER DE ENDOMETRIO, REVISIÓN DE LA LITERATURA

Juan Pablo Goycoolea T.^{1,2}, Iván Rojas T.^{1,2}

¹Unidad Oncología Ginecológica, Hospital Padre Hurtado. ²Servicio de Ginecología y Obstetricia, Clínica Santa María.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la precisión diagnóstica de la histeroscopia en el estudio del endometrio en pacientes con metrorragia y determinar los riesgos derivados de efectuar el examen en pacientes portadoras de un cáncer de endometrio. **Método:** Revisión no sistemática de la literatura basada en MEDLINE y rastreo de referencias de artículos relevantes. **Resultados:** Se identificaron 7 metaanálisis, los cuales incluyen 43.757 pacientes sometidas a diferentes procedimientos para el estudio del endometrio. Se compara el rendimiento de la histeroscopia diagnóstica contra biopsia aspirativa endometrial, ecografía transvaginal e histerosonografía en su correlación con la histología. La histeroscopia resultó ser un examen de muy alta especificidad al igual que la biopsia espirativa, que los hace útiles en el estudio de casos con endometrio anormal seleccionados por ecografía transvaginal. Se examinó las recomendaciones autorizadas, la evidencia a favor y en contra de realizar histeroscopia en pacientes con cáncer de endometrio. **Conclusiones:** No existe evidencia suficiente para sostener la inocuidad de la histeroscopia diagnóstica en este tipo de pacientes, pero tampoco para afirmar que empeore su pronóstico. Se propone un esquema de estudio de la metrorragia en diferentes situaciones clínicas en base a la evidencia disponible, teniendo en cuenta la sugerencia de evitar en lo posible la histeroscopia en pacientes con riesgo alto de cáncer de endometrio.

PALABRAS CLAVES: *Histeroscopia, metaanálisis, cáncer endometrial, sangrado uterino anormal, metrorragia postmenopausia*

SUMMARY

Objective: To assess the accuracy of diagnostic hysteroscopy in the study of endometrium in patients with abnormal bleeding and to determine the risks of this procedure in patients with endometrial cancer. **Methods:** Non systematic review of MEDLINE based literature and manual search of relevant articles references. **Results:** Seven meta-analysis were identified. They included 43,757 patients who underwent through different endometrial diagnostic tests. In this data, diagnostic accuracy of hysteroscopy was compared against endometrial sampling, transvaginal ultrasound and hysterosonography. The gold standard was the anatomic pathologic findings. Hysteroscopy and endometrial sampling were found to have the highest specificity, which make them useful tests in the management of women with abnormal endometrial thickness in transvaginal ultrasound. Authorized recommendations were reviewed as well as the evidence in favor and against of performing hysteroscopy in endometrial cancer patients. **Conclusion:** There is neither enough evidence to support the safety of diagnostic hysteroscopy in this group of patients, nor to state that the procedure correlates with worse prognosis. Based on the existing evidence, the authors propose a study

protocol of abnormal uterine bleeding in different clinical settings, considering the general advice to avoid hysteroscopy as possible in high risk patients for endometrial cancer.

KEY WORDS: *Hysteroscopy, meta-analysis, endometrial cancer, abnormal uterine bleeding, postmenopausal bleeding*

INTRODUCCIÓN

El sangrado uterino anormal, principalmente la metrorragia, es el síntoma más frecuente de la patología endometrial y constituye una consulta ginecológica de alta prevalencia en premenopáusicas (1,2). Entre sus causas están: sangrado disfuncional secundario a anovulación, miomas submucosos, pólipos endometriales e hiperplasia endometrial. Menos frecuentes en general son el cáncer endometrial y otros tumores malignos, los cuales son excepcionales en mujeres jóvenes. Es necesario estudiar 3.000-4.000 mujeres con alteraciones de flujos rojos menores de 40 años para encontrar un cáncer endometrial (3). En contraste, alrededor del 10% de las metrorragias postmenopáusicas presenta un cáncer uterino, principalmente de endometrio, existiendo series que oscilan entre 5-60% de los casos, dependiendo de los factores de riesgo presentes (4).

Los exámenes tradicionalmente utilizados para el estudio de la metrorragia son ultrasonografía transvaginal (EcoTv), histerosonografía (HSG), histeroscopia (Hx), biopsia aspirativa endometrial (BEM) y legrado formal. Los criterios para definir qué estrategia de estudio y qué tipo de exámenes usar en diferentes situaciones clínicas no están claramente establecidos. Ello ocasiona que existan opiniones diversas sobre el rendimiento y seguridad de ciertos exámenes y en particular de la histeroscopia.

El objetivo de la presente revisión es responder a 3 preguntas clínicas relevantes:

1. La histeroscopia, ¿tiene riesgos o es inocua en el manejo de una paciente portadora de un cáncer endometrial?

2. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de la histeroscopia en una paciente con sangrado anormal?

3. En base a la evidencia disponible, ¿es posible definir un esquema de estudio de la metrorragia para diferentes situaciones clínicas?

