

Editorial

INICIATIVA FIGO DE PREVENCIÓN DEL ABORTO INSEGURO: VISIÓN DESDE EL MINISTERIO DE SALUD

“El aborto es una decisión personal tomada habitualmente como último recurso. Además los servicios de salud tienen la obligación ética de atender de la misma forma a todas las personas que solicitan atención médica. Por lo tanto, las sociedades deben garantizar que las mujeres con complicaciones derivadas de abortos legales o ilegales sean tratadas con pleno respeto y reciban una atención médica de la misma calidad que la brindada a cualquier otra persona que busca ayuda médica”. Aníbal Faúndes y José Barzelato, “El Drama del Aborto. En Busca de un Consenso” (1).

La inclusión de un tema tan relevante como el aborto inseguro en la revista de la Sociedad, permite compartir con la comunidad gineco-obstétrica nacional distintas miradas, como las señaladas en las Editoriales previas, escritas por el Dr. Aníbal Faúndes primero (2), y más recientemente por el Editor de la Revista (3).

La Organización Mundial de la Salud (1992) define el aborto inseguro como “un procedimiento para finalizar un embarazo no deseado que realizan personas que carecen del entrenamiento necesario o que se lleva a cabo en un ambiente donde se carece de un estándar médico mínimo, o ambos”.

El embarazo no deseado, o no planificado, condición que predispone a la realización voluntaria de un aborto provocado, se asocia –entre muchos factores– con una falta de información de la mujer sobre su fisiología reproductiva y el no uso, o uso inadecuado, de métodos anticoncepcionales eficaces. Quienes sufren mayormente las consecuencias de los abortos inseguros son las mujeres de los sectores más pobres; las mujeres con mayores recursos, pueden acceder a abortos seguros, aunque estos sean ilegales.

El acceso a la anticoncepción moderna puede reducir pero nunca eliminar la necesidad de un aborto; dado que ningún anticonceptivo es 100% efectivo, continuará habiendo embarazos no deseados, a los cuales las mujeres pueden considerar

poner término a través del aborto inducido.

A nivel internacional, el aborto inseguro es considerado una pandemia persistente y prevenible; alrededor del 13% de las muertes relacionadas con embarazos han sido atribuidas a las complicaciones de los abortos inseguros, con una cifra anual estimada de 68.000 muertes (una cada 8 minutos). Se estima que alrededor de 20 millones de los abortos inducidos anualmente –cerca de la mitad– son inseguros; 95% de estos abortos ocurre en países en vías de desarrollo (4). En América Latina y el Caribe se estima que hay más de un aborto inseguro por cada 3 nacidos vivos (OMS, 1998).

En este escenario, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) formó un Grupo de Trabajo sobre Prevención del Aborto Inseguro, que conduce nuestro destacado colega el Dr. Faúndes. Esta Iniciativa de FIGO se suma a otras múltiples intervenciones de la comunidad internacional para reducir la morbilidad y mortalidad materna asociada al aborto inseguro, en especial en el mundo en desarrollo. Dado a que esta iniciativa propone la participación conjunta de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología local y del Ministerio de Salud de cada país participante, es mi interés aportar mi visión como referente técnico ministerial en el tema.

Abordaje del aborto provocado en Chile

Nuestro país ha acumulado en los últimos 50 años una exitosa experiencia en el abordaje de este importante problema de salud pública y de la salud de las mujeres. En 1960 el número de egresos hospitalarios por aborto alcanzaba a 57.368, de los cuales un 75 a 90% eran provocados, responsables de un 35 a 40% de las muertes maternas. La magnitud del problema llevó al Profesor Hernán Romero –Director del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Chile y presidente del Colegio Médico– a hablar de la “epidemia” del aborto provocado (5,6).

En respuesta a esta grave situación, en 1962 el Director General del Servicio Nacional de Salud (SNS), convoca un grupo asesor –la Comisión Asesora en Política de Regulación de la Fecundidad– para reducir la alta incidencia de abortos inducidos y sus complicaciones, y para reducir el alto costo asociado al tratamiento de los abortos complicados. En 1964, siguiendo la recomendación de esta Comisión Asesora, se formula la política de planificación familiar del Gobierno de Chile, la cual se incluye en las actividades de protección de la salud materno-infantil; su objetivo general era *“reducir los riesgos asociados a la práctica del aborto inducido en condiciones inseguras”*..., *“garantizando el respeto a la conciencia de las personas y su dignidad”*.

La importante reducción observada en la magnitud del aborto provocado –número de egresos hospitalarios por abortos inducidos y la mortalidad materna por aborto (de 302 muertes anuales en 1960, hoy debemos lamentar no más de 4 - 5 muertes)– refleja la exitosa implementación en el país de las actividades de planificación familiar/regulación de la fertilidad. La prevalencia actual de uso de métodos anticonceptivos en la población usuaria del sistema público de salud se estima en un 60%; si bien los indicadores cuantitativos son altamente satisfactorios, hay otros aspectos cualitativos en los cuales es posible avanzar.

En la actualidad la realización de cualquiera forma de aborto está completamente prohibida y penalizada en el país, luego de la eliminación del “aborto terapéutico” en Septiembre de 1989, por el Gobierno Militar; por su condición de ilegalidad y de penalización, no se dispone de cifras reales para conocer la magnitud del aborto provocado.

A través de estimaciones indirectas, a partir del número de egresos hospitalarios por complicaciones, la cifra va desde alrededor de 60.000 abortos por cada 100 mujeres de 15 a 49 años (7) a 120.000 abortos clandestinos al año (8). En el instrumento que recoge la información sobre los egresos hospitalarios (Informe Estadístico de Egreso Hospitalario), en muchos casos no se precisa la naturaleza del aborto (espontáneo, provocado). El año 2006 se registraron 23.052 egresos por aborto, y se estima que un 20% de estos abortos son espontáneos, por lo cual 18.350 de estos egresos corresponderían a complicaciones de abortos provocados.

Más allá de la cifra que más se aproxime a la realidad nacional de esta práctica, lo realmente importante es como reducir la necesidad de muchas mujeres de tomar esta decisión tan dramática, ante situaciones personales muy complejas, con sus potenciales riesgos de morbimortalidad, sea a través

de la prevención del embarazo no deseado –que ha sido la política institucional que ha seguido el Ministerio desde hace casi 45 años– o, de un manejo integral adecuado, que permita reducir estos riesgos y se oriente a prevenir una recurrencia a futuro.

El contexto internacional actual

Los conceptos de Salud Sexual y de Salud Reproductiva, originalmente propuestos por la Organización Mundial de la Salud, con la activa movilización internacional de organizaciones sociales y de mujeres, fueron aprobados y ratificados a través del consenso alcanzado en diversas conferencias internacionales realizadas en los últimos 15 años: Conferencia Mundial sobre Población y Desarrollo (El Cairo, 1994), Conferencia Mundial sobre la Mujer, (Beijing, 1995), Cumbre del Milenio (Nueva York, 2000).

Para el logro de una buena Salud Sexual y Reproductiva (SSR) en todas las personas, se ha asignado especial relevancia al reconocimiento y respeto de los derechos reproductivos y sexuales individuales, entendidos como el derecho de hombres y mujeres a decidir libremente y a tener opciones en lo concerniente a la libertad y seguridad de la persona, en el ejercicio de su sexualidad y capacidad reproductiva, el derecho a la vida, la calidad de atención en salud, el acceso a la información, y otras cuestiones como la privacidad y la confidencialidad en la toma de decisiones en el ámbito de su SSR.

Hoy se reconoce que los derechos sexuales y reproductivos son parte de los derechos humanos, derechos que el Estado tiene la responsabilidad de adoptar las medidas que sean necesarias para asegurar su ejercicio a todas las personas, sin ninguna forma de discriminación. En la atención integral de la salud de la mujer, resulta fundamental asegurar las condiciones que le permitan hacer decisiones reproductivas debidamente informadas, entregando servicios de buena calidad en los distintos sistemas y niveles de atención (público y privado).

En el marco ético formulado en 1994 por la OMS, en relación a los cuidados ginecológicos y obstétricos, se destaca el principio de autonomía (rol que la mujer debe adoptar en el cuidado de su salud). Este principio invita a tratar a cada individuo como una persona libre e independiente, capaz de tomar decisiones y aceptar la responsabilidad de ellas; sirve de base al consentimiento informado de las personas ante decisiones relacionadas con su aceptación o rechazo, de distintos procedimientos médicos.

En el caso del aborto, implica reconocer que

cada mujer puede decidir continuar o interrumpir su embarazo. Este principio obliga al prestador de servicios de salud a guardar el secreto profesional, como parte de los derechos del paciente a la privacidad y a la confidencialidad: Comité de Derechos Humanos (ONU, 2000) “...el forzar a una mujer embarazada a llevar a término un embarazo no deseado o riesgoso para su salud, puede llevar a situaciones que constituyen un trato cruel, inhumano o degradante.”

Una mujer que cursa un embarazo no deseado –independiente de lo que puedan pensar terceras personas– tiene diferentes opciones: continuar el embarazo y aceptar al recién nacido/a; aceptar el embarazo y entregar el recién nacido/a en adopción, o interrumpir el embarazo. Cuando una mujer solicita atención por aborto, sus necesidades están determinadas por sus circunstancias particulares, por diversas situaciones específicas muy complejas; por ello, resulta fundamental tener una actitud empática en su atención, centrada en los aspectos propiamente relacionados con su salud.

Como sujeto de derechos, cualquiera sea la opción que elija, la mujer tiene derecho a una atención integral en salud y por lo tanto el sistema sanitario debe disponer de una normativa que la proteja y le brinde opciones en ese momento de máxima vulnerabilidad. Los marcos de los derechos humanos y la bioética definen que estas mujeres en situación de aborto deben recibir una atención digna, humanizada y de alta calidad, evitando el maltrato innecesario al interior de los establecimientos hospitalarios (humanización). Esta ha sido una demanda concreta para nuestro sector por parte de diferentes organizaciones de la sociedad civil.

La calidad de atención en este ámbito implica apoyar y respetar la toma de decisiones informadas de las mujeres; garantizar la confidencialidad, privacidad y respeto a estas decisiones (interacción adecuada entre las mujeres y el personal de salud, respeto a los principios fundamentales de la bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia); en establecimientos debidamente equipados y uso de tecnologías adecuadas por personal de salud calificado (9).

Modelo de reducción de riesgos y daños en salud

La mayoría de las acciones de salud que requieren las mujeres son realizadas por ginecólogos y obstetras. En el Congreso Mundial de la especialidad (1994), el Dr. Mahmoud Fathalla presidente de FIGO, en su documento “Salud de la mujer: una mirada global”, señala: “*La especialidad de la Gineco-*

Obstetricia ha desarrollado tecnologías que pueden salvar vidas y mejorar la salud de las mujeres; sin embargo, el impacto sobre la salud de las mujeres aún deja bastante que desear. No podemos seguir escondiendo nuestras cabezas en las arenas de la biología y dar la espalda a las realidades sociales que afectan negativamente la salud de las mujeres. Nosotros podemos ser tanto parte del problema como parte de la solución”.

Los derechos a la salud y a la información están fuertemente ligados a la justicia social; el derecho a la información (Artículo 19, Declaración Universal DDHH), constituye un aspecto central en la toma de decisiones y sirve de base para el ejercicio de otros derechos. La operacionalización de estos derechos constituye la base del modelo de reducción de riesgos y daños en salud, desarrollado en Uruguay por médicos gineco-obstetras del ámbito académico y asistencial, con apoyo de FIGO e IPPF (10).

Este modelo –acogido por el Ministerio de Salud Pública uruguayo se materializa en una norma de atención sanitaria a nivel nacional (11)– ha permitido abordar el problema del embarazo no deseado y el aborto inseguro en los servicios de salud, dentro del marco legal vigente, y el respeto de los derechos de las mujeres. Este modelo se ha basado en el concepto de informar, que en términos legales es diferente al de prescribir o promocionar una decisión determinada.

Mejoramiento de los servicios de SSR

Muchos de los conceptos internacionales señalados están contenidos en los principios que han desarrollado los sucesivos Gobiernos democráticos a partir de 1990 (igualdad del hombre y la mujer en todos los planos de la sociedad; autonomía de la mujer como persona capaz de tomar sus decisiones y comprometerse con la sociedad; dignidad de la mujer y la valoración de sus capacidades y su quehacer).

En 1997, el Ministerio de Salud define la Salud Sexual y Reproductiva como una de las 16 Prioridades Nacionales de Salud, y ha definido metas específicas en este ámbito como parte de los Objetivos Sanitarios para la década 2000 – 2010, y como metas accesorias en los compromisos del país en las Metas de Desarrollo del Milenio. Uno de los 3 objetivos sanitarios formulados en relación a este tema es: Reducir la incidencia del aborto provocado, a través del mejoramiento de la oferta y la calidad de los servicios de SSR (prevención primaria), con una focalización especial en la población de mayor riesgo de aborto provocado. La prevención de la recurrencia del aborto requiere de una ade-

cuada coordinación entre los servicios hospitalarios que atienden mujeres después de un aborto y los establecimientos de atención primaria (12).

La no accesibilidad a ninguna forma de aborto, requiere ofrecer a la población servicios de SSR de la mejor calidad posible (decisión personal plenamente informada, amplia gama de métodos anticonceptivos eficaces), a través del reconocimiento y pleno respeto de los derechos reproductivos individuales; este desafío requiere de un cambio de mentalidad tanto por parte de los prestadores como de la población usuaria.

Las "Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad" (Ministerio de Salud, 2007), aprobadas por Decreto Supremo, precisan que en las actividades relacionadas con la SSR, debe respetarse el derecho a la privacidad y confidencialidad: *"La preservación de la intimidad y la privacidad de los individuos, así como el favorecer la autonomía y el proceso de la toma de decisiones, resultan básicos para quienes trabajan en los temas de salud sexual y reproductiva. Por ello, la atención debe realizarse en un ambiente privado, asegurando a quien consulta que la información que entrega es confidencial"* (13).

Conclusión

La tarea de elaborar un Plan de Acción que permita abordar integralmente la problemática del aborto inseguro en nuestro país, a través del trabajo conjunto entre la Sociedad Chilena de Ginecología y Obstetricia, el Ministerio de Salud y otras instituciones nacionales e internacionales, con la activa participación de grupos organizados de la sociedad civil, constituye una oportunidad para dar un nuevo paso en la protección de la salud y los derechos de las mujeres de nuestro país. El aporte de los ginecólogos y obstetras, médicos de mujeres, es funda-

mental, para el desarrollo y la implementación del Plan que logremos construir en forma asociada.

Dr. René Castro S.
Programa Salud de la Mujer.
Ministerio de Salud de Chile.

BIBLIOGRAFIA

1. Faúndes A, Barzelato J. El Drama del Aborto. En Busca de un Consenso. Editorial Tercer Mundo (Bogotá, 2005).
2. Faúndes A. La Iniciativa de FIGO para la prevención del aborto inseguro, Rev Chil Obstet Ginecol 2008;73(4):221-2.
3. Donoso E. ¿Unsafe abortion en Chile? Rev Chil Obstet Ginecol 2008;73(6):359-61.
4. OMS: Aborto sin Riesgo: Guía técnica y de política para sistemas de salud (2003).
5. Plaza S, Briones A. El Aborto como Problema Asistencial. Rev Méd Chile, 1963.
6. Armijo R, Monreal T. Epidemiología del Aborto Provocado en Santiago, Rev Méd Chile, 1964.
7. Lavín P. Informe preliminar sobre la caracterización de los casos y costos del tratamiento del aborto hospitalizado en Santiago de Chile (Bogotá, 1994).
8. Weisner M. Aborto Clandestino: Ayer, Hoy y ¿Mañana? VI Congreso Chileno de Antropología. Valdivia, Noviembre 2007.
9. IPAS: La atención del aborto centrada en la mujer (2006).
10. Carino G, Barroso C, Ward V. Un modelo basado en derechos: perspectivas desde los servicios de salud, (IPPF, Iniciativas Sanitarias, Uruguay, Febrero de 2008).
11. Ministerio de Salud Pública: Ordenanza 369/04 (Uruguay, Agosto de 2004).
12. Ministerio de Salud. Los Objetivos Sanitarios para la década 2000 -2010; 9-12, 2002.
13. Ministerio de Salud. Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad, 2007.

Trabajos Originales

PREVALENCIA Y DETERMINANTES DE LAS INFECCIONES VAGINALES EN LAS MUJERES RECLUIDAS EN UNA CÁRCEL COLOMBIANA

Nahyr López-Barbosa. ^{1a}, Miguel Ángel Castro-Jiménez. ^{1b}, Edna Magaly Gamboa-Delgado. ^{1c}, Lina María Vera-Cala. ^{1b}

¹ Grupo GUINDESS, Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

^a Ingeniera de Sistemas, Magíster en Bioestadística. ^b Médico Cirujano, Magíster en Epidemiología. ^c Nutricionista, Magíster en Epidemiología.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia y los factores determinantes de las infecciones vaginales en mujeres recluidas en una cárcel de Bucaramanga, Colombia. **Método:** Estudio de corte transversal. Se recolectaron factores sociodemográficos y clínicos, antecedentes de tabaquismo, síntomas previos y comportamiento sexual. Se tomaron muestras de flujo vaginal para determinar microscópicamente el agente causante de infección. Se utilizó regresión log-binomial para calcular razones de prevalencia (RP), intervalos de confianza (IC95%) y valores p. El ajuste global del modelo final se evaluó con la razón de probabilidad (likelihood ratio). **Resultados:** La prevalencia global de las infecciones evaluadas fue del 28,2%. Los factores asociados con una mayor probabilidad de tener una infección vaginal al momento del estudio fueron: tabaquismo (RP: 1,71; IC95%: 1,08-2,71); edad mayor a 35 años (RP: 1,41; IC95%: 1,01-1,97); el antecedente de flujo vaginal maloliente (RP: 2,22; IC95%: 1,42-3,47) y duchas vaginales (RP: 1,71; IC95%: 1,08-2,71). **Conclusiones:** Las mujeres que se encuentran en centros de reclusión podrían tener una mayor frecuencia de factores de riesgo para infecciones vaginales y de enfermedades sexualmente transmitidas. En este grupo es recomendable la realización de un programa de educación y de detección temprana de estas entidades como actividad regular de prevención.