EFFECTO DE LA HISTEROSCOPIA SOBRE EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

En el congreso anual de la Sociedad Norteamericana de Ginecólogos Oncólogos (SGO) del

año 2000, son dadas a conocer (5) las investigaciones de Zerbe y cols (6) y de Sonoda y cols (7) que alertan sobre una posible iatrogenia relacionada con la manipulación uterina de pacientes con cáncer endometrial. Ambos trabajos mostraron diferencias significativas en términos de un mayor porcentaje de citologías positivas para células neoplásicas en cavidad abdominal posterior a histeroscopia prehisterectomía: 17% vs. 6,3% (6); y en relación al uso de manipulador uterino durante la histerectomía: 13 vs. 3,6% (7).

La posición de la SGO en relación a la manipulación uterina de pacientes con cáncer endometrial y al posible aumento de estadios IIIA asociado a estas maniobras, quedó establecida entonces (5) en las siguientes aseveraciones:

1. El estadio IIIA del cáncer de endometrio (sin evidencias de enfermedad extrauterina, excepto citología positiva) corresponde al 12 a 14% de los casos.

2. Diversos autores han reportado deterioro del pronóstico al tener citologías positivas para células neoplásicas en la cavidad peritoneal. Los estudios más relevantes al respecto son: 1) El GOG 33 (8) con 697 pacientes estadio I operadas con etapificación quirúrgica completa; la tasa de recurrencias fue de 29% para las portadoras de citología positiva vs. 10% cuando la citología resultó negativa. 2) La revisión de Milosevic y cols (9) con 17 estudios agrupando 3.820 pacientes etapa I tratados quirúrgicamente. Coincide en que la citología positiva tuvo peor pronóstico, pero lo asocia a factores intratumorales con mayor riesgo de recidiva.

3. Hasta el momento no existe evidencia suficiente para afirmar que tratar a estos pacientes en forma adyuvante sea mejor que no tratarlos. Posibles terapias adyuvantes son: radioterapia de abdomen total, P32 y manipulación con progestágenos.

4. Si efectivamente la manipulación y/o insuflación uterina aumentan la presencia de células tumorales en el peritoneo, estas prácticas deberían ser evitadas, a pesar que no se sabe realmente, si esto constituye *per se* un factor de mal pronóstico.

5. Se ignora si estos estadios IIIA inducidos

por el procedimiento se comportan igual que los IIIA espontáneos.

Desde las declaraciones de la SGO, múltiples series retrospectivas (10-17) han reportado la presencia o ausencia de citología peritoneal positiva en pacientes con cáncer endometrial sometidos a histeroscopia u otras manipulaciones uterinas.

Biewenga y cols (17) son los únicos autores que reportan seguimiento a cinco años en pacientes con estas características: a 50 pacientes consecutivas con cáncer endometrial etapa I, se les realizó una histeroscopia, 33 días en promedio antes de la histerectomía, encontrándose 0% de citología peritoneal positiva para células neoplásicas. La sobrevida libre de enfermedad a cinco años fue 85% similar a los datos históricos locales.

Revel y cols, en una revisión no sistemática (18) concluye que no existen estudios randomizados sobre el tema y sólo datos retrospectivos muestran correlación entre histeroscopia con medios de distensión líquida y citología peritoneal positiva. Según este autor, el procedimiento estaría asociado a un mayor riesgo de contaminación peritoneal, pero no es posible determinar una relación de causalidad, ni establecer el riesgo oncológico de la histeroscopia, ni afirmar que esta empeore el pronóstico. En esta revisión son destacables algunas observaciones:

1. Los porcentajes de citologías (+) post-histeroscopia en pacientes con patología benigna varían según el medio de distensión utilizado: líquido de alta viscosidad (dextran) 42 a 100% de los casos; de baja viscosidad (Ringer o solución fisiológica), 25 a 57%; y con CO₂, 0 a 25% de los casos.

2. Con presiones de distensión de la cavidad uterina inferiores a 70 mmHg no habría diseminación transtubaria.

3. La contaminación peritoneal sería mayor en la fase proliferativa del endometrio.

4. Se ha demostrado viabilidad en cultivo celular del material endometrial recolectado en el peritoneo de pacientes operadas de cáncer de endometrio.

5. La citología (+) postlegrado vs posthisteroscopia en perimenopáusicas con sangrado uterino anormal (SUA) no serían muy diferentes. Tampoco en cáncer de endometrio frente a diversas manipulaciones uterinas (14) (post-BEM 9%, postlegrado 10% y posthisteroscopia 13%).

En relación a esto último, Wang y Guo (19) reportan un estudio comparativo de 156 pacientes con cáncer endometrial sometidas a legrado vs.

histeroscopia informando el hallazgo de citología peritoneal (+) en 32% vs. 35%, respectivamente.

La única revisión sistemática de la literatura es la de Yazbeck y cols (20), quien encuentra cinco estudios adecuados para un metaanálisis: éste incluye 756 pacientes con cáncer endometrial de las cuales 40% fueron sometidas a histeroscopia preoperatoria y 60% fueron a legrado biopsico como estudio preoperatorio. El 10% de todas las pacientes presentaron citología peritoneal positiva para células neoplásicas, sin diferencia significativa entre las que tenían el antecedente de una histeroscopia previa. Las conclusiones de esta revisión son:

1. La histeroscopia diagnóstica no aumenta la frecuencia de células neoplásicas en el peritoneo

2. No hay respaldo para plantear un peor pronóstico en las pacientes con citología positiva secundaria a la histeroscopia

3. No existe razón para evitar la histeroscopia diagnóstica en el estudio inicial del cáncer endometrial.

A pesar de todo ello, desde el año 2000 no ha habido nuevas declaraciones de la SGO sobre el tema, manteniéndose hasta hoy vigentes sus recomendaciones. Una encuesta reciente (21) a 450 miembros de esta sociedad concluye lo siguiente: El 65% de los encuestados piensa que no debería removerse la citología peritoneal de la etapificación FIGO actualmente vigente. El 86% indicó que su decisión en términos de indicar tratamiento adyuvante se basa en estos casos en los factores de riesgo intratumorales para recidiva (grado de diferenciación, histología, penetración tumoral, etc.) y que el hecho de que la paciente hubiera sido sometida a una histeroscopia previa no modifica su decisión.

Es interesante examinar la experiencia japonesa publicada por Tanizawa y cols (22) en 1991 que reporta datos de 3681 pacientes con cáncer de endometrio con diferentes estadios tratados en 167 hospitales. De ellas, 1040 tenían el antecedente de una histeroscopia preoperatoria además del curetaje fraccionado de etapificación. Las pacientes no fueron randomizadas. La citología, evaluada al momento de la laparotomía no fue diferente entre el grupo con y sin histeroscopia. El autor concluye que la histeroscopia puede ser de valor en el estudio preoperatorio del cáncer endometrial y que no existe efecto apreciable en la citología peritoneal.

A la luz de la evidencia existente en la literatura, dada la falta de rigor metodológico de las publicaciones, no podemos concluir que la histeros-

copia sea inocua en términos del riesgo de diseminación de células neoplásicas. Evidentemente tampoco se puede aseverar lo contrario, por lo que, seguirá siendo aconsejable evitar la insuflación y manipulación uterina excesiva en casos sospechosos o confirmados, para eliminar o disminuir la contaminación peritoneal.

En la práctica clínica el cáncer endometrial es diagnosticado principalmente a través de BEM (23). Las ventajas de este procedimiento ambulatorio son su buen rendimiento diagnóstico y su validación como la estrategia de menor costo beneficio (24) cuando la prevalencia de cáncer endometrial es mayor al 15% y cuando la metrorragia en mujeres postmenopáusicas se asocia a endometrio engrosado en EcoTv.

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA HISTEROSCOPIA

El diseño metodológico que mejor evalúa un procedimiento diagnóstico es el de corte transversal. Sin embargo, en la literatura médica existen más de 3000 artículos relacionados con la histeroscopia, la mayoría de ellos no cumplen con esta característica por lo que la forma de abordar la data existente es a través de revisiones sistemáticas y metaanálisis:

En la Tabla I se condensan los resultados de 43.757 pacientes estudiadas en 7 metaanálisis (4,25-30) que evalúan diversos procedimientos diagnósticos, utilizando como control la histopatología. La limitante de estos estudios corresponde a las características de la población estudiada (diversas proporciones de mujeres premenopáusicas

y postmenopáusicas, sintomáticas y no sintomáticas), como también del origen de la muestra analizada (histerectomía, legrado, biopsia dirigida). A pesar de los sesgos enunciados, es posible concluir lo siguiente:

1. La EcoTv es un examen bien tolerado por las pacientes, con mínimo porcentaje de falla a diferencia de la Hx, BEM e HSG, procedimientos que tienen un porcentaje de fracaso de 4 a 10%.

2. Los exámenes ultrasonográficos (EcoTv e HSG) poseen alta sensibilidad (92-96%) pero mala especificidad (61-88%). En contraste, la BEM y la Hx presentan una sensibilidad modesta (75-86%) y una muy alta especificidad (96-99%). Ello los hace complementarios en clínica: estudio primario con EcoTv y definición diagnóstica con BEM o Hx.

3. La EcoTv frecuentemente se equivoca en predecir cáncer y patología endometrial. Es mejor examen para descartarlos, aunque presenta un 8% de falsos negativos para cáncer endometrial. Por ello se sugiere continuar estudio en síntomas persistentes o concentración de factores de riesgo. En postmenopáusicas el umbral de 5 mm determina qué pacientes deben continuar con estudios histológicos

4. Tanto Hx como BEM presentan mayor capacidad diagnóstica para cáncer en comparación con patología endometrial.

5. En los estudios de histeroscopia, la prevalencia de lesiones focales en la cavidad uterina fue 18% y tanto su sensibilidad como su especificidad para cáncer endometrial se mantuvieron en presencia de aquellas.