PALABRAS CLAVE: *Prevalencia, factores de riesgo, vaginitis, prisiones, Colombia*

SUMMARY

Objective: To determine the prevalence and the determining factors of vaginal infections in women imprisoned in a prison in Bucaramanga, Colombia. **Method:** Cross-sectional study. Socio-demographic and clinical factors were collected, as well as smoking antecedents, previous symptoms and sexual behaviour. Specimens of discharge vaginal were collected by trained personal to microscopically determine the infection agent. Log-binomial regression was used to calculate prevalence ratios (PR), 95% confidence intervals (CI95%), and p-values. The likelihood ratio test was used to assess the overall significance of the model. **Results:** The global prevalence of vaginal infections was 28.2%. The factors associated with a higher risk of vaginal infection at the time of the study were: a. smoking (PR: 1.71; 95%CI: 1.08-2.71); b. age over 35 (PR: 1.41; 95%CI: 1.01-1.97); c. the antecedent symptom of bad-smelling vaginal discharge (PR: 2.22; 95%CI: 1.42-3.47) and d. vaginal douches (PR: 1.71; 95%CI: 1.08-2.71). **Conclusion:** Those women imprisoned in penitentiaries may have a higher frequency of risk factors of vaginal infections. In this group, it is recommendable to create an awareness and early-detection program for these entities as a regular prevention activity.

KEY WORDS: *Prevalence, risk factors, vaginitis, prisons, Colombia*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones vaginales son un conjunto de entidades ginecológicas relativamente frecuentes, y caracterizadas por la alteración de la flora vaginal normal con disminución de lactobacilos y aumento de agentes infecciosos que abarcan virus, bacterias, protozoarios y hongos (1). Aunque las infecciones pueden presentarse asociadas con flujo vaginal, mal olor, dolor, ardor y prurito, no todas son sintomáticas y su prevalencia real es difícil de establecer en la comunidad (2,3). Sin embargo, algunos estudios estiman que la prevalencia de vaginosis bacteriana puede variar entre 5 y 26% en embarazadas (4-6) y entre 24 y 37% en mujeres atendidas en clínicas de infecciones transmitidas sexualmente (ITS) (7).

Múltiples factores facilitan la presencia de infección vaginal, e incluyen desde comportamientos sexuales, hasta condiciones patológicas de base poco frecuentes como las neoplasias malignas (8). Algunos de estos condicionantes podrían ser más frecuentes en una población cautiva (9), como las mujeres recluidas en cárceles, que en la población general misma, sin embargo, la información en estos grupos también es limitada.

Los objetivos de este estudio fueron establecer la prevalencia de algunas infecciones vaginales y evaluar las condiciones que determinan su presencia en las mujeres recluidas en una cárcel de la ciudad de Bucaramanga, Colombia.

MATERIAL Y MÉTODO

Descripción y tipo de estudio. Este es un estudio transversal realizado a las internas en la cárcel de mujeres de la ciudad de Bucaramanga (Santander, Colombia) durante el segundo semestre del 2004. Todas las mujeres entre 19 y 49 años (n=252) fueron consideradas elegibles para el estudio, excluyendo a las que se encontraban embarazadas o en período de lactancia.

Tamaño de muestra y muestreo. Con base en una prevalencia de infección vaginal esperada del 20%, un poder del 80% y un nivel de significación del 5% se determinó que era necesaria la participación de 124 mujeres. Teniendo en cuenta que las mujeres estaban organizadas en tres patios o secciones (asimilados como estratos), se realizó un muestreo estratificado, proporcional al número de elegibles por patio.

Variables de interés. Se recolectó información acerca de las siguientes variables: a. características sociodemográficas (edad, nivel educativo, hacinamiento en celdas); b. antecedentes gineco-obsté-

tricos (edad al inicio de las relaciones sexuales, número de compañeros sexuales, tiempo desde la última relación sexual, género de la pareja sexual actual, antecedente de infecciones vaginales, fecha de la última regla, uso de métodos de planificación familiar y de duchas vaginales, presencia actual de síntomas y antecedente de infecciones de transmisión sexual); c. antecedente de tabaquismo; d. antecedente de uso de medicamentos y; e. características clínicas del cuello uterino y microscópicas del flujo vaginal. La infección vaginal actual fue definida como la presencia de *Trichomona*, pseudomicelios o *Gardnerella*, con ausencia o escasa presencia de *Lactobacillus* y reacción leucocitaria.

Procedimiento de recolección de información. Previa sensibilización y explicación del estudio, se realizó una entrevista a cada mujer usando un formato con las variables de interés. Un módulo especial se utilizó para describir los hallazgos físicos durante el procedimiento de toma de muestra y el informe del frotis vaginal. En estas fases participaron estudiantes de Bacteriología de la Universidad Industrial de Santander (UIS) previamente entrenados.

Procedimiento para la toma y procesamiento del frotis vaginal. Las muestras se obtuvieron de endocérnix, exocérnix, fondo de saco de Douglas y paredes vaginales. Se describieron las características macroscópicas de la secreción vaginal. Se utilizó un escobillón para la toma de muestra del endocérnix que fue depositado en un tubo de ensayo con 2 ml de solución salina estéril. Posteriormente, un segundo escobillón se utilizó para obtener una muestra del fondo de saco de Douglas y determinar el pH del flujo vaginal. Para realizar la prueba de aminas, una gota de hidróxido de potasio al 10% se añadió a otra muestra. Una lámina con la muestra de los escobillones fue observada al microscopio con aumentos de 10X y 40X. Se realizó coloración de Gram a las láminas y posteriormente fueron observadas en el microscopio con aumento de 100X.

Control de calidad. Los resultados diagnósticos del estudio fueron evaluados por una docente de la escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad Industrial de Santander (UIS), con amplia experiencia en microbiología. La base de datos fue elaborada con el paquete estadístico Epi Info 6.04d, evaluando y corrigiendo los errores de digitación.

Análisis de datos. Se realizó análisis univariado calculando media y desviación estándar (DE) para variables cuantitativas y proporciones para categóricas. La comparación de dos proporciones se realizó con la prueba de Chi al cuadrado. Se obtuvieron razones de prevalencia (RP), intervalos de confianza al 95% (IC95%) y valores de p usando regresión

log-binomial bivariada y multivariada. Los valores mayores de 1,0 significan que la presencia de ese factor aumentaba la probabilidad de diagnóstico de infección vaginal. Se evaluó la linealidad de las variables continuas de forma gráfica y por medio de la prueba de Box-Tidwell. Las variables fueron seleccionadas siguiendo los criterios de Greenland. El ajuste del modelo final fue evaluado calculando el Likelihood Ratio (LR) test. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico Stata 8.2.

Aspectos éticos: En esta investigación no hubo riesgo físico ni psicológico para las participantes. Las mujeres que ingresaron al estudio firmaron voluntariamente un formato de consentimiento informado, en el cual se les comunicó el tipo de estudio, el procedimiento a realizar, se les garantizó la confidencialidad de los resultados y se les explicó la opción de no responder las preguntas. Se respetaron las normas de investigación en humanos de la resolución 008 430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Los resultados obtenidos fueron explicados por separado a cada persona y se les ofreció asesoría profesional. Este proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander.

RESULTADOS

Factores sociodemográficos. La edad media de las 124 participantes fue de 30,6 años (DE: \pm 8,4 años; rango: 19-49 años). Del total, 11 (8,9%) mujeres no habían estudiado, 53 (42,7%) estudiaron sólo primaria, 55 (44,4%) sólo secundaria y 5 (4,0%) habían realizado algún estudio universitario.

Antecedentes ginecológicos y obstétricos. La edad promedio de inicio de las relaciones sexuales fue de 15,5 años (DE: \pm 2,4 años; rango: 8-23 años). Al momento del estudio, los compañeros sexuales habían sido sólo hombres ($n=110$; 88,7%), sólo mujeres ($n=8$; 6,5%) o de ambos sexos ($n=6$; 4,8%). Durante los seis meses anteriores a la encuesta, 46 (37,1%) mujeres no tuvieron compañeros sexuales, 65 (52,4%) tuvieron sólo uno, ocho (6,5%) tuvieron dos y cinco (4,0%) tuvieron tres. La duración media de la vida sexual activa fue de 15,1 años (DE: \pm 8,1 años; rango: 3-34 años).

En cuanto al uso de métodos de planificación familiar diferentes al condón se encontró que la anticoncepción hormonal había sido usada por 24 (19,4%) mujeres, el dispositivo intrauterino por 14 (11,3%), otros métodos por 16 (12,9%) y ningún método por 70 (56,4%); mientras que 80 (64,5%) mujeres refirieron no haber usado condón, 34 (27,4%) algunas veces y 10 (8,1%) siempre. El uso

de duchas vaginales fue informado por 55 (46,0%) participantes.

El número de hijos fue de uno o dos en 58 (46,8%) mujeres, tres o más en 54 (43,6%) y sin hijos en 12 (9,7%). Ninguna mujer tenía antecedente de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En total, 20 participantes (16,1%) tenían antecedente de alguna infección vaginal; tres (2,4%) de infección gonocócica, cinco (4,0%) de sífilis y una (0,8%) de herpes genital.

Consumo de cigarrillos y medicamentos. La prevalencia del hábito tabáquico fue de 46,0% ($n=57$). La mitad de estas mujeres fumaban hasta 7 cigarrillos por día (rango: 1-40 cigarrillos). Al momento de la encuesta, 33 (26,6%) participantes consumían algún medicamento, entre los que se encuentran antibióticos, antiparasitarios y compuestos hormonales.

Características clínicas del cuello uterino y microscópicas del flujo vaginal. El cuello uterino tenía aspecto normal en 93 (75,0%) mujeres, erosionado en 20 (16,1%), inflamado en siete (5,6%) u otras características en cuatro (3,2%). El sangrado fácil fue observado en siete (5,6%) mujeres, pero ninguna tenía secreción cervical purulenta. El valor promedio del pH fue de 5 (rango: 4-8); la prueba de aminas fue positiva en 9 (7,3%) mujeres. Las prevalencias de infección por *Trichomona vaginalis* y de *Gardnerella vaginalis* fueron de 6,4% y 36,3%, respectivamente.

La prevalencia global de infección vaginal fue 28,2%. La reacción leucocitaria abundante se observó en 13,7% de las muestras. El *Corynebacterium* y el *Lactobacillus* en cantidad abundante fueron observados en 16,9% y 25,0% de las muestras, respectivamente. Los pseudomicelios (en cantidad escasa) y las blastoconidias (cantidad moderada) fueron observados, cada uno, en sólo una mujer (0,8%).

Análisis bivariado y multivariado: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de infecciones vaginales según el grupo de edad ($\text{Chi}^2_{(2)}=0,0$; $p=0,943$), el número de compañeros sexuales durante los últimos 6 meses ($\text{Chi}^2_{(1)}=1,5$; $p=0,218$), ni el nivel educativo analizado en dos formas: no escolaridad versus alguna: $p=0,800$ y agrupando a las mujeres sin escolaridad con las de primaria versus las de mayor escolaridad ($p=0,979$).

No hubo evidencia gráfica, ni estadística de linealidad en las variables recolectadas de forma cuantitativa. El análisis bivariado con regresión binomial muestra asociaciones significativas entre la presencia de alguna de las infecciones vaginales evaluadas y los antecedentes de uso de duchas

vaginales y de flujo vaginal con mal olor (Tabla I). En las mujeres estudiadas, los factores que alteraron de manera independiente la probabilidad de tener una infección vaginal fueron el uso de duchas vaginales, el tabaquismo, la edad y el antecedente

de flujo con mal olor (Tabla II). La prueba global de ajuste muestra que el modelo final con las variables seleccionadas es significativamente mejor que el que contiene sólo el intercepto (LR $\chi^2_{(4)}=11,9$; $p=0,01$).

Tabla I
RAZONES DE PREVALENCIA DE INFECCIÓN VAGINAL SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS EVALUADAS. BUCARAMANGA, COLOMBIA, 2004

Variable	Razón de prevalencia ^a	IC 95% ^{a, b}	Valor p ^a
Edad actual (años)			
Menor de 35	1,00	-	-
35 y más	0,97	0,52-1,82	0,944
Nivel educativo			
Ninguno/Primaria	1,00	-	-
Bachillerato/Universidad	1,00	0,57-1,76	0,979
Número de compañeros sexuales en seis meses			
Ninguno	1,00	-	-
1-3	1,47	0,78-2,78	0,232
Uso de condón			
Nunca	1,00	-	-
A veces/siempre	0,83	0,45-1,53	0,559
Uso de otros métodos anticonceptivos			
Ninguno	1,00	-	-
Alguno	0,89	0,49-1,60	0,708
Uso de duchas vaginales			
Nunca	1,00	-	-
Alguna vez	0,53	0,28-1,00	0,051
Antecedente de prurito genital			
No	1,00	-	-
Sí	1,05	0,58-1,90	0,856
Antecedente de flujo vaginal con mal olor			
No	1,00	-	-
Sí	2,22	1,30-3,79	0,003
Antecedente de tabaquismo			
No	1,00	-	-
Sí	1,24	0,71-2,18	0,445
Antecedente de sangrado asociado con relaciones sexuales			
No	1,00	-	-
Sí	0,70	0,11-4,13	0,694

^a Cálculo realizado con regresión log-binomial. ^b IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla II
CONDICIONES QUE ALTERAN LA
PROBABILIDAD DEL DIAGNÓSTICO DE
INFECCIÓN VAGINAL EN UNA MUJER
INTERNA. BUCARAMANGA, COLOMBIA, 2004.
MODELO FINAL

Variable	Razón de prevalencia ^a	IC 95% ^{a,b}
Antecedente de tabaquismo		
No	1,00	-
Sí	1,71	1,08-2,71
Edad actual (años)		
Menor de 35	1,00	-
35 y más	1,41	1,01-1,97
Antecedente de flujo vaginal con mal olor		
No	1,00	-
Sí	2,22	1,42-3,47
Uso de duchas vaginales		
No	1,00	-
Alguna vez	0,46	0,25-0,82

^a Cálculo realizado con regresión log-binomial múltiple.

^b IC 95%: intervalo de confianza al 95%

DISCUSIÓN

Las personas que ingresan a cárceles o centros correccionales se consideran en alto riesgo de adquirir ITS (10) debido a comportamientos sexuales riesgosos o, al menos, a estilos de vida desconocidos, entre los cuales se podría incluir un alto nivel de estrés generado por la situación de vida que presentan (11) y a la falta de programas rutinarios de tamizaje (12).

En este estudio, la prevalencia global de las infecciones evaluadas fue del 28,2%, la cual está entre las más altas de las reportadas en diferentes poblaciones a nivel mundial y que oscilan entre 12% y 37% (10, 13-18).

Una baja frecuencia de uso de preservativos fue observada entre las encuestadas, lo cual se convierte en un factor de riesgo no sólo para adquirir las infecciones estudiadas, sino otras que presumen un mayor riesgo para la vida de las mujeres y la de sus compañeros sexuales como son las infecciones por el VIH o el virus del papiloma humano.

En un estudio de la prevalencia de ITS realizado en algunos centros de reclusión estadounidenses, Mertz y cols (19) encontraron que el 8,2% de

las mujeres y el 2,5% de los varones reclusos en las cárceles para adultos tenían pruebas reactivas para sífilis; mientras que, en las correccionales para menores, 15,6% y 5,2% de las mujeres y 7,6% y 0,9% de los varones tuvieron positividad a *Chlamydia trachomatis* y gonococo, respectivamente, también informó que la mayoría de las infecciones eran asintomáticas, lo cual podría aumentar el riesgo de transmisión dentro de esa población. Estos hallazgos son similares a los de otra investigación que demostraba el desarrollo de infecciones gonocócicas en varones luego de su ingreso a las cárceles (20).

El análisis multivariado de los datos de este estudio mostró que los factores que alteraron la probabilidad de tener una infección vaginal en esta población carcelaria fueron el tabaquismo, la edad, el antecedente de flujo de mal olor y el uso de duchas vaginales. Estas variables son biológicamente plausibles: a. el tabaquismo podría ser un indicador de comportamientos riesgosos; aunque con este estudio no se puede confirmar su asociación con los hábitos sexuales de riesgo, este resultado es consistente con lo publicado por Smart y cols (9) quienes informaron que a mayor número de cigarrillos fumados aumentaba el riesgo de vaginosis bacteriana; b. el antecedente de flujo vaginal maloliente pudo ser una manifestación de la infección misma, pero podría indicar que en estas mujeres no existe suficiente conocimiento acerca de la enfermedad y que, por tanto, no tuvieron las bases que las ayudara a tomar la decisión de solicitar atención médica con rapidez; c. a mayor edad es mayor el tiempo transcurrido desde el inicio de las relaciones sexuales y existe una mayor probabilidad de tener un mayor número de compañeros sexuales y, por tanto, de adquirir estas infecciones.