6. Los estudios de HSG no evalúan su rendimiento en cáncer endometrial. HSG mejora la ca-

Tabla I

COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE EXÁMENES PARA EL ESTUDIO ENDOMETRIAL. COMPILACIÓN DE 7 METAANÁLISIS QUE RESUMEN EVALUACIONES EN 43.757 PACIENTES

Examen	Histeroscopia (25)		Bx endometrial (26-28)		Eco TV (4,29)		HSG (30)
Estudios (n)	65		39		35		24
Pacientes (n)	26.346		9808		5.892		1.711
Tasa de fallos	4%		10%		0%		7%
	Ca. endo- metrio	Patología endometrial	Ca. endo- metrio	Patología endometrial	Ca. endo- metrio	Patología endometrial	Patología endometrial
Sensibilidad	86%	78%	68-81%	75%	96%	92%	95%
Especificidad	99%	96%	99%	99%	61%	81%	88%
PPT							
Positivo	72%	55%	82%	58%	31%	31-57%	91%
Negativo	0,6%	2,8%	0,9%	2%	2,5%	1%	7%

Bx: biopsia. Eco TV: ecografía transvaginal. HSG: histerosonografía. Ca: cáncer. PPT: probabilidad post test. (): referencia bibliográfica.

racterización de lesiones focales visibles o sospechadas en EcoTv.

Clark (31) en una revisión sistemática de la literatura concuerda con lo señalado y agrega lo siguiente respecto a Hx ambulatoria, EcoTv e HSG:

1. Hay ventajas específicas para cada examen: EcoTv e HSG permiten diagnóstico de eventuales patologías extra cavitarias con la adición de doppler y 3D es posible que mejoren su precisión diagnóstica. Hx tiene capacidad no solo diagnóstica sino también terapéutica.

2. El rendimiento diagnóstico de BEM e Hx para cáncer e hiperplasia endometrial es alto tanto en pre como en postmenopáusicas.

3. En postmenopáusicas sintomáticas, Hx (+) es superior a EcoTv para predecir patología endometrial; mientras que EcoTv (-) es más segura para descartarla.

4. En premenopáusicas sintomáticas EcoTv no tiene umbral de corte específico para diagnóstico de patología endometrial.

5. En relación a pólipos endometriales, HSG es más sensible y específica que EcoTv para su diagnóstico. Por otra parte, la probabilidad de encontrar cáncer o patología endometrial en un pólipo se estima en 1 y 20-30% respectivamente.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los antecedentes examinados, y mientras no exista una demostración concluyente de la inocuidad de la histeroscopia en cáncer endometrial, parece prudente abstenerse de realizar histeroscopias en casos sospechosos. Siempre que sea posible, será preferible hacer el diagnóstico con un dispositivo que obtenga tejido endometrial y que contamine lo menos posible la cavidad peritoneal con células neoplásicas. Sin embargo, dado que el riesgo de la contaminación es probablemente bajo, la Hx y la biopsia dirigida tienen indicación toda vez que los otros procedimientos no permitan la certeza diagnóstica.

Si bien existen múltiples publicaciones en relación al estudio de patología endometrial y los riesgos asociados a los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos empleados, no existe aun un protocolo de estudio suficientemente validado. De acuerdo a lo examinado y valorando los estudios randomizados controlados y publicados últimamente (3,32), existirían esfuerzos para lograrlo. Sin embargo, a falta de protocolos definidos, existen algunas recomendaciones y conceptos generales que pueden aplicarse al estudio del endometrio sintomático:

1. La EcoTv en el estudio inicial de la metrorragia es un examen de fácil aplicación, sensible y de bajo costo.

2. Todos los procedimientos ambulatorios invasivos de la cavidad uterina, tienen una tolerancia y posibilidad de ser completados más o menos similar. La histeroscopia ambulatoria no es superior a la BEM ni a la HSG. Distinto es el caso de la histeroscopia bajo anestesia, la cual puede compararse con el legrado uterino formal, donde ambos procedimientos requieren de dilatación del cuello uterino.

3. En la metrorragia post menopáusica con endometrio grueso diagnosticado por EcoTv, la BEM es la estrategia más económica y simple para descartar cáncer endometrial con un aceptable nivel de certeza.

4. En la metrorragia post menopáusica con endometrio fino diagnosticado por EcoTv, si el síntoma es aislado, se sugiere considerar el diagnóstico atrofia endometrial y controlar clínicamente a la paciente. Si el sangrado persiste o la paciente concentra factores de riesgo para cáncer endometrial la BEM también está indicada. Sin embargo, si ésta es impracticable, su resultado es no concluyente por muestra escasa u otra razón, la histeroscopia y biopsia dirigida o seguida de legrado sistemático de la cavidad son los procedimientos más seguros para descartar cáncer endometrial. Recordar siempre que la sensibilidad de histeroscopia se mantiene aún en presencia lesiones focales.

5. En mujeres pre y postmenopáusicas con metrorragia cuya EcoTv sugiere lesiones focales, la histeroscopia tiene una capacidad diagnóstica superior al resto de los exámenes evaluados en esta revisión, seguida luego de la histerosonografía. La histeroscopia permite biopsia dirigida inmediata y resolución quirúrgica en el mismo acto incluso en forma ambulatoria.

Por otra parte, en mujeres premenopáusicas con metrorragia y endometrio normal en EcoTv (homogéneo y de un grosor inferior a 16 milímetros), lo primero a considerar son los trastornos disfuncionales. Sin embargo, si el endometrio se mantiene engrosado, los síntomas persisten o resultan refractarios a los tratamientos hormonales, se hace necesario descartar patología endometrial. Nuevamente, la BEM representa una alternativa barata y útil, aunque debemos recordar que en esta situación clínica será menos sensible que una histeroscopia. Lo anterior debido a que en esta edad es menos probable encontrar un cáncer de endometrio. Parece entonces aceptable la

histeroscopia sin estudio histológico previo cuando la sospecha de cáncer no es francamente alta.

BIBLIOGRAFÍA

- Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-92.
- Clark TJ, Khan KS, Gupta JK. The diagnosis of intrauterine pathology in postmenopausal women: an evidence-based approach. *Rev Gynaecol Pract* 2002;2:109-16.
- Critchley HO, Warner P, Lee AJ, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess*. 2004;8(34):1-139.
- Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial Cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280(17):1510-7.
- Herzog TJ. Peritoneal Cytology Issues in Endometrial Cancers: Possible Iatrogenic Positive Washings. www.medscape.com/viewarticle/413007, Medscape coverage of 31st Annual Meeting of the SGO, February 5-9, 2000; San Diego, California.
- Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE, Grumbine FC, Abularach SM, Montz FJ. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in endometrial cancer. Program and abstracts of the 31st Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists; February 5-9, 2000; San Diego, California. Abstract 22.
- Sonoda Y, Zerbe M, Barakat RR, *et al.* High incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH). Program and abstracts of the 31st Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists; February 5-9, 2000; San Diego, California. Abstract 21.
- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, *et al.* Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55.
- Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:225.
- Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Neunteufel W, Frech I, Kaider A, Kainz C. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) vs. hysteroscopy and D & C. *Cancer* 2000;88(1):139-43.
- Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Chung TK. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2002;84(3):394-8.
- Kudela M, Pilka R. Is there a real risk in patients with endometrial carcinoma undergoing diagnostic hysteroscopy (HSC)? *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22(5):342-4.
- Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2): 223-7.
- Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Yu MY, Chan LY, Chung TK. Prospective self-controlled study on prevention of hysteroscopic dissemination in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(5): 921-6.
- Gu M, Shi W, Huang J, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Association between initial diagnostic procedure and hysteroscopy and abnormal peritoneal washings in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 2000;90(3):143-7.
- Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Medl M, Rosen A, Wierrani F, Neunteufel W, Frech I, Preyer O, Speiser P, Kainz C. Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial Cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(4):275-279.
- Biewenga P, de Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings? *Gynecol Oncol* 2004;93(1):194-8.
- Revel A, Tsafirir A, Anteby SO, Shushan A. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial Cancer cells? *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(4):280-4.
- Wang W, Guo Y. Value of hysteroscopy and dilatation and curettage in diagnosis of endometrial carcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002;37(9): 550-2.
- Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(4): 247-52. Epub 2005.
- Lee CM, Slomovitz BM, Greer M, Sharma S, Gregurich MA, Burke T, Lu KH, Ramondetta LM. Practice patterns of SGO members for stage IIIA endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98(1):77-83.
- Tanizawa O, Miyake A, Sugimoto O. Re-evaluation of hysteroscopy in the diagnosis of uterine endometrial Cancer. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1991;43(6):622-6.
- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial Cancer. *Lancet* 2005;366(9484):491-505.
- Dijkhuizen FP. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas* 2003;45(4):275-82.

25. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial Cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288(13):1610-21.
 26. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89(8):1765-72.
 27. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial Cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109(3):313-21.
 28. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(9):784-93.
 29. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(9):799-816.
 30. de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003;110(10):938-47.
 31. Clark TJ. Outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the management of endometrial disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:305-11.
 32. Bain C, Parkin DE, Cooper KG. Is outpatient diagnostic hysteroscopy more useful than endometrial biopsy alone for the investigation of abnormal uterine bleeding in unselected premenopausal women? A randomized comparison. *BJOG* 2002;109(7):805-11.
-

Revista de Revistas

Heparina de bajo peso molecular versus aspirina a dosis baja en mujeres con una pérdida fetal y un desorden trombofílico constitucional (1)

Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103(10):3695-9.

Análisis crítico: MILENA ZAMBONI T., JORGE CARVAJAL C. PHD.

Unidad de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Objetivo: Se realizó una evaluación prospectiva del efecto de trombopprofilaxis en mujeres con pérdida fetal no explicada desde las 10 semanas de amenorrea. **Método:** A un total de 160 mujeres con mutación del factor V heterocigoto, mutación del gen de protrombina G20210A o deficiencia de Proteína S, se les administró 5 mg de ácido fólico diario, previo a la concepción, para ser continuado luego durante todo el embarazo y 100 mg de aspirina o 40 mg de la heparina de bajo peso molecular enoxaparina desde las 8 semanas de embarazo. **Resultados:** 23 de las 80 pacientes tratadas con aspirina a bajas dosis y 69 de las 80 pacientes tratadas con enoxaparina tuvieron un recién nacido sano (OR: 15,5; IC95% 7-34; $p < 0,0001$). Enoxaparina fue superior a dosis baja de aspirina en todos los subgrupos definidos de acuerdo al tipo de trombofilia hereditaria que presentaran. La asociación con deficiencia de proteína S y/o anticuerpos positivos para antiproteína S se asoció a peores resultados. El peso del recién nacido fue mayor en mujeres tratadas con enoxaparina y los recién nacidos pequeños para la edad gestacional fueron más frecuentes en pacientes tratadas con dosis bajas de aspirina. No se evidenció efectos colaterales significativos en las pacientes ni en los recién nacidos. **Conclusiones:** Como no hay argumentos que prueben que la aspirina a dosis bajas puede tener efectos deletéreos, estos resultados avalan el uso de enoxaparina en estos embarazos de alto riesgo.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

En mujeres con trombofilia hereditaria y antecedente de un aborto mayor a 12 semanas, ¿la trombopprofilaxis mejora el resultado perinatal?