El uso de duchas vaginales resultó ser un factor protector disminuyendo el riesgo de infección en un 54%. En estudios anteriores en poblaciones específicas de países en vías de desarrollo, se había encontrado que la limpieza vaginal rutinaria estaba asociada con menos síntomas vaginales, pero no con menor proporción de infecciones (21). Así como ha sido reportado en otros estudios hechos en mujeres prisioneras (22), los demás factores evaluados no tuvieron un papel importante sobre el riesgo de haber adquirido al menos una de las infecciones vaginales de interés.

Hasta el conocimiento de los autores, este es el primer estudio colombiano dirigido a determinar los factores que pueden aumentar el riesgo de infecciones vaginales en las mujeres que conviven en centros de reclusión.

CONCLUSIÓN

Con base en estos hallazgos y lo descrito en la literatura, se recomienda la realización de un programa de educación sexual estructurado adecuadamente, y dirigido a mejorar el conocimiento acerca de las infecciones de transmisión sexual y la forma de prevenirlas, esperando inducir cambios positivos en los comportamientos sexuales de riesgo presentes en mujeres recluidas.

AGRADECIMIENTOS. Los autores agradecen a la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad Industrial de Santander, a la profesora Alba Lucía Arámbula, a los estudiantes de Bacteriología que cursaron la asignatura de Salud Comunitaria III en el segundo semestre del 2004, al Instituto Nacional Penitenciario y Carcelario (INPEC) y a las directivas e internas del Centro de Reclusión de Mujeres de Bucaramanga.

BIBLIOGRAFÍA

- Botero J, Díaz F. Flujo vaginal y prurito. En: Botero J, Jubiz A, Henao G. Obstetricia y Ginecología: Texto Integrado. 5ª edición. Medellín: CIB; 1994.
- Weir E. Bacterial vaginosis: more questions than answers. *CMAJ* 2004;171(5):448.
- Johnson LF, Coetzee DJ, Dorrington RE. Sentinel surveillance of sexually transmitted infections in South Africa: a review. *Sex Transm Infect* 2005;81:287-93.
- Hay PE, Morgan DJ, Ison CA, Bhide SA, Romney M, McKenzie P, *et al.* A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1048-53.
- Cristiano L, Rampello S, Noris C, Valota V. Bacterial vaginosis. Prevalence in an Italian population of asymptomatic pregnant women and diagnostic aspects. *Eur J Epidemiol* 1996;12:383-90.
- Goldenberg R, Klebanoff MA, Nugent R, Krohn MA, Hillier S, Andrews WW. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1618-21.
- Hill LH, Ruparelia H, Embil JA. Nonspecific vaginitis and other genital infections in three clinic populations. *Sex Transm Dis* 1983;10:114-18.
- Mitchell H. Vaginal discharge-causes, diagnosis and treatment. *BMJ* 2004;328:1306-8.
- Smart S, Singal A, Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2004;80:58-62.
- Aral S, Fenton K, Holmes K. Sexually transmitted diseases in the USA: temporal trends. *Sex Transm Infect* 2007;83:257-66.
- Nansel TR, Riggs MA, Yu KF, Andrews WW, Schwabke JR, Klebanoff MA. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:381-6.
- Glaser JB, Greifinger RB. Correctional health care: a public health opportunity. *Ann Intern Med* 1993;118:139-45.
- Patel V, Weiss HA, Mabey D, West B, D'Souza S, Patil V, *et al.* The burden and determinants of reproductive tract infections in India: A population based study of women in Goa, India. *Sex Transm Infect* 2006;82:243-9.
- González-Pedraza A, Ortiz C, Dávila R, Valencia C. Infecciones cervicovaginales más frecuentes; prevalencia y factores de riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2007;33(2):1-12.
- Evans A, Scally A, Wellard S, Wilson J. Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting. *Sex Transm Infect* 2007;83:470-5.
- Claeys P, Gonzalez C, Van Renterghem L, Temmerman M. Prevalence and risk factors of sexually transmitted infections and cervical neoplasia in women's health clinics in Nicaragua. *Sex Transm Infect* 2002;78:204-7.
- Bhalla P, Chawla R, Garg S, Singh M, Raina U, Bhalla R, *et al.* Prevalence of bacterial vaginosis among women in Delhi, India. *Indian J Med Res* 2007;125:167-72.
- Gibney L, Macaluso M, Kirk K, Hassan MS, Schwabke J, Vermund S, *et al.* Prevalence of infectious diseases in Bangladesh women living adjacent to a truck stand: HIV/STD/hepatitis/genital tract infections. *Sex Transm Infect* 2001;77:344-50.
- Mertz KJ, Voigt RA, Hutchins K, Levine WC. Jail STD Prevalence Monitoring Group. Findings from STD screening of adolescents and adults entering corrections facilities. *Sex Transm Dis* 2002;29(12):834-9.
- Van Hoeven KH, Rooney WC, Joseph SC. Evidence for gonococcal transmission within a correctional system. *Am J Public Health* 1990;80:1505-6.
- Reed B, Ford K, Wirawan D. The Bali STD/AIDS study: association between vaginal hygiene practices and STDs among sex workers. *Sex Transm Infect* 2001;77:46-52.
- Sanjosé S, Bosch F, Valls I, Cañadas M, Lloveras B, Castellsagué X, *et al.* Prevalence of HPV cervical infections among imprisoned women in Barcelona, Spain. *Sex Transm Infect* 2000;76:58-66.

Trabajos Originales

ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE LISOSOMAS: MARCADORES DE TRANSFORMACIÓN CELULAR DEL EPITELIO MAMARIO

Ricardo Cornejo U. ^a

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

^a Biólogo Celular, PhD.

RESUMEN

Antecedentes: Transformación celular es el mecanismo resultante de la potente acción generada por oncogenes transformantes sobre una célula normal, los cuales con la consiguiente expresión de oncoproteínas determinan drásticos cambios tanto en la morfología como en los volúmenes de los componentes celulares, generando una célula con diferente funcionalidad. *Objetivo:* Precisar las modificaciones que caracterizan al mecanismo transformante en células de epitelio mamario transfectado con el oncogén ras (HC11ras) en comparación con su tipo celular normal (HC11GM). *Método:* Se estudió con microscopía electrónica de transmisión aplicando técnicas morfométricas a estos tipos celulares con énfasis en los lisosomas, cuantificando variaciones del organelo responsable de la digestión celular. *Resultados:* Todos los parámetros lisosomales evaluados en el tipo celular transformado presentan diferencias significativas con respecto a la célula normal. *Conclusión:* Las drásticas modificaciones experimentadas por los lisosomas se reflejan en la adquisición de nuevas funcionalidades en la célula transformada.

PALABRAS CLAVE: **Transformación celular, lisosomas, morfometría**

SUMMARY

Background: Cellular transformation is the result mechanism of powerful action generated by transforming oncogene over a normal cell, which with the subsequent oncoprotein expression leads to drastic changes in morphology as well as in cell components volumes, generating a cell with a different function. *Objective:* To specify the modifications that characterizes the transforming mechanism in mammary epithelial cells transfectated with the ras oncogene comparing them with its normal cell type. *Method:* Transmission electronic microscopy using morphometric techniques was applied to this cell types, emphasizing lysosomes variations, trying to clarify its role in each cell type metabolism. *Results:* Everyone lysosomal parameters examined in transformed cell type present significant differences regarding to the normal cells. *Conclusion:* The drastic changes in lysosomes reflected in the acquisition of new energy requirements and metabolism in the transformed cell.

KEY WORDS: **Cellular transformation, lysosomes, 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 diferenciación 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 factor de crecimiento epidérmico (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).

En la medida que se realiza la introducción en las células HC11 de vectores de expresión de la proteína oncogénica Ha-ras estas asumen diferentes propiedades dando origen a un tipo celular modificado y con características neoplásicas (3,4).

En el transcurso de la transformación entre células que solo proliferan (HC11 GM) y aquellas que sufren las variaciones de componentes producto de la acción oncogénica (HC11 ras), la funcionalidad lisosomal adquiere un rol fundamental siendo responsable tanto de las actividades digestivas derivadas de los mecanismos de fago y pinocitosis como producto del proceso autofágico (5). En este contexto, considerando que los lisosomas son responsables del proceso degradativo de sustancias derivadas del medio ambiente celular y propias del citoplasma (6,7), pareció importante determinar desde el punto de vista cualitativo y morfológico, las variaciones que este organelo presenta durante el mecanismo de transformación celular.

MATERIAL Y MÉTODO

Microscopía electrónica de transmisión. Al pellet que contenía las células HC11 GM y HC11ras, 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 post-fijación 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 microscopía electrónica, fueron obtenidos cortes ultrafinos, en los cuales se micrografiaron cada uno de los tipos celulares, con un aumento de 10.500 X. Para la evaluación de las fracciones volumétricas lisosomales, fue superpuesto 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:

Fv = fracción volumétrica del componente específico

Pi = puntos incidentes sobre el componente en estudio

Pt = puntos totales incidentes en la estructura celular

Para el cálculo del área lisosomal fue utilizado el software Sigma Scan Pro 5.0. Con el objetivo de determinar diferencias estadísticamente significativas los datos morfométricos fueron sometidos a la prueba de Wilcoxon para muestras no paramétricas.

RESULTADOS

Análisis cuantitativo. Las fracciones volumétricas correspondientes a los lisosomas cuantificadas en los tipos celulares proliferativos y transformados se muestran en la Figura 1, evidenciando que existe una clara diferencia en la tasa de mecanismos endocitóticos y autofágicos en cada célula. Aún más, estudiadas, cuantificadas y sometidos todos los resultados obtenidos a la prueba estadística de Wilcoxon para muestras no paramétricas, con un 95% de confianza y un error de 5%, considerando un $p=0,42$ y $0,43$ y considerando que esta prueba establece diferencias con un valor de $Z=$ a $2,032$ y $2,023$ tanto para las longitudes y áreas que poseen los lisosomas (elegidas por azar) como en el número de organelos evaluados en las células HC11 GM y HC11 ras, indican que existen marcadas diferencias, situación evidenciada claramente en la Tablas I, II y III, respectivamente.

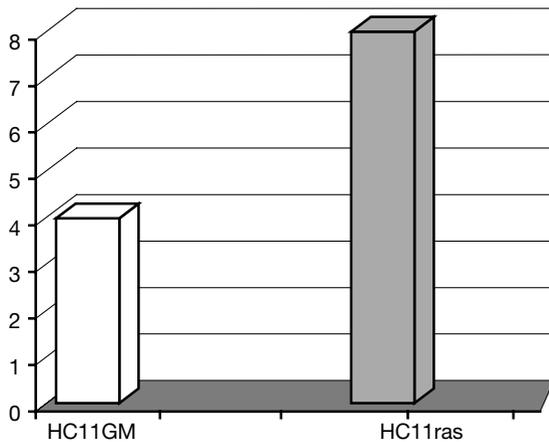


Figura 1. Fracciones volumétricas (%) correspondientes a lisosomas cuantificadas en células mamarias proliferantes (HC11 GM) y transformadas (HC11 ras).

Tabla I
EVALUACIÓN DE LA LONGITUD (μ) DE 5 LISOSOMAS PERTENECIENTES TANTO A CÉLULAS MAMARIAS PROLIFERANTES (HC11 GM) COMO TRANSFORMADAS (HC11 ras)

Lisosomas	Células HC11 GM	Células HC11 IM
1	0,57	1,30
2	0,63	1,40
3	0,70	1,54
4	0,90	1,74
5	0,95	1,90

Tabla II
ÁREA LISOSOMAL (μ^2) EVALUADAS EN 5 CÉLULAS MAMARIAS PROLIFERANTES (HC11 GM) Y TRANSFORMADAS (HC11 ras)

Lisosomas	Células HC11 GM	Células HC11 ras
1	2,5	9,6
2	2,9	10,3
3	3,2	12,7
4	4,6	14,5
5	5,3	16,6

Tabla III
NÚMERO DE LISOSOMAS CUANTIFICADOS EN 5 CÉLULAS MAMARIAS PROLIFERANTE (HC11 GM) Y TRANSFORMADAS (HC11 ras)

Lisosomas	Células HC11 GM	Células HC11 ras
1	2	10
2	2	14
3	3	18
4	5	21
5	6	23

Análisis morfológico. Los escasos lisosomas pertenecientes a la célula proliferante se caracterizan por distribuirse al azar en todo su citoplasma (Figura 2), presentando una estructura básicamente esférica y de pequeño tamaño destacándose la presencia de su estructura membranosa rodeando un lumen que puede aparecer tanto homogénea y translúcida como electrodensa (flechas). Por otro lado, como se muestra en la Figura 3 los múltiples lisosomas encontrados en la célula transformada se caracterizan por presentar gran tamaño, disponiéndose en toda la superficie citoplasmática, evidenciando formas variadas tanto circulares como ovoides y cuya característica principal es la de presentarse como cuerpos multivesiculares en cuyo interior aparecen restos de material producto de digestión celular (flechas).

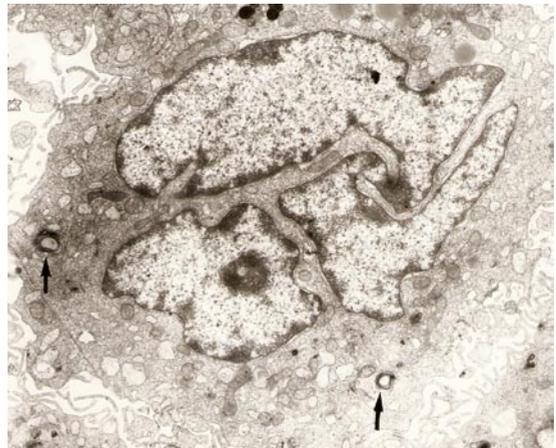


Figura 2. Micrografía electrónica correspondiente a una célula mamaria proliferante (HC11 GM), evidenciando la morfología de lisosomas (flechas) 10.500 X.

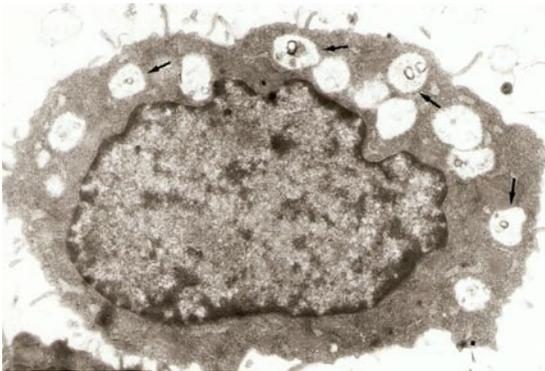


Figura 3. Micrografía electrónica correspondiente a una célula mamaria transformada (HC11 ras), evidenciando la morfología de lisosomas (flechas). 10.500 X.

DISCUSIÓN

Los datos morfométricos aquí presentados describen que las células en proceso proliferativo y altamente indiferenciadas carecen de organelos, situación que concuerda con lo descrito en 1975 por Junqueira y Salles (8), en el sentido que han demostrado que las células indiferenciadas prácticamente no poseen organelos, incluyendo lisosomas, cuya traducción funcional en este caso, está representada por escasos mecanismos de endocitosis y autofagia.

En este mismo sentido Trump y cols (9), ya describían que la autofagia es un mecanismo característico de las células que siguen el curso normal de los procesos de diferenciación, abandonando las fases indiferenciadas de la mera proliferación y crecimiento celular.

Por otra parte, la transfección de estas células mamarias mediante el oncogén ras, se traduce en el cese inmediato de la síntesis láctea debido al bloqueo del factor de transcripción del gen de β caseína y con la consiguiente adquisición de un fenotipo neoplásico (10). Este dato es importante, puesto que en 1987 Fawcett (11) describió en epitelio mamario normal un aumento en el número de lisosomas en medida que sobreviene el término de la lactación, o sea, comenzando el período de involución de la glándula mamaria, evidenciándose, como en nuestros resultados, gran cantidad de lisosomas secundarios bajo la forma de cuerpos multivesiculares conteniendo porciones de organelos como retículo endoplasmático granular, mitocondrias o gránulos de secreción en su interior. Este proceso de autofagia tendría como objetivo una eventual remodelación de estas células transformadas.

En este mismo sentido, nuestros resultados muestran claramente que los lisosomas sufren diversas modificaciones con el decorrer del mecanismo de transformación, y resulta evidente un drástico aumento tanto en el volumen, número y longitud, como en las áreas de estos organelos. Estos datos son coincidentes con lo informado por Trump y cols (9), quienes plantean que cuando las células normales son sometidas a injurias sub-letales (tal como la transfección con el ras), se generan múltiples lisosomas producto de activos procesos autofágicos.

Visualizando las variaciones experimentadas por los lisosomas con el devenir del mecanismo de transformación, resulta obvio que corresponde al reflejo de alteraciones en el metabolismo de las células y por tanto, puede concluirse que la evaluación de este organelo, cuantificados en células transformadas, expresan notables incrementos y por tanto, estos drásticos aumentos en todos los parámetros cuantificados, determinan un sólido marcador del proceso de transformación celular en este epitelio mamario (12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Marte BM, Jeschke M, Graus-Porta D, Taverna D, Hofer P, Groner B, *et al.* Neu differentiation factor he-regulin modulates growth and differentiation of HC11 mammary epithelial cells. *Mol Endocrinol* 1995;9:14-23.
2. Normanno N, Ciardello F. EGF related peptides in the pathophysiology of the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997;2:143-51.
3. Egan S, Wright J, Greenberg A. Molecular determinants of metastatic transformation. *Environ Health Perspect* 1991;93:91-5.
4. Hynes N, Taverna D, Cairtona M, Stiefel U, Taverna D, Ball R, *et al.* The v-ras and Ha-ras oncogenes inhibit transcription from the beta-casein gene promoter by suppression of a mammary gland specific transcription factor. In: Li J. *Hormonal Carcinogenesis*. Berlin, Springer Verlag, 1993;164-71.
5. Darnell J, Lodish H, Baltimore D, *Molecular Cell Biology*. Editorial Scientific American Books, New York, 1990; 559-669.
6. Junqueira L, Carneiro J. *Biología Celular y Molecular*. Editorial McGraw-Hill Interamericana, Sao Paulo, 1997;99-101.
7. Lodish H, Berk A, Zipursky S, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Biología Celular y Molecular*. Editorial Médica Panamericana, Madrid España, 2003;622-31.
8. Junqueira L, Salles L. *Ultraestrutura e função celular*. Editorial Guanabara-Koogan. Rio de Janeiro, 1975;20-102.
9. Trump B, Berezsky I, Collan Y, Kahng M, Mergner W. ReZcent studies on the pathophysiology of ischemic cell injury. *Beitr Pathol* 1976;158:363-88.