Se ha demostrado que las trombofilias hereditarias están asociadas a un aumento del riesgo de aborto y muerte fetal (2,3). Sin embargo, se desconoce con certeza el beneficio del tratamiento antitrombótico en prevención secundaria que permita disminuir la incidencia de pérdidas fetales en mujeres portadoras de trombofilias hereditarias.

B. El estudio (1)

Diseño: Estudio prospectivo randomizado, no ciego.

Pacientes: Se incluyeron pacientes con el antecedente de una pérdida fetal mayor a 10 semanas. Se estudiaron con: histerosalpingografía, cariotipo para ambos padres, test de tolerancia a la glucosa, serología para toxoplasma, función tiroidea, niveles de prolactina, niveles de progesterona plasmática, anticuerpos antinucleares, anticuerpo antifosfolípidos, ausencia de déficit de antitrombina o proteína C y niveles de homocisteína. Las pacientes fueron estudiadas entre los 6 y 12 meses posteriores a la pérdida fetal. Los criterios de exclusión fueron: cualquiera de las etiologías analizadas previamente, antecedente de trombosis, defectos congénitos letales, SHE y sus complicaciones, cualquier enfermedad infecciosa

durante el embarazo, púrpura trombocitopénico idiopático, eritroblastosis fetal, trauma durante el embarazo, diabetes mellitus y tabaquismo mayor a 10 cigarrillos/día. Los criterios de inclusión fueron: un aborto mayor a 10 semanas asociado a mutación del factor V Leyden o mutación factor II G20210A o déficit de proteína S.

Intervención: Se randomizaron a las pacientes en 2 grupos de estudio, el primero recibió 100 mg de aspirina/día, el otro 40 mg de enoxaparina/día. La trombopprofilaxis se inició a las 8 semanas. Todas las pacientes recibieron ácido fólico 5 mg, al menos un mes previo a la concepción.

Resultado primario evaluado: Tasa de nacidos vivos, aborto desde las 8 semanas, complicaciones hemorrágicas en la madre y recién nacido, peso de nacimiento, cualquier complicación del embarazo y cualquier manifestación anormal en el recién nacido. Se analizó el total de las pacientes y 3 subgrupos: mutación del factor V Leyden, mutación gen de protrombina y déficit de proteína S.

Resultados: Todos los grupos fueron similares en cuanto a sus características demográficas y momento del aborto en embarazo anterior. El tratamiento con enoxaparina resultó en una mayor tasa de hijos vivos en todos los grupos analizados (Tabla I). El peso de nacimiento fue mayor en mujeres tratadas con enoxaparina que en mujeres tratadas con aspirina ($p < 0,005$). No se observaron diferencias en los efectos colaterales de ambos fármacos, en la incidencia de hemorragia ni otra manifestación anormal en el recién nacido.

C. Análisis crítico

Validez interna: La pregunta está claramente definida. El estudio agrega conocimiento nuevo del problema, dado que no existían estudios previos que compararan estos dos tratamientos en

mujeres con esta condición. Se describe claramente como fueron reclutadas las pacientes, no encontrándose sesgos de selección. No se describe como se realizó la randomización a una u otra rama del estudio. Las pacientes incluidas fueron adecuadamente seleccionadas para que no hubiesen otros factores confundentes. Se describe suficiente información de los sujetos reclutados y respecto de la intervención efectuada. No hubo doble ciego, situación que podría comprometer los resultados del estudio. Tampoco se explicita el cálculo del tamaño muestral.

Comentarios: El estudio evaluado es de buen diseño, apropiado a la pregunta que se intenta responder. Sin embargo, existen ciertos factores que obligan a la cautela:

i. No existe comparación de los tratamientos efectuados con placebo por lo que no es posible calcular la eficacia del tratamiento.

ii. No es ciego en cuanto a su randomización ni al tratamiento recibido, lo que podría conducir a sesgo (4). Este aspecto es aliviado pues se analizan puntos finales fuertes evitando el sesgo (ejemplo: muerte).

iii. No existe cálculo de tamaño muestral, determinando una magnitud desconocida de error tipo I o alfa. Nuestra estimación de tamaño muestral, estimando un 80% de pérdida reproductiva para este tipo de población y una disminución del 50% de este riesgo con tratamiento, requiere de un tamaño muestral de 21 pacientes por rama, para un valor de p de 0,05 y un poder de 80%. En consecuencia, si bien no fue calculado por los investigadores, el tamaño muestral sería apropiado.