10. Happ B, Hynes N, Groner B. Ha-ras and v-raf oncogenes, but not int-2 and c-myc, interfere with the lactogenic hormone dependent activation of the mammary gland specific transcription factor. *Cell Growth Differ* 1993;4:9-15.
 11. Fawcett D. *Tratado de Histología*. Editorial Interamericana-McGraw-Hill, 1987;240-36.
 12. Cella N, Cornejo R, Montes G, Hynes N, Chammas R. The lysosomal-associated membrane protein LAMP-1 is a novel differentiation marker for HC11 mouse mammary epithelial cells. *Differentiation* 1996;61:113-20.
-

Trabajos Originales

PIELONEFRITIS AGUDA EN EL EMBARAZO Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE UROPATÓGENOS. COMPARACIÓN DE DOS DÉCADAS

Ulises Calderón Ch. ¹, Adriana Doren V. ^a, Magdalena Cruz O. ^a, Jaime Cerda L. ², Fernando Abarzúa C. ³

¹ Programa de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional de Trujillo, Perú.

² Departamento de Salud Pública, ³ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^a Internas de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: La infección de tracto urinario (ITU) es la patología infecciosa bacteriana más frecuente del embarazo. Los esfuerzos por lograr una detección precoz y tratamiento adecuado se basan en la toma sistemática de urocultivo al inicio del embarazo, estudiando los agentes causales y la sensibilidad de éstos a los antibióticos recomendados durante la gestación. *Objetivo:* Describir los cuadros clínicos y microbiológicos de los casos de ITU registrados en embarazadas atendidas en nuestra institución durante el año 2007 y compararlos con los reportes de 1988 y 2001. *Métodos:* Se revisaron las historias clínicas de 112 embarazadas que cursaron ITU durante 2007, determinando la frecuencia de pielonefritis aguda (PNA), agente infeccioso y susceptibilidad a los antimicrobianos. Se compararon estos datos con los registrados en 2001 y 1988 mediante el cálculo de Odds Ratios. *Resultados:* La proporción de PNA mostró una tendencia decreciente entre 1988, 2001 y 2007 ($p < 0,001$). *Escherichia coli* fue el agente infeccioso más frecuente, sin embargo, su frecuencia disminuyó entre 2001 y 2007 (OR 0,32; IC95% 0,17-0,58). Se observó un aumento de ITU por *Streptococcus agalactiae* (SGB) (OR 3,98; 1,85-8,67) durante igual período. La sensibilidad antimicrobiana a ampicilina, gentamicina, nitrofurantoína y cotrimoxazol no presentó diferencias significativas entre 2001-2007. *Conclusión:* Se documentó un cambio en el perfil clínico y microbiológico de las ITU en embarazadas, reduciéndose la proporción de PNA e ITU por *Escherichia coli*.

PALABRAS CLAVE: *Infección urinaria, embarazo, resistencia antimicrobiana*

SUMMARY

Background: Urinary tract infection (UTI) is the most frequent bacterial infectious pathology during pregnancy. Efforts to accomplish an early detection and treatment are based on universal urine culture during pregnancy, study of etiologic agents and their susceptibility to antimicrobials prescribed during pregnancy. *Objective:* To describe the clinical and microbiological characteristics of cases of UTI in pregnant women attended in our institution during 2007 and compare them with the reports of 1988 and 2001. *Methods:* Clinical records of 112 pregnant women who presented UTI were reviewed, establishing the frequency of acute pyelonephritis (APN), infectious agent and antimicrobial susceptibility. Data were compared statistically with the records of 2001 and 1988 by calculating odds ratios. *Results:* The proportion of APN showed a decreasing

trend between 1988, 2001 and 2007 ($p < 0.001$). *Escherichia coli* was the most frequent infectious agent, although its frequency reduced between 2001 and 2007 (OR 0.32; IC95% 0.17–0.58). On the other hand, the frequency of UTI caused by *Streptococcus agalactiae* (GBS) increased during the same period of time (OR 3.98; 1.85–8.67). Antimicrobial susceptibility to ampicillin, gentamicin, nitrofurantoin y cotrimoxazole did not present significant differences between 2001–2007. *Conclusion:* A change in the clinical and microbiological characteristics of UTI in pregnant women was documented. The proportion of APN and UTI caused by *Escherichia coli* were reduced.

KEY WORDS: *Urinary tract infection, pregnancy, antimicrobial resistance*

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es la patología infecciosa bacteriana más frecuente del embarazo (1). Esta puede clasificarse en tres tipos: bacteriuria asintomática (BA) (2-10%), cistitis aguda (CA) (1-3%) y pielonefritis aguda (PNA) (0,5-1,5%) (2). La mayoría de los casos de PNA son consecuencia de ITU bajas (BA y CA) no tratadas, recurrentes o tratadas inadecuadamente (2). La relación entre BA en el embarazo con PNA y pronóstico perinatal adverso fue sugerido por primera vez por Kass en 1959, en un estudio randomizado-controlado, el cual demostró que tratando a las gestantes con BA se prevenía el desarrollo de PNA, evitándose más del 20% de los partos prematuros (3,4).

La PNA es la causa más común de hospitalización no obstétrica durante el embarazo y puede asociarse a dinámica uterina, sepsis materna y síndrome de distrés respiratorio del adulto (2,5,6). La pesquisa sistemática de BA en el embarazo se asocia a una reducción significativa de PNA y de bajo peso al nacer, sin embargo, el impacto sobre la incidencia de prematuridad es dudoso (7).

No hay duda que la terapia antimicrobiana es necesaria cuando la ITU se desarrolla durante el embarazo. Las gestantes diagnosticadas con CA o PNA suelen ser tratadas empíricamente antes de conocerse la sensibilidad antimicrobiana de los uropatógenos (8), basándose la elección de la terapia antibiótica en los patrones de sensibilidad establecidos específicamente por cada institución (2,9).

El objetivo de la terapia es mantener la orina estéril durante toda la gestación, sin embargo, la mejor estrategia para lograr este objetivo aún no está establecida. Actualmente no existe consenso acerca del antimicrobiano a elegir, duración de la terapia o del uso profiláctico de antibióticos durante el embarazo (10-13). En países de bajos recursos esta situación es aún más compleja, debido a la carencia de datos referentes a la resistencia a antimicrobianos por bacterias causantes de ITU durante el embarazo, existiendo además poca in-

formación en relación al costo, seguridad y eficacia de los nuevos fármacos disponibles. Bajo estas circunstancias es posible que los antibióticos sean prescritos de manera inapropiada, favoreciendo la resistencia a estos medicamentos (14,15).

En 1988 evaluamos la sensibilidad antimicrobiana de uropatógenos encontrados durante el embarazo y la proporción de PNA observada. A partir de esta información, se desarrollaron guías de práctica clínica para el manejo de BA y PNA. En 2001, se hizo una primera reevaluación, la cual mostró una tendencia hacia la reducción de los episodios de PNA y cambios en los patrones de resistencia antimicrobiana (16).

El objetivo de este estudio es describir las tendencias de las características clínicas y microbiológicas de los casos de ITU en embarazadas atendidas en la Institución en 2007, comparándolas con los datos registrados en 1988 y 2001.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se identificaron los casos de ITU en embarazadas ocurridos durante el año 2007 mediante la revisión de las fichas clínicas de las pacientes que controlaron su embarazo en el Policlínico de Obstetricia del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se incluyeron también pacientes atendidas en el servicio de urgencia y hospitalizadas con diagnóstico de PNA. Se definió BA como un recuento mayor a 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC) por mL de orina de segundo chorro, en una paciente asintomática (examen tomado a modo de tamizaje de ingreso a control prenatal). La CA fue descrita como presencia de síntomas urinarios bajos tales como disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y urgencia miccional, sin asociación a fiebre, ni dolor lumbar a la puño percusión, más la presencia de un urocultivo positivo con más de 100.000 UFC/mL.

La BA y CA fueron agrupadas bajo el nombre de ITU baja, para efectos de análisis. Por su parte, se definió PNA o ITU alta como un cuadro febril

asociado a dolor lumbar unilateral, puño percusión positiva, calofríos y orina turbia, con o sin síntomas urinarios bajos y con un urocultivo positivo con más de 100.000 UFC/mL. Para cada embarazada se registró el tipo clínico de ITU (ITU baja vs. alta), agente causal, susceptibilidad antimicrobiana, duración y dosis del antibiótico utilizado, resultado del urocultivo de control y presencia de recaída.

En relación al procesamiento de las muestras de orina, ésta se obtuvo por segundo chorro, sembrándose con asa calibrada en agar sangre y MacConkey con técnica cuantitativa. La susceptibilidad antimicrobiana se analizó a través de concentración inhibitoria mínima (CIM), de acuerdo a la normativa de NCCLS (10). Se estudió sensibilidad de las cepas a ampicilina, cefazolina, cefadroxilo, cefuroxima, gentamicina, cotrimoxazol y nitrofurantoína.

Se compararon los resultados obtenidos en 2007 con aquellos registrados en 2001 y 1988, mediante el cálculo de Odds Ratio (OR) y prueba de Chi-cuadrado para tendencias. Se consideró estadísticamente significativo todo valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante 2007 se identificaron 112 embarazadas que presentaron un episodio de ITU, las cuales fueron incluidas en el análisis del cuadro clínico y del tipo de uropatógeno. Para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana hubo cuatro casos para los cuales se reportaron cultivos con dos uropatógenos aislados. En estas cuatro pacientes se realizó antibiograma para cada germen, independiente del número de UFC, de modo que para el análisis de los datos de sensibilidad se contó con un universo de 116 informes.

En relación al cuadro clínico, la ITU alta se presentó en 4/112 pacientes (3,6%), demostrándose una tendencia decreciente de la proporción ITU alta/ITU total al comparar con los años 2001 y 1988 (chi-cuadrado para tendencias $p < 0,001$) (Tabla I). El uropatógeno más frecuentemente aislado fue *E. coli* (60/116 = 51,7%) (Tabla II) demostrándose una reducción significativa en comparación al 77,3% documentado en 2001 (OR 0,32; IC95% 0,17-0,58). Le sigue en frecuencia *Streptococcus agalactiae* (38/116 = 32,8%), el cual mostró un aumento significativo en relación al 10,9% observado en 2001 (OR 3,98; IC 95% 1,85-8,67). En las cuatro pacientes con PNA aguda en 2007 el microorganismo aislado fue *E. coli*.

La Tabla III resume la frecuencia de resistencia antimicrobiana de todas las cepas en conjunto, correspondiendo el mayor porcentaje a ampicilina

(21,1%). En comparación al año 2001, no se demostraron diferencias significativas en los patrones de resistencia antimicrobiana de ampicilina, gentamicina, nitrofurantoína y cotrimoxazol (únicos antibióticos comparados estadísticamente).

Analizada separadamente, *E. coli* presentó 30% de resistencia a ampicilina, 10,5% a cefadroxilo, 1,6% a cefazolina y 20,3% a cotrimoxazol, sin reportarse resistencia a cefuroximo, gentamicina y nitrofurantoína (Tabla IV). *Streptococcus* grupo B continúa siendo 100% sensible a ampicilina.

Finalmente, en relación al seguimiento realizado a las pacientes del año en estudio, 88/112 (78,6%) tenían urocultivo de control, resultando positivo en 17/88 (19,3%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli* y SGB. En estas pacientes se llevó a cabo un segundo tratamiento, basado en el resultado de sus respectivos antibiogramas.

DISCUSIÓN

Aunque la incidencia de BA es similar en mujeres embarazadas que en las que no lo están, la prevalencia de PNA es significativamente mayor en gestantes con BA. De hecho, 20-30% de las BA no tratadas durante el embarazo desarrollarán PNA, complicación grave responsable de distrés respiratorio del adulto y shock séptico en los casos más severos (6). Es por esto que en el primer control prenatal se realiza rutinariamente un urocultivo, cuyo objetivo es reducir la incidencia de esta seria patología. Nuestra serie muestra una reducción significativa de la proporción de PNA en los últimos 20 años, presentándose actualmente sólo en un 3,6% de los casos reportados, lo que es concordante con la literatura (7,16).

Tabla I
FRECUENCIA DE PIELONEFRITIS AGUDA EN EMBARAZADAS QUE CURSARON ITU. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD CATÓLICA, 1988-2007

	1988 (n=110)	2001 (n=110)	2007 (n=112)
Pielonefritis aguda	29 (26,3%)	12 (10,9%)	4 (3,6%)
Odds ratio (OR)	1,00	0,34	0,10

* Chi-cuadrado para tendencias $p < 0,001$

Tabla II
PRINCIPALES MICROORGANISMOS
CAUSANTES DE ITU EN EMBARAZADAS. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD CATÓLICA,
1988-2007

Uropatógeno	1988 (n= 110)	2001 (n= 110)	2007 (n= 116)
Escherichia coli	80	76,5	51,7
Streptococcus agalactiae	0,0	10,8	32,7
Staphylococcus coagulasa (-)	0,0	3,6	5,2
Enterococcus	0,0	5,4	4,4
Klebsiella pneumoniae	10	1,8	2,6
Proteus mirabilis	6	0	2,6
Enterobacteraerogenes	4	1,8	0,8
Total	100	100	100

* Valores expresados en porcentajes

Tabla III
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE UROPATÓGENOS EN EMBARAZADAS. HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSIDAD CATÓLICA, 1988-2007

Antibiótico	1988 (n=110)		2001 (n=110)		2007 (n=116)	
	Resistente (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)	Intermedio (%)
Ampicilina	35	0,0	32,6	0,9	21,1	0,0
Cefadroxilo	-	-	-	-	10	0,0
Cefazolina	0,0	0,0	8	11	2,6	1,3
Cefuroxima	-	-	-	-	1,5	0,0
Gentamicina	0,0	33	3,4	0,0	1,3	2,6
Nitrofurantoína	8,1	0,0	9,6	0,0	3,8	3,8
Cotrimoxazol	20,1	0,0	31,8	0,0	18	0,0

Tabla IV
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE
ESCHERICHIA COLI. HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD CATÓLICA, 2007

Antibiótico	Escherichia coli	
	Resistente (%)	Intermedio (%)
Ampicilina	30	0,0
Cefadroxilo	10,5	0,0
Cefazolina	1,6	1,6
Cefuroxima	0,0	0,0
Gentamicina	0,0	3,3
Nitrofurantoína	0,0	1,6
Cotrimoxazol	20,3	0,0

La elección del antibiótico para tratar las ITU debe ser guiado por los parámetros locales de resistencia, evidenciados por ensayos clínicos. Una revisión sistemática sobre tratamientos para ITU sintomáticas durante el embarazo concluyó que aunque un tratamiento antibiótico cura efectivamente las ITU durante éste, no hay suficientes datos para recomendar un régimen específico (17).

En el Servicio de Obstetricia de la Universidad Católica aplicamos esta recomendación basándose en los resultados encontrados a nivel local. En 1988 se publicó el primer reporte de los patógenos más frecuentes y su susceptibilidad antimicrobiana (18), el cual nos ha servido como base para los esquemas empíricos aplicados en nuestra institución en la actualidad. Basados en este reporte y en su reevaluación el año 2001 (16), el tratamiento de elección corresponde a cefalosporinas de primera generación, de administración oral en ITU baja (cefadroxilo) y parenteral en el caso de PNA (cefazolina), lo cual ha demostrado bastante éxito al analizar los resultados actuales.

La reducción significativa de la proporción de casos de PNA en los últimos 20 años probablemente se debe a la aplicación sistemática de tamizaje con urocultivo realizado al inicio de los controles prenatales.

En relación a los uropatógenos cultivados, la *E. coli* mantiene el primer lugar, con un porcentaje similar al reportado en otros estudios a nivel mundial (6, 19-21). Blomberg y cols (22), reportaron una

frecuencia de sólo 25,2%, mas en su estudio, hay cepas gramnegativas no identificadas, las cuales sumaban un 21% del total de casos. Este patógeno continúa siendo el principal agente causante de ITU tanto a nivel mundial como en nuestra institución, probablemente debido a su gran capacidad de invadir células epiteliales mediante adhesinas y hemolisinas. En segundo lugar se encuentra el SGB, agente que ha presentado un aumento estadísticamente significativo con respecto a la proporción de casos reportados el año 2001. Este hecho es relevante desde un punto de vista epidemiológico, pero no así en relación a la terapia, ya que el tratamiento de elección utilizado en la institución tiene buena cobertura para ambos patógenos.

En el análisis de la sensibilidad general de los uropatógenos aislados en nuestra serie, encontramos que no hubo variación significativa en cuanto al patrón de resistencia con respecto al año 2001, siendo similar también a los mostrados en los estudios internacionales (6,19-22). Cabe destacar la buena sensibilidad de la *E. coli* a las cefalosporinas de primera generación, así como la susceptibilidad del 100% de los casos de SGB a la ampicilina. Cefuroxima, gentamicina y nitrofurantoína continúan siendo una buena alternativa terapéutica ya que muestran sensibilidad adecuada en el estudio de susceptibilidad. Es probable que este hallazgo se deba a la disminución en su uso como fármacos de primera línea, principalmente en el caso de la nitrofurantoína.

En cuanto al seguimiento realizado a las 112 pacientes del año 2007, se dispuso del urocultivo de control en 88 de ellas. Teniendo en cuenta que cerca del 20% de los cultivos efectuados en forma posterior al tratamiento resultaron positivos, podemos concluir la importancia de realizar un seguimiento más controlado de las pacientes que cursan con ITU durante el embarazo. Esto refuerza la dificultad para esterilizar la orina en mujeres embarazadas en comparación con las no gestantes a pesar de la sensibilidad *in vitro* a un antimicrobiano, la dificultad para proponer tratamientos acortados y la obligatoriedad de contar con un urocultivo de control pos tratamiento en esta circunstancia.

CONCLUSIÓN

Hubo una reducción significativa en la proporción de PNA en las embarazadas durante las últimas dos décadas. Los patógenos involucrados siguen siendo los mismos y la sensibilidad de éstos a los antimicrobianos se mantienen relativamente estable durante este período.

BIBLIOGRAFIA

1. Gibbs RS, Sweet RL. Maternal and fetal infectious disorders. In Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal-Fetal Medicine*, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999:659-724.
2. Duff P. Urinary tract infections. *Prim Care Update Ob Gyn* 1994;1:12-16.
3. Kass EH. The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis. In: Quinn EL, Kass EH (eds). *Biology of pyelonephritis*. Boston: Little, Brown and Co., 1960:399-412.
4. Smail FM. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(3):439-50.
5. Duff P. Pyelonephritis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27:17-31.
6. Jamie WE, Edwards RK, Duff P. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative uropathogens isolated from obstetric patients. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10(3):123-6.
7. Smail FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD000490.
8. Vercaigne LM, Zhanel GG. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994;28:248-51.
9. Dyer IE, Sankary TM, Dawson JA. Antibiotic resistance in bacterial urinary tract infections, 1991 to 1997. *West J Med* 1998;169(5):265-8.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. XII Informational Supplement. M100-S12. Wayne, Pennsylvania, NCCLS, 2002.
11. Macejko A, Schaeffer A. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin N Am*.2007;34(1):35-42.
12. Duff P. Antibiotic selection in obstetrics: making cost-effective choices. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:59-72.
13. Mandal P, Kapil A, Goswami K, Das B, Dwivedi SN. Uropathogenic *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Indian J Med Res* 2001;114:207-11.
14. Fluit AC, Schmitz FJ. Bacterial resistance in urinary tract infection: how to stem the tide. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(5): 813-8.
15. Mathai E, Thomas RJ, Chandy S, Mathai M, Bergstrom S. Antimicrobials for the treatment of urinary tract infection in pregnancy: practices in southern India. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:645-52.
16. Abarzúa F, Zajer C, Donoso B, et al. Reevaluación de la sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios en el embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:226-31.
17. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD002256.
18. González P, Correa R, Montiel F. Tratamiento de la infección urinaria durante el embarazo: experiencia en 110 pacientes. *Rev Med Chile* 1988;116:895-900.
19. Quiroga G, Robles R, Ruelas A, Gómez A. Bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas. Una amenaza subestimada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45: 169-72.
20. Hill J, Sheffield J, McIntire D, Wendel G. Pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:18-23.
21. Hernández F, López J, Rodríguez J, Peralta M, Rodríguez R, Ortiz A. Frecuencia de bacteriuria asintomática en embarazadas y sensibilidad antimicrobiana in vitro de los uropatógenos. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:325-31.
22. Blomberg B, Evjen Olsen B, Gudmund Hinderaker S, et al. Antimicrobial resistance in urinary bacterial isolates from pregnant women in rural Tanzania: Implications for public health. *Scand J Infect Dis* 2005;37:262-8.

Trabajos Originales

INFILTRACIÓN DEL NERVIPO PUDENDO GUIADA POR TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA, POR VÍA TRANSGLÚTEA: TERAPIA FRENTE AL DOLOR OCASIONADO POR NEURALGIA DEL NERVIPO PUDENDO

Paolo Ricci A. ¹, Rodrigo Lema C. ¹, Vicente Solà D. ¹, Alex Wash F. ², Jack Pardo S. ¹

¹ Unidad de Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, ² Departamento de Radiología, Clínica Las Condes.

RESUMEN

Antecedentes: La neuralgia del nervio pudendo pocas veces es sospechada y menos diagnosticada. Por esta razón, las pacientes que la padecen, consultan múltiples veces antes de llegar a un diagnóstico definitivo. *Objetivo:* Revisar la seguridad y eficacia de la infiltración de nervio pudendo, en el tratamiento del dolor en pacientes con neuralgia del nervio pudendo. *Método:* Seguimiento prospectivo de cinco pacientes ingresadas bajo el diagnóstico de síndrome de atrapamiento del nervio pudendo. La edad media de las pacientes fue 45 años. Debían tener 2 criterios mayores o 1 criterio mayor asociado a 2 criterios menores. Dolor con al menos 6 meses de evolución. Sin tratamientos previos. A todas se les realizó encuesta de síntomas y signos de atrapamiento del nervio pudendo. Todas fueron infiltradas con corticoides y anestésico, guiada por tomografía axial computada. Se comparó el dolor antes y después de la infiltración con escala de 0 a 10. *Resultados:* No hubo complicaciones durante el procedimiento. Todas disminuyeron el dolor después de la infiltración, y señalaron estar conformes con los resultados. *Conclusión:* La infiltración del nervio pudendo guiada por tomografía axial computada, es una técnica segura y eficaz, en el control o disminución del dolor pélvico, ocasionado por neuralgia del nervio pudendo. Sólo el seguimiento permitirá evidenciar la mantención de los buenos resultados, o la necesidad de repetir la infiltración o de realizar cirugía de descompresión.

PALABRAS CLAVE: *Nervio pudendo, neuralgia del nervio pudendo, dolor pélvico crónico, infiltración de nervio pudendo*

SUMMARY

Background: The pudendal neuralgia infrequently is suspected and diagnosed. Therefore the patients who suffer it consult manifold times before arriving at a definitive diagnosis. *Objective:* To review the security and effectiveness of the pudendal nerve infiltration in the pudendal neuralgia treatment. *Method:* Prospective study of five patients under entrapment pudendal nerve syndrome diagnosis. The media age was 45 years old. All patients must have 2 greater criteria or 1 greater criteria associate to 2 smaller criteria. The pain must have an evolution of at least 6 months. They must not have antecedent of infiltration or surgery like treatment of this syndrome. A questionnaire of entrapment pudendal nerve syndrome was applied. The infiltration was with corticoids and anesthetic guided by CT scan. The patients classified their pain with a subjective scale; in which 0 is the pain absence and 10 is the maximum pain. The pain was compared before and after infiltration. *Results:* Complication did not appear during the infiltration procedure. In one patient an

asymmetry in the spine corresponding to the side of pain was observed. All patients diminished the pain after the infiltration. All indicated to be in agreement with the results. *Conclusion:* The pudendal nerve infiltration guided by CT scan is safe and effective technique in the treatment or diminish of the pudendal neuralgia. Only the follow-up will allow demonstrating the good results, or the necessity to repeat the infiltration, or the necessity of decompression surgery.

KEY WORDS: *Pudendal nerve, pudendal neuralgia, pelvic chronic pain, pudendal nerve infiltration*

INTRODUCCIÓN

La neuralgia del nervio pudendo (NP) puede ocasionarse por compromiso inflamatorio perineural, lo que causa una verdadera compresión extrínseca. Teóricamente, cualquier alteración que afecte los tejidos alrededor del nervio, en cualquier parte de su trayecto, pueden llevar a una neuralgia pudenda. Sin embargo, existen territorios que con mayor frecuencia pueden afectarse. Entre estos, se encuentra la pinza que se produce entre el ligamento sacrotuberoso y el sacroespinoso, al igual que otros "síndromes de túnel", en que se comprimen los nervios en su trayecto, al pasar entre fascias. También el NP puede comprimirse en su porción al interior del canal de Alcock. Por estas razones la neuralgia del pudendo, puede ser ocasionada por lo que se conoce genéricamente como síndrome de atrapamiento del nervio pudendo, o más específicamente en el caso antes mencionado, como síndrome del canal de Alcock.

El síndrome de atrapamiento del nervio pudendo fue descrito por primera vez en 1987 por Amaranco y cols (1). El motivo principal de consulta de estos pacientes, es el dolor perineal y/o pelviano, que puede asociarse a disfunción urinaria, anal e incluso sexual (2). Se trata de una patología poco conocida y por ello raramente diagnosticada. Por estos motivos, las pacientes que padecen este síndrome, frecuentemente, consultan a múltiples médicos antes de llegar a un diagnóstico definitivo. El dolor puede ser tan intenso y agobiante que se han descrito suicidios por esta razón.

Actualmente se desconoce la incidencia y prevalencia de esta patología. Sin embargo, se estima que en Europa y Estados Unidos, 1 de cada 7 mujeres padecerá en alguna etapa de su vida esta alteración, en forma transitoria o crónica (2). Entre las causas o factores desencadenantes del síndrome de atrapamiento del nervio pudendo, se encuentra: el trauma, parto vaginal y episiotomía, cirugía ginecológica, radioterapia pelviana, defectos congénitos, algunas profesiones y prácticas deportivas (1,2).

El tratamiento de esta patología es secuencial, ya que comprende en una primera etapa medidas de autocuidado y la infiltración del NP. El autocuidado consiste en adoptar medidas de protección perineal. Para ello es necesario dejar las actividades que desencadenan o aumentan el dolor, como por ejemplo el ciclismo. Además se puede utilizar una plataforma perineal, que permite que la presión provocada por el peso corporal al sentarse, se realice sobre las tuberosidades isquiáticas, disminuyendo la compresión sobre el nervio en su trayecto.

La infiltración del NP por vía transglútea, permite inyectar corticoides y anestésicos, que disminuirán el dolor y la inflamación. La respuesta no siempre es completa, sin embargo, el dolor puede llegar a disminuir en forma importante. Según la respuesta, se puede repetir cada 4 a 6 semanas, con un máximo de 6 infiltraciones.

El objetivo de esta comunicación es presentar un seguimiento prospectivo, de una serie de pacientes con síndrome de atrapamiento del nervio pudendo, tratados por medio de infiltración con corticoides y anestésicos, por vía transglútea, bajo visión de tomografía axial computada.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un seguimiento prospectivo, en cinco pacientes ingresadas bajo el diagnóstico de Síndrome de Atrapamiento del Nervio Pudendo, a la Unidad de Ginecología del Departamento de Obstetricia y Ginecología de Clínica Las Condes. Entre abril de 2007 y abril de 2008. Los criterios de inclusión fueron:

1.-Diagnóstico del síndrome de atrapamiento del nervio pudendo.

Se utilizó la certificación de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor asociado a 2 criterios menores.

Criterio mayor:

- Área dolorosa en el trayecto del nervio o sus ramas:

a) nervio rectal inferior: ano, perineo, tercio inferior del recto, nalgas.

b) nervio perineal: labios menores, labios mayores, tercio inferior de la vagina, periuretra.

c) nervio dorsal del clítoris: área cutánea del clítoris y sínfisis pubiana.

- El dolor se reproduce al comprimir el tronco pudiendo (signo de Tinel) (3).

Criterio menor:

- Sensación de dolor neuropático.

- Existencia de una posición que produce dolor y/o una que alivia (anti-álgica), por ejemplo: el dolor aumenta al sentarse y se alivia en decúbito.

- Identificación de un factor etiológico o desencadenante, por ejemplo: aparición del dolor después de un parto, traumatismo perineal, cirugía perineal, etc.

- Ausencia de otra causa que explique el dolor en el área pélvica (patología ginecológica como endometriosis, etc.).

2.-Sin tratamiento previo con infiltración o quirúrgico, por este motivo. Se acepta sólo tratamiento sintomático previo con analgesia y/o anti-inflamatorios vía oral.

3.-Dolor pélvico y/o perineal al menos por 6 meses de evolución, con escasa o nula respuesta frente a terapia analgésica y/o anti-inflamatoria vía oral.

A todas las pacientes ingresadas se les aplicó el cuestionario de Síndrome de Atrapamiento del Nervio Pudendo:

1.¿Cuánto tiempo tiene el dolor?

2.¿Hay algún evento que coincidió con el inicio del dolor?

3.¿Cuánto duele en una escala de 0 a 10?

4.¿El dolor es: "quemante", "tirante", "aplastante", "cortante", otros (señalar)?

5.¿Presencia de dolor en la región de las nalgas?

6.¿Presencia de dolor vaginal?

7.¿Presencia de dolor vulvar?

8.¿El dolor es peor al sentarse?

9.¿Sentarse en el baño no es tan doloroso como sentarse en una superficie plana?

10.¿El dolor es peor al estar de pie?

11.¿El dolor es peor al acostarse?

12.¿El dolor es peor al acostarse hacia un lado que al otro?

13.¿Hay dolor con la defecación?

14.¿Hay dolor con la relación sexual?

15.¿Hay dolor al orinar?

16.¿Tengo problemas para controlar mi vejiga?

17.¿Tengo problemas para controlar mi intestino?

18.¿Tengo problemas para controlar la expulsión de gases?

A todas se les realizó un Rolling Test (4), tabulando su resultado. Esta prueba consiste en desplazar con fuerza la piel y el celular subcutáneo, sobre el trayecto de las ramas del nervio pudendo. Al realizar esta maniobra, se reproduce el dolor en la zona inervada.

Las pacientes ingresadas al estudio tenían entre 41 y 54 años, con una media de 45 años (Tabla I).

Tabla I
PACIENTES INGRESADAS AL ESTUDIO

Paciente	Edad (años)	Tiempo dolor (meses)	Tipo dolor	Consultas previas	Rolling test	Intensidad dolor
1	45	16	U,P,C	5	Positivo	8
2	42	12	U,P	10	Positivo	7
3	54	9	U,C	6	Negativo	7
4	49	10	U,P	7	Positivo	8
5	41	8	U,P,C	6	Negativo	8

Tipo de dolor: U (urente), P (presión), C (cortante).

Intensidad del dolor, medida por escala subjetiva entre 0 y 10. Donde 0 es sin dolor y 10 la máxima intensidad.

Número asignado por el propio paciente.

Técnica de infiltración del NP bajo visión guiada por TAC: Con la paciente en posición decúbito ventral, en la camilla de TAC, se realizó marcación de la piel glútea, por medio de la adherencia de una grilla (Figura 1). Luego se realiza una tomografía de la región pélvica. La imagen de la grilla sirve como referencia para escoger el mejor lugar para introducir la aguja a través de la piel (Figura 2). Se marca con lápiz en la piel de la zona escogida y se retira la grilla. Se realiza una pápula con lidocaína y en parte del trayecto en el músculo (Figura 3). Se introduce

un catéter a través de la zona marcada. Se inyecta una pequeña cantidad de medio de contraste para mejorar la visión. Se realiza nuevamente observación a través de tomografía, para identificar y corregir la posición de las agujas a ambos lados (Figura 4). Estas deben quedar con sus extremos en posición adyacente a ambas espinas ciáticas. Una vez que se tiene la seguridad que es la mejor posición de las agujas, se inyecta 80 mg de metilprednisolona acetato y bupivacaina clorhidrato 0,5% (diluida al 50%), a ambos lados (Figura 5).

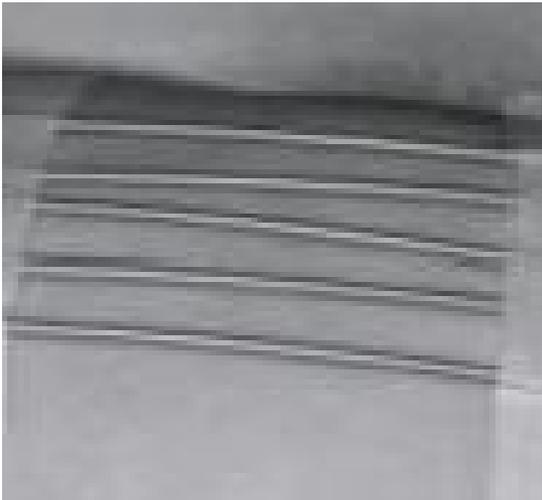


Figura 1. Grilla utilizada en la piel de la zona glútea, como guía para marcar el ingreso de la aguja de infiltración. La grilla permite tener puntos de referencia en la imagen obtenida por medio de la tomografía axial computada.



Figura 3. Marcada la piel en la zona de referencia para ingreso de la aguja, se infiltra con anestesia, por medio de una pápula subdérmica y parte del trayecto que recorrerá la aguja de infiltración en el músculo.

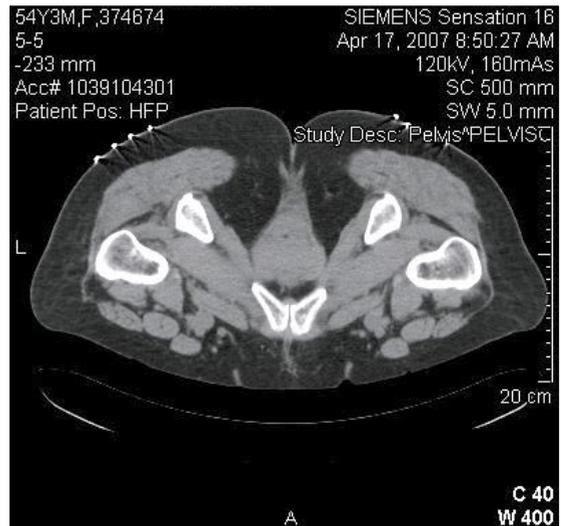


Figura 2. Imagen de la pelvis en la tomografía axial computada. Se observa la grilla como punto de referencia para la inserción de las agujas.