Conclusión: El estudio responde a la pregunta definida en el diseño, aporta información novedosa que debe ser considerada en el manejo de mujeres con esta condición. Los resultados deben ser tomados con cautela, ante la falta de cálculo del tamaño muestral.

Tabla I

TASA DE NACIDOS VIVOS SEGÚN TRATAMIENTO EN PACIENTES PORTADORAS DE TROMBOFILIA HEREDITARIA E HISTORIA DE UN ABORTO MAYOR A 10 SEMANAS

	Recién nacidos vivos n (%)		OR (IC 95%)	Valor p
	Enoxaparina	Aspirina		
Total	69 (86%)	23 (29%)	15,5 (7-34)	<0,005
Mutación factor V Leyden	34 (94%)	12 (33%)	34 (7-166)	<0,005
Mutación factor II G20210A	24 (80%)	10 (33%)	8 (2,5-26)	<0,005
Déficit de proteína S	11 (79%)	01 (07%)	48 (4-526)	<0,005

BIBLIOGRAFÍA

1. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103(10):3695-9.
 2. Middeldorp S. Pregnancy failure and heritable thrombophilia. *Semin Hematol* 2007;44(2):93-7.
 3. Stella CL, How HY, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome: controversies in screening and management. *Am J Perinatol* 2006; 23(8):499-506. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J* 2003;20(5):453-8.
-

Crónica

XXXI CONGRESO CHILENO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Estimados (as) Colegas:

Me es muy grato invitarlos a participar en el XXXI Congreso de Ginecología y Obstetricia que llevaremos a cabo entre el 20 al 24 de noviembre, en la hermosa ciudad de Viña del Mar (Informaciones: www.sochog.cl/congreso2007). Durante los cuatro días que se desarrollará el encuentro, referentes de la especialidad tanto nacionales como extranjeros, abordarán en diferentes módulos las siguientes temáticas: anticoncepción, piso pélvico, ginecología infanto-juvenil, medicina materno-fetal y reproductiva, oncología ginecológica, sexualidad y terapia de reemplazo hormonal.

Este año estamos muy orgullosos de contar con la presencia de la Presidenta de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, Dra. Dorothy Shaw, la primera mujer presidente de FIGO y destacada académica de la University of British Columbia, Vancouver, Canadá.

Junto con esta especial participación, en esta oportunidad también queremos compartir el fruto de nuestra alianza con la Sociedad Canadiense de la especialidad (SOGC), invitándolos a que se inscriban en el Curso de Capacitación Pre Congreso: Advances in Labour and Risk Management (ALARM) que estará dirigido por el Vicepresidente Ejecutivo de la SOGC, Dr. André Lalonde.

ALARM es un programa internacional que tiene como objetivo entregar información sobre las principales causas de la mortalidad materna y neonatal y que además proporciona los lineamientos para gestionar acciones que contribuyen a dis-

minuir los lamentables índices de salud materna, perinatal e infantil en países de menores recursos, contribuyendo de esta manera a incrementar las expectativas de vida de las naciones. ALARM se ha realizado con éxito en más de 20 países, convocando a más de mil profesionales y por ello, estamos seguros que la experiencia chilena será igual de satisfactoria.

La invitación está abierta para que participen con nosotros en este encuentro que ha sido organizado con el mejor de los espíritus, el que esperamos se transmita a ustedes para que continúemos mejorando la calidad de la especialidad, con la convicción de estar entregando un pequeño, pero significativo aporte al bienestar y desarrollo del país.

A su vez, nos hemos preocupado de contar con infraestructura y servicios adecuados para garantizar a los asistentes comodidad necesaria, para que cada jornada sea aprovechada al máximo. Asimismo, la planificación del Congreso, ha sido pensada no solamente como una oportunidad para adquirir conocimiento, sino que también como un espacio para compartir y establecer lazos, elemento que siempre es importante para potenciar la unión de los colegas a favor de la actividad médica.

Los espero, reciban un cordial saludo,

Dr. EGHON GUZMÁN B.
Presidente de la Sociedad Chilena de
Obstetricia y Ginecología.

DR. JOHN BILLINGS

El 2 de abril de 2007, fallece en su hogar a los 89 años tras una breve enfermedad, el médico neurólogo australiano John Billings (1). Junto a su esposa Evelyn fueron los pioneros del desarrollo del método de planificación natural de la familia que lleva su nombre: método de la ovulación o método de Billings.

En 1972, reportan las características de los cambios del moco cervical durante el ciclo menstrual (2) y su asociación con la fertilidad de la mujer. Estos cambios son fácilmente reconocidos por la mujer previamente capacitada y puede utilizarlos tanto para la prevención como la búsqueda de gestaciones. Lo más importante de este método es que no interfiere en la fisiología del proceso reproductivo, por lo que está libre de efectos secundarios, no tiene contraindicaciones médicas, ni costo económico para la usuaria una vez instruida.