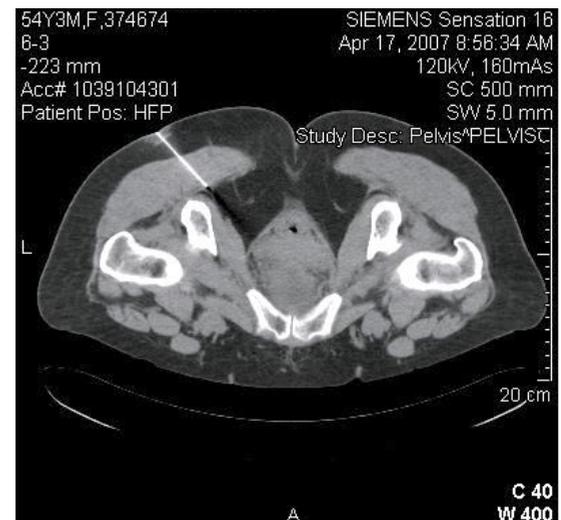


Figura 4. Inserción de la aguja con medio de contraste. Se revisa su correcta posición, por medio de la tomografía.



Figura 5. Verificada la posición correcta de la aguja, se inyecta el corticoide y el anestésico.

Seguimiento y medición de la intensidad del dolor de las pacientes:

-Al ingreso se preguntó por la intensidad del dolor, para lo cual se utilizó una escala subjetiva en la que cada paciente se clasificó a sí misma. La escala comprendía desde 0 a 10, donde 0 es ausencia de dolor y 10 es la máxima intensidad.

-Se realizó control a los 7, 30 y 60 días.

-Se preguntó durante los controles por la evolución e intensidad del dolor.

RESULTADOS

La media de consultas a médicos, previamente al diagnóstico y tratamiento, fue de 6, con un rango de 5 a 10. A todas se les había recetado y utilizaban analgésicos y/o anti-inflamatorios. Todas utilizaban analgésicos neuropáticos (tipo gabapentina).

Presentaban el dolor entre 8 y 16 meses, con una media de 10. La característica del dolor, descrita con mayor frecuencia, fue el urente o quemante y el de tipo presión. Respecto a la intensidad subjetiva del dolor, al ingreso señalaron que era entre 7 y 8, con una media de 8. Tres de las pacientes señalaron haber llegado hasta 10 en algunos episodios. Los otros resultados del cuestionario se presentan en la Tabla II.

No se registraron complicaciones en el procedimiento de infiltración. El dolor después del procedimiento en todas disminuyó. Registrándose en la escala subjetiva del dolor, a los 7 días, rangos entre 2

y 5, con una media de 4 (Tabla III). Al preguntarles por la conformidad del resultado, todas señalaron que estaban muy conformes.

DISCUSIÓN

La neuralgia del NP es un síndrome que raramente se reconoce y diagnostica, por lo que en la mayoría de las veces no se trata correctamente (5). Los signos y síntomas de la neuralgia del NP, son muchos y de gran variabilidad individual (6). Sin embargo, el principal motivo de consulta es el dolor, el cual puede ser de tal magnitud, que afecta la calidad de vida de quien lo padece. Generalmente se describe un dolor perineal tipo quemante o urente, tal como se registró en nuestra serie (7,8).

Entre los exámenes que se pueden utilizar para objetivar un compromiso del NP, se encuentran las pruebas neurofisiológicas como la electromiografía y la medición de latencia de las terminaciones nerviosas (4). Sin embargo, la medición de la conducción nerviosa no siempre se encuentra alterada, por lo que debemos guiarnos preferentemente por la clínica (4,9-11). Es muy probable que esta alteración sea proporcional al grado de compromiso del nervio.

El tratamiento del dolor provocado por compromiso del NP, debe incluir medidas de autocuidado. Entre estas, el uso de plataformas perineales y evitar posturas o actividades que desencadenen el dolor. Entre las actividades que frecuentemente pueden desencadenar o agravar este síndrome, se encuentra el ciclismo. Actualmente se encuentran disponibles sillines especiales, que permiten dar una protección adicional, disminuyendo la posibilidad de compresión del nervio.

Se considera que las terapias de infiltración pueden ser beneficiosas hasta en la mitad de las pacientes, mientras que las cirugías de descompresión solo en un tercio (5). La infiltración, contempla un tratamiento de menor invasión, respecto a la descompresión, que implica una cirugía en un territorio anatómico complejo. Terapias futuras, tal vez, podrían considerar la neuromodulación, lo que no ha sido explorado adecuadamente aún.

Una experiencia similar a la nuestra, presentada por Amarencio y cols (3), demostró un resultado satisfactorio en el control del dolor, en 9 de 15 pacientes, tratados con infiltración bajo visión, guiada por tomografía.

Tabla II
RESPUESTAS A CUESTIONARIO DE SÍNDROME DE ATRAPAMIENTO DEL NERVIU PUDEUO

Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
¿Cuánto tiempo tiene el dolor?				
16 meses	17 meses	9 meses	10 meses	8 meses
¿Hay algún evento que coincidió con el inicio del dolor?				
NO	SÍ	NO	NO	SÍ
¿Cuánto duele en una escala de 0 a 10?				
8	7	7	8	8
¿El dolor es: "quemante", "tirante", "aplastante", "presión", "cortante", otros (señalar)				
U,P,C	U,P	U,C	U,P	U,P,C
¿Tengo dolor en la región de las nalgas?				
SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
¿Tengo dolor en la vagina?				
SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
¿Tengo dolor en los labios de la vulva?				
SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ
¿El dolor es peor al sentarse?				
SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
¿Sentarse en el baño no es tan doloroso como sentarse en una superficie plana?				
SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
¿El dolor es peor al estar de pie?				
NO	NO	NO	NO	NO
¿El dolor es peor al acostarse?				
NO	NO	NO	NO	NO
¿El dolor es peor al acostarse hacia un lado respecto del otro?				
SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ
¿Hay dolor con la defecación?				
SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ
¿Hay dolor con la relación sexual?				
SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
¿Hay dolor al orinar?				
NO	NO	NO	NO	NO
¿Tengo problemas para controlar mi vejiga?				
NO	NO	NO	NO	NO
¿Tengo problemas para controlar mi intestino?				
NO	NO	NO	NO	NO
¿Tengo problemas para controlar la expulsión de gases?				
NO	NO	NO	NO	NO

Respecto a la razón de la eficiencia de este tratamiento, se basa en que permite inyectar un corticoide y un anestésico, que disminuyen la inflamación de los tejidos perineurales, que en muchas ocasiones es lo que produce una compresión y atrapamiento del nervio. Esta inflamación puede desencadenarse por cirugías previas, trauma o actividades deportivas que significan un continuo trauma en la zona. Sin embargo, a veces existen defectos anatómicos que desencadenan o permiten que se mantenga la inflamación en el tiempo.

Un buen lugar para infiltrar, es a nivel de las espinas, lugar en relación al nervio que frecuentemente se ve afectado. Lo que además, permite disminuir una posible inflamación y compresión a nivel del canal de Alcock. En otros casos la afectación del nervio, puede ser por un atrapamiento a nivel de las pinzas, a nivel de los ligamentos sacrotuberoso y sacroespinal o la fascia del músculo obturador interno (12-14). En casos en que hemos detectado dolor localizado a estos niveles, hemos utilizado infiltraciones por vía vaginal, con respuesta satisfactoria, en pacientes que se encuentran en seguimiento actualmente.

No debemos olvidar, que las tres ramas terminales del NP, poseen en diferentes proporciones, fibras motoras, sensitivas y autonómicas. Por ello, la alteración de este nervio puede causar signos y síntomas diversos. Se estima que un 30% es autonómico y el 70% es somático (50% sensitivo y 20% motor). Por estas razones, podemos observar en casos crónicos, alteraciones de la piel (2), incontinencia de orina (15) o anal (16). En las pacientes de nuestra serie se presentaron cambios en la piel sólo en un caso. No se observó incontinencia urinaria ni fecal, seguramente por no contar con un

compromiso de mayor tiempo.

En los casos en que la respuesta no es adecuada por no reducir significativamente el dolor, será necesario considerar la repetición de la infiltración. Sin embargo, aquellos casos en que no logran definitivamente una buena respuesta, deberán considerar una posible cirugía. Esta puede realizarse por vía transperineal, transglútea o transvaginal (16-17).

Entre los medicamentos de apoyo para aliviar el dolor asociado a este síndrome, como los analgésicos neuropáticos, tipo gabapentina y sobretodo la asociación a amitriptilina, presentan muy buenos efectos en el control y mantención de estos pacientes, en los que se ha realizado la primera infiltración. Estas pacientes, se encuentran en protocolos de seguimiento para registrar la evolución y resultados de nuevas infiltraciones.

CONCLUSIONES

La infiltración profunda bajo visión TAC, en pacientes que cumplen con los criterios para el diagnóstico de síndrome de atrapamiento del nervio pudiendo, es un procedimiento seguro y confiable. Ya que permite reducir el dolor a rangos soportables, que mejoran la calidad de vida de estas pacientes.

Sólo la observación y control en el tiempo, permitirán determinar la mantención de los buenos resultados, y la necesidad de una nueva infiltración, o una eventual cirugía de descompresión, ante el fracaso de la primera terapia.

Tabla III
RESULTADOS DE LA INFILTRACIÓN DEL NERVO PUDENDO
POR VÍA TRANSGLÚTEA

Paciente	Dolor previo	Dolor posterior	Tiempo procedimiento	Complicaciones
1	8	5	30 min	no
2	7	4	20 min	no
3	7	3	25 min	no
4	8	2	20 min	no
5	8	4	22 min	no

BIBLIOGRAFÍA

1. Amarenco G, Lanoe Y, Perrigot M, Gordal H. A new canal syndrome: compression of the pudendal nerve in Alcock's canal or perineal paralysis of cyclists. *Presse Med* 1987;16(8):399.
2. Lema R, Ricci P. Atrapamiento del nervio pudendo: un síndrome por conocer. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(3):207-15.
3. Amarenco G, Lanoe Y, Ghnassia RT, Goudal H, Perrigot M. Alcock's canal syndrome and perineal neuralgia. *Rev Neurol (Paris)* 1988; 144(8-9):523-6.
4. Beco J, Klimov D, Bex M. Pudendal nerve decompression in perineology: a case series. *BMC Surg* 2004;4:15.
5. Benson JT, Griffis K. Pudendal neuralgia, a severe pain syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ;192(5):1663-8
6. Bautrant E, de Bisschop E, Vaini-Elies V, *et al.* Modern algorithm for treating pudendal neuralgia: 212 cases and 104 decompressions. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32(8 Pt 1):705-12.
7. Amarenco G, Savatovsky I, Budet C, Perrigot M. Perineal neuralgia and Alcock's canal syndrome. *Ann Urol (Paris)* 1989;23(6):488-92.
8. Amarenco G, Le Cocquen-Amarenco A, *et al.* Perineal neuralgia. *Presse Med* 1991;20(2):71-4.
9. Le Tallec de Certaines H, Veillard D, Dugast J, *et al.* Comparison between the terminal motor pudendal nerve terminal motor latency, the localization of the perineal neuralgia and the result of infiltrations. Analysis of 53 patients. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50(2):65-9.
10. Galaup JP. Dyschezia, pudendal neuropathy, and functional pelvico-perineal disorders. *Prog Urol* 2000;10(1):114-22.
11. Antolak SJ Jr, Hough DM, Pawlina W, Spinner RJ. Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment. *Med Hypotheses* 2002;59(3):349-53.
12. Robert R, Bensignor M, Labat JJ, *et al.* Perineal pain. *Neurochirurgie* 2004;50(5):533-9.
13. Schraffordt SE, Tjandra JJ, Eizenberg N, Dwyer PL. Anatomy of the pudendal nerve and its terminal branches: a cadaver study. *ANZ J Surg* 2004;74(1-2):23-6.
14. Robert R, Prat-Pradal D, Labat JJ, *et al.* Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. *Surg Radiol Anat* 1998;20(2):93-8.
15. Amarenco G, Denys P, Kerdraon J. Neuropathy due to stretching of the internal pudendal nerve and female urinary incontinence. *J Urol (Paris)* 1992;98(4):196-8.
16. Shafik A. Endoscopic pudendal canal decompression for the treatment of fecal incontinence due to pudendal canal syndrome. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1997;7(4):227-34.
17. Robert R, Labat JJ, Bensignor M, Glemain P, Deschamps C, Raoul S, Hamel O. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. *Eur Urol* 2005;47(3):403-8.

Trabajos Originales

ALTA PREVALENCIA DE IGG ANTI CITOMEGALOVIRUS EN 583 EMBARAZOS: HOSPITAL PADRE HURTADO *

Masami Yamamoto C. ¹, Priscilla Prado D. ¹, Jan Wilhelm B. ¹, Russel Bradford ², Fernando Lira P. ^a, Alvaro Insunza F. ¹, Jorge Carrillo T. ¹, José Novoa P. ¹, Loretto Vergara M. ¹, Enrique Paiva W. ¹

¹ Hospital Padre Hurtado, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo. ² Departamento de Pediatría, The Alabama University at Birmingham.

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

* Estudio financiado por la American Academy of Pediatrics, Resident's Grant.

RESUMEN

Antecedentes: Citomegalovirus (CMV) es la infección congénita más frecuente, demostrado en el 1% de recién nacidos en países desarrollados. Es la primera causa de sordera y alteraciones del desarrollo neurológico infantil. Recientes estudios han demostrado que la seropositividad no evita una reinfección materna ni la enfermedad congénita, por lo que la caracterización de la seroprevalencia permite saber si la infección congénita proviene mayoritariamente de primoinfección o de reinfección. *Objetivos:* Conocer la seroprevalencia al parto en 583 mujeres beneficiarias del Hospital Padre Hurtado durante mayo y junio del 2006. *Métodos:* Estudio prospectivo, observacional, en que se estudio la presencia de IgG anti CMV en sangre materna al parto. *Resultados:* Se obtuvo una seroprevalencia de 95%, sin casos de infección sintomática al nacer. *Conclusión:* La seroprevalencia es elevada, lo que sugiere que la reinfección sería la forma principal de infección congénita. Un estudio en recién nacidos con cultivos virales o PCR permitiría conocer la tasa de infección congénita real, y no un estudio basado en seroconversión pues omitiría todos los casos que reinfección, que serían mayoritarios.

PALABRAS CLAVE: *Citomegalovirus congénito, tamizaje, serología, prevalencia*

SUMMARY

Background: Cytomegalovirus is the most frequent congenital infection, affecting 1% of the population in developed countries, and the leading cause of deafness and brain development abnormalities in children. Recent studies have demonstrated that seropositivity do not avoid reinfection and congenital disease. *Objective:* To study the seroprevalence in 583 pregnant women at delivery at Padre Hurtado Hospital, during 2006. *Methods:* Prospective, observational study, in which maternal blood at delivery was studied for the presence of anti CMV IgG. *Results:* There was 95% seroprevalence, without any case of symptomatic infection. *Conclusion:* The high prevalence supports that most of the cases of congenital disease would occur in seropositive women, supporting that reinfection is the main way of neonatal compromise. This supports that a study with direct detection in liveborns would be suitable to reveal the impact of cytomegalovirus in our population and not that of seroconversion.

KEY WORDS: *Congenital cytomegalovirus, screening, serology, prevalence*

INTRODUCCIÓN

El Citomegalovirus (CMV) es el principal agente etiológico entre las infecciones congénitas y la primera causa de sordera neurosensorial y daño cerebral en la infancia (1). El CMV puede ser transmitido de la madre al feto en cualquier etapa de la gestación, cursando en forma asintomática para la madre en la mayoría de las veces, lo que dificulta determinar el momento en que se producirá la transmisión intrauterina del virus.

En los países desarrollados, la infección congénita por CMV se confirma en 0,5 a 1% de todos los recién nacidos vivos por cultivos al nacer (2). De éstos, solamente el 10% son sintomáticos y de ellos aproximadamente un 90% desarrollan secuelas neurológicas a largo plazo, como sordera neurosensorial (SNS), retardo mental (RM) y parálisis cerebral (PC). El 90% de los recién nacidos CMV positivos son asintomáticos, pero no por ello libres de complicaciones, pues hasta el 23% de ellos desarrollan sordera y grados variables de retardo mental (3,4).

El diagnóstico de la afección intrauterina severa se ha convertido en un desafío para la perinatología. Un subgrupo de casos de CMV congénito muere in útero y otro nace sintomático, con alta probabilidad de secuelas a largo plazo. La identificación in útero de estos pacientes invitaría a desarrollar terapias aplicables durante el embarazo. Para esto, se han buscado factores pronósticos, como la carga viral en líquido amniótico (5), alteraciones de pruebas hepáticas, coagulopatía fetal, etc. Hasta ahora, las aparición en el período fetal de ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales o restricción de crecimiento son los signos de mayor valor pronóstico para nacer sintomático (6).

Además del tratamiento postnatal con ganciclovir (7) para disminuir la incidencia de sordera neurosensorial en niños sintomáticos, hay nuevas experiencias con valaciclovir y ganciclovir (8) oral en mujeres embarazadas. Una experiencia reciente con valaciclovir (9) oral mostró que 8g/día permitía alcanzar concentraciones terapéuticas en sangre fetal. Esto abrió una posibilidad que debe aún ser demostrada tanto para la disminución de la tasa de transmisión vertical como para la disminución de las manifestaciones de una infección congénita constituida. Sin embargo, es necesario buscar nuevos marcadores de infección congénita que permitan seleccionar a la población potencialmente beneficiaria de tratamientos intrauterinos y evitar así las secuelas a largo plazo.

Históricamente las estrategias de *screening* de enfermedades infecciosas se han basado en la de-

tección de una respuesta inmune. Desconcertantemente, un estudio publicado en 1999 (10) ha mostrado que en la enfermedad por CMV, la inmunidad materna preexistente no previene la infección fetal en el embarazo actual, a diferencia de lo que ocurre con la rubéola o la toxoplasmosis. Se ha demostrado transmisión vertical en casos de reinfección y de reactivación de la enfermedad, por lo que el feto de una paciente embarazada con seroconversión previa no estaría protegido. La razón es la infección por nuevos serotipos (11). La transmisión intrauterina en mujeres inmunes explica la relación directa entre seroprevalencia e incidencia de infección congénita para una población dada.

El objetivo de este estudio es conocer la seroprevalencia actual en la población obstétrica de un hospital público de Santiago, para definir si en el futuro es planteable un tamizaje universal para el diagnóstico precoz de infección por CMV en nuestras embarazadas y recién nacidos por estudios de seroconversión o de detección directa en los neonatos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo en 583 mujeres que ingresaron consecutivamente en trabajo de parto al Hospital Padre Hurtado durante los meses de mayo y junio del 2006. Se decidió este momento por ser una instancia en que había tiempo para que las pacientes pudieran decidir su participación, y para aprovechar el momento de la venopunción para realizar el examen de IgG anti CMV. No se incluyeron pacientes en que se realizó una cesárea electiva. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones del Servicio de Salud Sur Oriente.

Las pacientes recibieron una invitación a participar por escrito y firmaron un consentimiento informado. No se informó el resultado a las pacientes. En el parto se obtuvo 5 ml de sangre, que fue almacenada a 4°C. Se realizó un test de ELISA para detectar IgG contra CMV en sangre materna (Zeus Scientific, New Jersey, EEUU).

El estudio contó con el financiamiento del programa de proyectos de investigación para especialistas en formación (Resident's Grant) de la Academia Americana de Pediatría.

RESULTADOS

Se obtuvo muestras de 583 mujeres en trabajo de parto obteniéndose 552 (95%) casos positivos para IgG anti CMV, con 13 (2%) negativos y 18 (3%) indeterminados.

La mediana de la edad de las pacientes fue 24

años (rango: 13 a 44 años). La paridad correspondió a 262 nulíparas (rango: 0 a 9 hijos previos). Las mujeres seronegativas tienen menor edad que las seropositivas sin ser estadísticamente significativo (Mann Whitney $p=0,26$), pero tenían una menor paridad ($p=0,017$). En la Figura 1 se presenta la edad promedio y 2 desviaciones estándar según el resultado del examen.

En la Tabla I mostramos el número de casos positivos según tramo de edad. Se encontró una correlación entre mayor grupo etario y mayor porcentaje de seropositivos (Spearman, $R=0,955$, $p=0,019$).

El número de indeterminados superó a la de negativos, ocurriendo en un 3% de las muestras. Esto es importante pues al momento de aplicar su uso

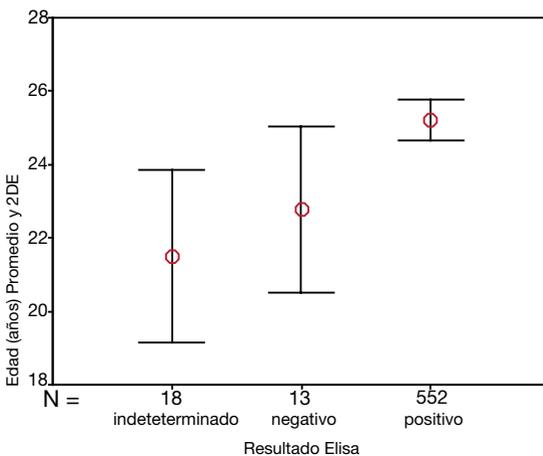


Figura 1. Edad promedio de pacientes IgG positivos, indeterminados y negativos.

Tabla I
PORCENTAJE DE SEROPOSITIVIDAD POR RANGOS DE EDAD DE LAS MUJERES AL PARTO

Edad	n	positivos	negativos	positivos
10-14	5	5	0	100,0%
14-19	138	130	2	94,2%
20-24	152	139	6	91,4%
25-29	150	142	5	94,7%
30-34	81	79	0	97,5%
35-39	41	41	0	100,0%
40-44	16	16	0	100,0%
Total	583	552	13	94,6%

en grandes poblaciones puede generar un exceso de exámenes confirmatorios en estos pacientes. En este estudio no se realizaron exámenes confirmatorios.

El rango de la edad gestacional al parto fue 26 a 41 semanas. La edad gestacional no fue diferente entre seropositivas ($38,9 \pm 1,3$ semanas) y seronegativas ($39,6 \pm 1,0$ semanas) (Mann Whitney, $p=0,54$).

Ningún niño presentó CMV congénito sintomático al nacer.

DISCUSIÓN

La principal observación de nuestro estudio es la elevada seroprevalencia en nuestra población de embarazadas. Sin embargo, estudios prospectivos de mujeres embarazadas mostraron una tasa de adquisición de CMV para mujeres en edad fértil de 2% por año en el nivel socioeconómico medio-alto y de 6% anual en los niveles bajos (12). Esto no es concordante con la alta seroprevalencia, pues no habría una población seronegativa suficiente que pueda infectarse a estas tasas. Esto, sumado al hecho de que existe la reinfección, la serología en la embarazada no tendría una sensibilidad ni especificidad adecuada para el diagnóstico de infección congénita por CMV. La alta seropositividad desde edades maternas tempranas hace suponer que la gran mayoría de las infecciones congénitas se producirían en la reinfección.

La seropositividad para CMV estudiada en 1985 en Santiago, Chile, por Vial y cols (12), fue de 92% para una población de 833 gestantes de clase media y baja. El estudio incluyó a embarazadas con menos de 20 semanas de gestación controladas en la Universidad Católica y en el Servicio Sur Oriente de Santiago. La edad promedio y la edad gestacional promedio al momento de la obtención de sangre fue de 24,5 años y 18 semanas para los grupos de clase baja y 27,2 años y 14 semanas para los de clase media, respectivamente. Las pruebas fueron realizadas en la Universidad de Birmingham por los autores, estudiando también Herpes simplex, Rubéola, Hepatitis B y Toxoplasmosis. La prevalencia de IgG fue aumentando entre los 15 y 35 años de edad, de 70% a 90% en las mujeres de clase media y de 90% a cerca de 100% en las de clase baja, lo que es comparable con los resultados de nuestro estudio y demuestra que no ha cambiado en el tiempo.

Un estudio efectuado por Suárez y cols (13), buscó la ocurrencia de primoinfección en 1062 embarazadas, considerado en esa época como la principal forma de transmisión vertical de CMV, pues se

estimaba que las reinfecciones eran infrecuentes y de bajo riesgo de transmisión. Se encontró una prevalencia de 95% en 939 mujeres beneficiarias de consultorios del área norte de Santiago y 69% en 123 estudiantes de la Universidad de Chile. En este interesante estudio se siguió a las mujeres seronegativas, repitiendo el ELISA el segundo y tercer trimestre del embarazo. Hubo 47 y 37 embarazadas seronegativas en cada grupo. Dos de estas 84 presentaron seroconversión y sólo un recién nacido presentó un cultivo positivo para CMV. Por otra parte las poblaciones no eran similares pues la edad promedio (27 años vs 23 años, $p < 0,01$) y la paridad (70% múltiparas vs 11,4% múltiparas, $p < 0,01$) eran mayores en la mujeres beneficiarias de los consultorios. El estudio de primoinfección realizado por Suárez y cols (13), mostró una incidencia de 1 caso de CMV congénito en 1000 embarazadas, lo que es mucho menor que la frecuencia de 1% de todos los recién nacidos vivos, reportada en países desarrollados. Esto puede deberse a que solo se estudió los recién nacidos con seroconversión materna, lo cual correspondió al 8% de la población de mujeres estudiadas. Esto hace pensar que existe un elevado subdiagnóstico.

El estudio más reciente fue publicado en 1997 por Abarca y cols (14), quienes estudiaron 560 personas sanas de ambos sexos, entre 6 meses y 30 años edad, no gestantes. La seroprevalencia fue de 60% en promedio, siendo de 39%, 64% y 75% en poblaciones de clase alta, media y baja, respectiva-

mente. Este estudio también demostró una mayor seroprevalencia a mayor edad de la persona, sin diferencias entre los sexos.

IgM específico contra CMV se positiviza en 1 a 3 meses luego de la primoinfección (15) y puede persistir en niveles detectables por más de un año. También tiene el inconveniente de tener falsos positivos, como lo demuestra un estudio con 325 casos derivados por IgM positivos en que la repetición del estudio sólo confirmó la positividad en un 58% de las pacientes (16).

Las experiencias chilenas se resumen en la Tabla II.

CONCLUSIÓN

Nuestra población tiene una alta seroprevalencia, y debido a la posibilidad de infección en mujeres seropositivas, se sospecha que la infección congénita por CMV puede ser frecuente. El screening para infección congénita con IgG no sería costo efectivo tanto por la baja posibilidad de detectar seroconversiones como por la posibilidad de reinfección. La alta prevalencia hace sospechar una alta frecuencia de la enfermedad y obliga a buscar el virus directamente en los fetos o recién nacidos, mediante detección de CMV en sangre, orina o saliva del recién nacido, ya sea por cultivo viral o PCR. Se requiere un estudio de prevalencia en recién nacidos por PCR o cultivos para poder cuantificar la real magnitud del problema.

Tabla II
PUBLICACIONES CHILENAS CON PREVALENCIA DE IGG ANTI CMV

Autores	Año	Nivel socio-económico	Instancia	N	Prevalencia
Vial y cols ¹²	1985	Bajo	Segundo	456	96,5%
		Medio	trimestre	321	86,8%
Suarez y cols ¹³	1994	Bajo	Primer	939	95%
		Alto	trimestre	123	69,9%
Abarca y cols ¹⁴	1997	Bajo	Niños y adultos	200	75,5%
		Medio		199	64,8%
		Alto		161	39,5%
Hospital Padre Hurtado	2005	Bajo	Trabajo de parto	583	94,6%

BIBLIOGRAFÍA

1. Stagno S. Cytomegalovirus infection: a pediatrician's perspective. *Curr Probl Pediatr* 1986;16:629-67.
 2. Ista AS, Demmler GJ, Dobbins JG, Stewart JA. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis* 1995;20:665-70.
 3. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, *et al.* Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001;138:325-31.
 4. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, *et al.* Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997;99:409-14.
 5. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, *et al.* Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999;14:57-66.
 6. Yamamoto M, Jacquemard F, Picone O, *et al.* Prenatal ultrasound findings in 93 cases of fetal infection with cytomegalovirus. Correlation with amniotic fluid viral load and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;191: S55.
 7. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, *et al.* Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16-25.
 8. Puliyananda DP, Silverman NS, Lehman D, *et al.* Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis* 2005;7:71-4.
 9. Jacquemard F, Yamamoto M, Picone O, *et al.* Cytomegalovirus intrauterine infection: pharmacokinetics of valaciclovir administration to the mother and changes in DNA viral load in amniotic fluid and fetal blood. *Br J Obstet Gynaecol* 2007;114:1113-21.
 10. Boppana S, Fowler K, Britt W, Stagno S, Pass R. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104:55-60.
 11. Boppana S, Rivera L, Fowler K, Mach M, Britt W. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-71.
 12. Vial P, Torres-Pereyra J, Stagno S, *et al.* Estudio serológico para citomegalovirus, herpes simples, rubéola, hepatitis B y toxoplasma gondii en dos poblaciones de gestantes en Santiago, Chile. *Bol Of Sanit Panam* 1985;99:528-38.
 13. Suárez M, Briones H, Luchsinger V, *et al.* Primoinfección por citomegalovirus en embarazadas de diferente condición socioeconómica. *Rev Med Chile* 1994;122:1153-7.
 14. Abarca K, Vial P, Zamorano J, *et al.* Seroprevalencia de citomegalovirus y *Toxoplasma gondii* en población sana menor de 30 años en Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 1997;125: 531-8.
 15. Revello M, Gerna G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15: 680-715.
 16. Revello M, Gerna G. Diagnosis and implications of human cytomegalovirus infection in pregnancy. *Fet Matern Med Rev* 1999;11:117-34.
-

Casos Clínicos

BANDA GÁSTRICA Y GESTACIÓN

Laura Ces S. ¹, Anabel Padilla P. ¹, Margarita Álvarez de la Rosa R. ¹, Miguel Carrancho M. ¹, Antonio Alarcó H. ²

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, ² Departamento de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

RESUMEN

Se presenta un caso de gestación en paciente obesa mórbida portadora de banda gástrica laparoscópica ajustable, que se descomprimió en el primer trimestre. En la evolución de la gestación destaca incremento ponderal de 3 kg y cuadro de suboclusión y marasmo en el tercer trimestre que obligó a la interrupción de la gestación mediante cesárea, produciéndose broncoaspiración y choque séptico secundario. Se revisa las series publicadas de embarazadas portadoras de banda gástrica y las complicaciones descritas en la gestación.

PALABRAS CLAVE: **Obesidad, embarazo, cirugía bariátrica**

SUMMARY

A case report is presented of a patient who became pregnant a year after morbid obesity surgery, the main complications of laparoscopy adjustable gastric band during pregnancy are discussed. In this case, the gastric band was adjusted to prevent first trimester vomiting. We observed the following complications: weight gain during pregnancy was limited to three kilograms and ileus and marasmus developed in the third trimester making pregnancy termination mandatory. During cesarean section the patient suffered aspiration pneumonia and secondary septic shock.

KEY WORDS: **Obesity, pregnancy, bariatric surgery**

INTRODUCCIÓN

La morbimortalidad de la obesidad se conoce desde hace más de dos mil años. El sobrepeso y la obesidad se calculan mediante el llamado índice de masa corporal (IMC), cuya fórmula consiste en dividir la talla en metro por el peso en kilogramo al cuadrado. Se considera obesidad mórbida el IMC por encima de 40.

Los criterios del National Institute of Health de los EEUU para efectuar cirugía bariátrica son (1): IMC de 40, o superior a 35 con comorbilidades, fracaso del tratamiento médico, no contraindicaciones

psicológicas y edad inferior a 60 años.

Las técnicas se clasifican en: procedimientos restrictivos (limitan la cantidad de alimento ingerido), procedimientos mal absorbivos (limitan la absorción de grasa en el cuerpo), procedimientos combinados-bypass en Y de Roux, y banda gástrica laparoscópica ajustable. Ésta última consiste en la colocación de una banda alrededor de la parte superior del estómago creando una restricción a la ingesta. La mayoría de los pacientes sienten presión en la bolsa neoformada de manera que sienten pérdida de apetito. La banda se puede ajustar fácilmente para aumentar o disminuir la restricción, mediante

un reservorio que se aboca a piel. Para los pacientes es una técnica atractiva porque es técnicamente más sencilla que otras y es reversible. El riesgo principal es la perforación y obstrucción gástrica.

La gestación en pacientes obesas mórbidas se considera de alto riesgo por la posibilidad de desarrollar diabetes gestacional, hipertensión arterial, preeclampsia, macrosomía fetal, defectos del cierre del tubo neural y muerte fetal tardía (2). Hasta el 16% de las mujeres en edad reproductiva en nuestro medio padecen obesidad mórbida y la edad media de éstas se ha reducido en las última décadas (3,4). La banda ajustable laparoscópica se desarrolló en los años 80 y la experiencia acumulada es de más de una centena de gestantes (5). Se ha comunicado un escaso número de complicaciones durante la gestación, por lo que en general se defiende la conveniencia de gestar dos años tras la cirugía de la obesidad mórbida.

Caso clínico

Paciente de 34 años, gesta 3, para 2, acude al Servicio de Urgencias de la Institución en la semana 32 de gestación por: hiperemesis, vómitos incoercibles de una semana de evolución, con intolerancia a sólidos y líquidos. Como antecedentes presenta la colocación laparoscópica de una banda gástrica por obesidad mórbida (IMC 40,2) un año y medio antes de la gestación y que fue ajustada en el primer trimestre de la gestación.

Previo a la banda, la paciente tuvo dos gestaciones fisiológicas, con incremento ponderal de aproximadamente 10 kg, que culminaron en parto normal y cesárea. La gestación actual no fue planeada; la paciente era portadora de un dispositivo intrauterino que se retiró en el primer trimestre, momento en el que la paciente había alcanzado un IMC de 24 a expensas de un peso de 61 kg y una talla de 1,59 m.

Durante el embarazo actual la ganancia ponderal fue de 3 kg (de 61 a 64 kg). En la exploración al ingreso destaca un abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación, con peristaltismo intestinal presente. En la ecografía el feto está en presentación cefálica, activo, con una biometría en percentil 10-25 y Doppler de arteria umbilical fisiológico.

La paciente queda ingresada con la hipótesis diagnóstica de suboclusión intestinal secundaria a posible estenosis gástrica. Luego de tres días en dieta absoluta se reinstaura progresivamente y reaparecen los vómitos. La endoscopia revela esofagitis grado C, siendo incompleta por presencia de abundantes restos alimentarios sólidos (se aspiran

unos 400 cc de líquido), sin poder objetivar compresión gástrica por la banda. En ese momento la paciente inicia insuficiencia respiratoria y renal. Se diagnostica una insuficiencia prerrenal, marasmo, y acidosis metabólica secundaria. Una vez estabilizada, se decide la interrupción del embarazo mediante cesárea con ligadura tubárica, en la semana 35 de gestación. Se obtiene feto masculino de 2150 gramos, Apgar 9-9. En el mismo acto quirúrgico y por deseo de la paciente se extraen la banda gástrica y el reservorio. Durante la inducción anestésica la paciente sufre broncoaspiración por lo que se mantiene con respiración mecánica y nutrición parenteral. Secundariamente debuta con neumonía y choque séptico. La evolución es favorable y dada de alta a los 12 días de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Es trasladada al Servicio de Ginecología que ante la buena evolución es dada de alta a los 7 días, tras 43 días de estancia hospitalaria.