Estas características determinaron que la Organización Mundial de la Salud (WHO), desarrollara un estudio multicéntrico (Auckland, Bangalore, Dublín, Manila, El Salvador) para verificar su aplicabilidad y efectividad, los que fueron publicados en la prestigiosa revista *Fertility & Sterility* (3-7). Los excelentes resultados de efectividad obtenidos se presentan en la Tabla I (5). Se demostró así que mujeres con fertilidad probada, de diferentes nacio-

nalidades y condición socio-cultural, pueden reconocer y diferenciar sus períodos de infertilidad y fertilidad con gran efectividad y utilizarlo en la planificación de sus familias. Posteriormente, WHO lo incluye dentro de las alternativas de métodos para planificación familiar, siendo incorporado en más de 100 países, incluida China donde es el único método de planificación natural de la familia con aprobación gubernamental.

Pérez y cols (8), introdujeron el método en Chile y sus primeros resultados destacan la importancia y las diferencias de la enseñanza por instructores expertos e inexpertos. Actualmente en Chile, hay varios centros privados, públicos y universitarios, donde se capacitan instructoras y usuarias con excelentes resultados, destacando la Unidad de Planificación Natural de la Familia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Sótero del Río.

Lamentamos profundamente el fallecimiento de este destacado médico, fiel seguidor de los principios hipocráticos del "primum non nocere", por su gran contribución a la familia y la medicina reproductiva.

Dr. ENRIQUE DONOSO S.
Editor Jefe.
Revista Chilena de
Obstetricia y Ginecología.

Tabla I

PROBABILIDAD DE EMBARAZO POR FASE DEL CICLO Y DIAS DESDE EL ULTIMO DÍA DE MOCO CERVICAL TIPO FÉRIL (DÍA PEACK)

<i>Fase del ciclo</i>	<i>Relación con el día peak (DP)</i>	<i>Ciclos con coito</i>	<i>Nº de embarazos</i>	<i>Probabilidad de embarazo</i>
Moco pegajoso (sticky)	DP -4 o antes	81	2	0,024
Moco pegajoso (sticky)	DP -3 a DP -1	6	3	0,500
Moco resbaloso (slippery)	DP -4 o antes	17	6	0,353
Moco resbaloso (slippery)	DP -3 a DP -1	22	12	0,546
Día peak	DP 0	9	6	0,667
Post peak	DP -1	18	8	0,444
Post peak	DP -2	44	9	0,205
Post peak	DP -3	112	10	0,089
Fuera del período fértil	—	6.158	22	0,004
Todas las fases	—	6.467	78	0,012

Fuente: datos obtenidos de cita 5.

BIBLIOGRAFÍA

1. WOOMB. Death of Dr John Billings. Hallado en: www.woomb.org
2. Billings EL, Billings JJ, Brown JB, Burger JC. Symptom and hormonal changes accompanying ovulation. *Lancet* 1972;1(7745):282-4.
3. WHO. A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning. I. The teaching phase. *Fertil Steril* 1981;36:152-8.
4. WHO. A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning. II. The effectiveness phase. *Fertil Steril* 1981;36:591-8.
5. WHO. A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning. III. Characteristics of the menstrual cycle and of the fertile phase. *Fertil Steril* 1983;40:773-8.
6. WHO. A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning. IV. The outcome of pregnancy. *Fertil Steril* 1984;41:593-8.
7. WHO. A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning. V. Psychosexual aspects. *Fertil Steril* 1987;47:765-72.
8. Pérez A, Zabala A, Larraín A, *et al.* The clinical efficiency of the ovulation method (Billings). *Rev Chil Obstet Ginecol* 1983;48:97-102.

LEY N° 20.166 (http://www.mintrab.cl/descargar/ley_20166.pdf)

La Ley N° 20.166, del 12 de febrero de 2007, extiende el derecho de las madres trabajadoras a amamantar a sus hijos aún cuando no exista sala cuna, modificando el artículo 203 y sustituyendo el artículo 206, del Título II del Código del Trabajo: DE LA PROTECCIÓN A LA MATERNIDAD (<http://www.dt.gob.cl/legislacion/1611/printer-59096.html>).

Artículo 206. Las trabajadoras tendrán derecho a disponer, a lo menos, de una hora al día, para dar alimento a sus hijos menores de 2 años. Este derecho podrá ejercerse de alguna de las siguientes formas a acordar con el empleador:

- a) En cualquier momento dentro de la jornada de trabajo.
- b) Dividiéndolo, a solicitud de la interesada, en dos porciones.
- c) Postergando o adelantando en media hora, o en una hora, el inicio o el término de la jornada de trabajo.

Este derecho podrá ser ejercido preferentemente en la sala cuna, o en el lugar que se encuentre el menor.

Para todos los efectos legales, el tiempo utilizado se considerará como trabajado.

El derecho a alimentar consagrado en el inciso primero, no podrá ser renunciado en forma alguna y le será aplicable a toda trabajadora que tenga hijos menores de dos años, aun cuando no goce del derecho a sala cuna, según lo preceptuado en el artículo 203.

Tratándose de empresas que estén obligadas a lo preceptuado en el artículo 203, el período de tiempo a que se refiere el inciso primero se ampliará al necesario para el viaje de ida y vuelta de la madre para dar alimento a sus hijos. En este caso, el empleador pagará el valor de los pasajes por el transporte que deba emplearse para la ida y regreso de la madre.⁷⁴

⁷⁴Artículo sustituido, como aparece en el texto, por el Artículo Único N° 2, de la Ley N° 20.166 (D.O. 12.02.07).