DISCUSIÓN

Se presenta un caso de gestación no planeada y complicada por la presencia de una banda gástrica colocada un año y medio antes. El fracaso del método anticonceptivo pudo deberse a la pérdida de peso, ya que se sabe que la obesidad se relaciona con disfunción ovulatoria e infertilidad (6). Se aconseja que las pacientes intervenidas de banda gástrica empleen contraceptivos al menos el primer año, durante la fase de pérdida activa de peso.

La ventaja de la banda laparoscópica radica en su ajustabilidad, aspirando líquido desde el reservorio de piel, de forma que se amplía la capacidad gástrica en el primer trimestre para permitir la nutrición necesaria y evitar la hiperemesis (3). En este caso, pese al ajuste de la banda persistieron los vómitos y se hacen incoercibles en el tercer trimestre.

Los vómitos del primer trimestre constituyen probablemente un factor de riesgo de migración de la banda, incluso hacia el interior de la serosa gástrica (6). El ajuste de la banda para tratar los vómitos puede conducir a complicaciones infecciosas, pero este procedimiento se considera de rutina en prácticamente todas las series descritas. Para algunos autores (7), la descompresión de la banda no mejora la sintomatología emética, mientras que para otros sí se observa un beneficio (8).

La banda permite controlar la ganancia ponderal gestacional aunque no está claro que convenga descomprimirla en su totalidad desde el inicio de la gestación, tanto si la paciente continúa obesa como si no, para evitar una ganancia ponderal excesiva y

brusca. Respecto al feto, la existencia de una banda no parece estar directamente relacionada con la restricción del crecimiento intrauterino (9).

La modalidad del parto no depende de la presencia de la banda. En el caso que nos ocupa se debió a la presencia de comorbilidades, y en otras series publicadas, las indicaciones fueron obstétricas (8). No se ha descrito migración de la banda secundaria a los pujos del parto. Las complicaciones publicadas (5-8,10,11) se resumen en la Tabla I. Las series publicadas son insuficientes para detectar las complicaciones infrecuentes.

En un estudio prospectivo, Dixon y cols (5), comparan las gestaciones actuales con las previas a la colocación de la banda. No encontraron diferencias

significativas en complicaciones de la gestación y sí una menor ganancia ponderal gestacional tras la intervención (9,6 kg vs. 14 kg). Para este autor la banda gástrica reduce la tasa de cesáreas y la incidencia de diabetes gestacional e hipertensión.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de la obesidad mórbida va mundialmente en aumento, por lo que el obstetra se encontrará cada vez más con gestantes portadoras de una banda gástrica ajustable u otros tipos de cirugía bariátrica, con particulares requerimientos nutricionales durante la gestación y complicaciones asociadas.

Tabla II
COMPLICACIONES DE LA BANDA GÁSTRICA ASOCIADAS A LA GESTACIÓN:
REVISIÓN DE LA LITERATURA

AUTORES:

Doldi y cols (10)	Martín y cols (8)	Weiss y cols (7)	Hoda y cols (11)	Gaudry y cols (6)	Dixon y cols (5)
-------------------	-------------------	------------------	------------------	-------------------	------------------

AÑO:

2000	2000	2001	2002	2004	2005
------	------	------	------	------	------

CASUÍSTICA:

4	20	7	2	1	79
---	----	---	---	---	----

COMPLICACIONES:

No	1 ectópico	2 abortos primer trimestre	No	Ganancia ponderal de 4 kg CIR	1 hiperemesis
	2 abortos	2 reintervenciones			1 pancreatitis
	4 cesáreas sin relación con banda.	(1 migración y 1 problema con reservorio)			2 dolor en el lugar del reservorio.
	5 pérdidas ponderales				5 CIR
	3 descompresiones terapéuticas (2 con incremento ponderal indeseable)				9 macrosómicos

CIR: Crecimiento intrauterino restringido

BIBLIOGRAFÍA

1. Brolin RE. Update: NIH consensus conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Nutrition* 1996;12(6):403-4.
2. Wittgrove AC, Jester L, Wittgrove P, Clark GW. Pregnancy following gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 1998;8(4):461-4.
3. Skull AJ, Slater GH, Duncombe JE, Fielding GA. Laparoscopic adjustable banding in pregnancy: safety, patient tolerance and effect on obesity-related pregnancy outcomes. *Obes Surg* 2004;14(2):230-5.
4. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, *et al.* [Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study]. *Med Clin (Barc)* 2003;120(16):608-12.
5. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Birth outcomes in obese women after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 Pt 1):965-72.
6. Gaudry P, Maurice A, Montagliani L, Dankoro A, Aubert P, Ponties JE. [Pregnancy after adjustable gastric band for morbid obesity: specific features of follow-up]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33(3):235-40.
7. Weiss HG, Nehoda H, Labeck B, Hourmont K, Marth C, Aigner F. Pregnancies after adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2001;11(3):303-6.
8. Martin LF, Finigan KM, Nolan TE. Pregnancy after adjustable gastric banding. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):927-30.
9. Woodard CB. Pregnancy following bariatric surgery. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004;18(4):329-40.
10. Doldi SB, Micheletto G, Lattuada E, Zappa MA, Bona D, Sonvico U. Adjustable gastric banding: 5-year experience. *Obes Surg* 2000;10(2):171-3.
11. Hoda MR, Rasoul-Rockenschaub S, Felberbauer FX, Prager G, Szeles JC, Dadgar N, *et al.* [Pregnancy and labor after adjustable gastric banding for therapy of morbid obesity]. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(17-18):781-4.

Documentos

EVALUACIÓN PRÁCTICA DE LAS PRUEBAS PARA INVESTIGAR EL FACTOR OVULATORIO COMO PARTE DEL ESTUDIO INICIAL EN LAS PACIENTES CON SUBFERTILIDAD

Pablo Sanhueza R.^{1,2}, *Jaime Zarhi T.*^{1,2}, *Luis Oliva P.*¹

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Andrés Bello. ² Unidad de Infertilidad, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital El Pino.

RESUMEN

Antecedentes: La subfertilidad corresponde a una condición que afecta entre el 10-17% de las parejas. Dentro de las causas, los factores anovulatorios corresponden al 27% de los casos. Las parejas subfértiles deben ser estudiadas con el fin de descartar el factor ovulatorio. No existe consenso en los exámenes que deberían ser realizados en la evaluación inicial del factor ovulatorio. *Objetivo:* Evaluar críticamente los exámenes disponibles para investigar el factor ovulatorio como parte de la evaluación inicial en las pacientes con subfertilidad. *Conclusión:* El análisis de la evidencia, establece que la determinación de la progesterona sérica en el día 23 del ciclo menstrual es el examen a realizar en la evaluación inicial de la ovulación en pacientes subfértiles.

PALABRAS CLAVE: *Subfertilidad, anovulación, reserva ovárica*

SUMMARY

Background: Subfertility is a clinical condition which affects between 10-17% of couples during their reproductive age. Amongst its causes, anovulatory factors are responsible for the 27% of the cases. In this aspect, subfertile couples should be investigated with the purpose of to rule out anovulation as subfertility cause. However, and in spite of decades of developments, to date there is no consensus on which test should be performed as a part of initial evaluation on these patients. *Objective:* To critically evaluate the available tests to investigate the anovulatory factor as a component of the initial evaluation on subfertile patients. *Conclusion:* The analysis of the evidence establishes that the determination of serum progesterone on day 23 of the menstrual cycle, is the test to perform in the initial assessment of ovulation in subfertile patients.

KEY WORDS: *Subfertility, anovulation, ovarian reserve*

INTRODUCCIÓN

La subfertilidad es definida como un año de actividad sexual no protegida sin lograr embarazo. Afecta entre el 10 a 17% de las parejas durante su edad reproductiva (1,2).

La subfertilidad puede ser dividida en dos tipos: subfertilidad primaria, la cual afecta a aquellas parejas que nunca han logrado un embarazo, y subfertilidad secundaria, la cual afecta a aquellas parejas que han concebido previamente. Considerando las causas de subfertilidad primaria, los factores ovulatorios son responsables del 27% de los casos, el factor masculino del 25%, los factores tubo-peritoneales del 22%, la endometriosis del 5%, los factores uterinos del 4%, y finalmente en el 17% de las parejas subfértiles no es posible determinar una causa, siendo estos considerados como inexplicados o de origen desconocido (3).

El 85% de las parejas lograran un embarazo sin ningún tipo de asistencia después de transcurrido un año de actividad sexual regular y no protegida. Por lo tanto, los test para evaluar la subfertilidad en estos pacientes deberían ser indicados y realizados después de este intervalo. Sin embargo, en aquellas pacientes sobre 35 años, con historia de oligo o amenorrea, cuando su pareja tiene una causa conocida de subfertilidad, o cuando existen antecedentes de endometriosis o se sabe de la presencia de un factor tubo-peritoneal, está indicada una evaluación más temprana y el inicio del tratamiento correspondiente (4).

La evaluación de las parejas subfértiles puede ser difícil debido a que existe una falta de acuerdo con respecto a cuáles pruebas deberían ser realizadas (5). En este sentido, y acorde con los resultados del Capri workshop, las pruebas diagnósticas para el estudio de parejas subfértiles pueden ser separados en tres categorías:

- resultados de pruebas anormales que tienen una establecida correlación con fecundabilidad disminuida: espermiograma, determinación de la permeabilidad tubaria mediante histerosalpingografía o laparoscopia, y evaluación hormonal de la ovulación;

- resultados de pruebas anormales que no están consistentemente correlacionados con fecundabilidad disminuida: test postcoital, hallazgos laparoscópicos en endometriosis leve, histeroscopia, y determinación de anticuerpos anti espermatozoides, entre otros;

- resultados de pruebas anormales que no parecen estar correlacionadas con una fecundabilidad disminuida: determinación del día del ciclo a través de la evaluación histológica del endometrio, evalua-

ción de la presencia de varicocele, y faloscopia (5).

La subfertilidad de causa anovulatoria es una condición en la cual puede no haber desarrollo y crecimiento folicular, o de existir, no hay una ruptura del folículo con la subsecuente liberación de un óvulo (5). El embarazo es la evidencia definitiva de que la ovulación ha ocurrido (6), pero no puede ser utilizada como una herramienta clínica. Un método muy útil y que proporciona evidencia directa es el seguimiento folicular desde las etapas iniciales de crecimiento en un ciclo ovárico hasta la ruptura, lo que puede ser realizado a través de la ecografía ginecológica. Sin embargo, es un procedimiento caro y no siempre es posible proponer en todas las pacientes subfértiles como evaluación inicial. Cuatro condiciones han sido descritas como las más frecuentes en mujeres con subfertilidad de causa anovulatoria (5,7), y de las cuales se pueden extrapolar los exámenes a realizar dependiendo de la causa que se sospeche. Estas son las definidas por la World Health Organization (WHO):

- WHO grupo I: no hay evidencia de producción endógena de estrógenos, existen niveles de hormona folículo estimulante (FSH) normales o bajos, niveles de prolactina normales, y no hay evidencia de una lesión en la región hipotálamo pituitaria;

- WHO grupo II: hay evidencia de una producción normal de estrógenos y FSH, y niveles de prolactina normales. En este grupo el síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es la principal y mayor causa;

- WHO grupo III, la cual involucra niveles de FSH elevados indicando falla a nivel ovárica.

Un grupo final incluye aquellas pacientes con niveles elevados de prolactina. Considerando PCOS, esta es una importante causa de anovulación en pacientes subfértiles, por lo que aquellas mujeres que durante el examen clínico cumplan los criterios deben ser evaluadas con una ecografía transvaginal y test bioquímicos, de acuerdo a los llamados criterios de Rotterdam (8).

Sin embargo, y a pesar de estas consideraciones hoy en día no existe acuerdo en cuál o cuáles exámenes deberían ser realizados como parte de la investigación inicial del factor ovulatorio en pacientes con subfertilidad. Es por ello que hemos querido realizar una evaluación práctica a los test disponibles utilizados como parte de la investigación inicial, para descartar el factor ovulatorio como causa de esta.

Exámenes para descartar el factor ovulatorio en pacientes con subfertilidad.

A. *Evaluación clínica.* Todas las parejas subfértiles deben ser clínicamente evaluadas. Con respecto al

estado ovulatorio debe siempre ser realizados una completa anamnesis y examen físico. En este sentido, pareciera ser que la presencia de ciclos espontáneos y regulares es un muy buen predictor de ovulación ya que se ha demostrado que cuando estos están presentes, 97% de las mujeres presentan ovulaciones normales (6). Con respecto a la edad, esta tiene una muy estrecha relación con el número de folículos presentes y la calidad de estos. Este hecho, parece estar mas relacionado aun con el número de folículos antrales pequeños entre 2 a 6 mm (9), los cuales pareciera ser tienen mayor relación con el estado folicular. Otros métodos clínicos indirectos son la determinación de la temperatura basal corporal y su variación durante el ciclo menstrual, y el análisis de las características del moco cervical (6,10). Considerando las variaciones en la temperatura corporal, ha sido demostrado que tiene una sensibilidad de un 77% y una precisión del 74% en la detección de ovulación, lo que le resta confiabilidad como prueba (6). Además, la medición de la temperatura corporal basal puede ser afectada por otros factores. Estas observaciones podrían ser igual de válidas para las características del moco cervical. Con respecto a la historia menstrual en la evaluación de la subfertilidad, este desorden puede significar la presencia de otras condiciones endocrinológicas, como PCOS, hiperprolactinemia, amenorrea hipotalámica, falla ovárica e hipotiroidismo, entre otras enfermedades (7), por lo que los hallazgos clínicos de la historia menstrual además de imprecisos, deben ser siempre correlacionados con un esfuerzo para descartar estas patologías.

Por lo tanto, a pesar de que la historia clínica y examen físico tienen un importante rol en la evaluación inicial de estas pacientes, la determinación del estado ovulatorio a través de estos es limitada, y la sospecha clínica de la anovulación siempre debe ser confirmada por exámenes adicionales.

B. Determinación de los niveles de hormona luteinizante (LH) y de los niveles de progesterona sérica. La determinación de LH en sangre y los niveles de progesterona sérica en la mitad de la fase lútea o en el día 23° del ciclo, son considerados como métodos indirectos para evaluar la ovulación en pacientes subfértiles (1,6). La determinación de LH tiene una alta sensibilidad y una alta precisión para predecir ovulación (100% y 97% respectivamente) (6). Por otro lado, la determinación de progesterona sérica en el día 23° del ciclo menstrual ha demostrado también una alta sensibilidad y precisión (80 y 79% respectivamente) en la predicción de ovulación (6). Sin embargo, la especificidad de la progesterona sérica es largamente superior cuando esta es comparada con LH (71 y 25% respectivamente)

en la detección de ovulación (6).

Por lo tanto, la evidencia demuestra que la determinación de la progesterona sérica es más confiable en la detección de ovulación, siendo una útil herramienta diagnóstica en la evaluación inicial para descartar la anovulación como causa de subfertilidad. Además, la determinación de los niveles de progesterona sérica pueden ser realizados en días específicos de la fase lútea del ciclo menstrual, a diferencia de la determinación de LH, la cual puede mostrar resultados falsos negativos debido a las variables intrínsecas de la fase folicular.

C. Determinación de los niveles de prolactina y evaluación de la función tiroidea. La determinación de los niveles de prolactina en pacientes con subfertilidad debería ser reservado para aquellas mujeres que presenten síntomas, tales como galactorrea o una alteración de la ciclicidad menstrual normal, debido a que no ha sido posible demostrar una significativa relación entre los niveles de prolactina, los niveles de progesterona sérica y las tasas de concepción acumulada en aquellas mujeres en las cuales se ha demostrado que ovulan (11).

Con respecto a la evaluación de la función tiroidea, es sabido que la disfunción de la glándula tiroidea puede producir anovulación, y por lo tanto puede ser una causa de subfertilidad por causa anovulatoria. Sin embargo, sólo un 5,1% de las mujeres subfértiles presentan una función tiroidea anormal, cifra que se puede elevar hasta un 11,3% de hipotiroidismo subclínico en aquellas pacientes en las cuales se ha demostrado anovulación (12,13,14).

Por lo tanto, a pesar de que la evaluación de los niveles de prolactina y la evaluación de la función tiroidea podrían demostrar un estado subclínico, estos exámenes deberían ser reservados a aquellas pacientes con manifestaciones clínicas de las condiciones, y no ofrecidos como parte de la evaluación inicial para descartar la causa anovulatoria en las pacientes con subfertilidad.

D. Seguimiento folicular por medio de ecografías transvaginales seriadas. La evaluación ultrasonográfica transvaginal seriada de los folículos en crecimiento, la siguiente formación de un cuerpo lúteo y su visualización, es considerado como el procedimiento "gold standard" para evaluar la ovulación y definir el estado ovulatorio (6,10). La ecografía transvaginal permite ver el número y tamaño de los folículos en crecimiento, evidenciando el crecimiento folicular, la ruptura del folículo pre ovulatorio, la subsiguiente aparición de ecos internos (lo que sugiere la formación del cuerpo lúteo en el espacio donde antes estaba la imagen folicular) y la presencia de líquido libre en el fondo de saco recto

vaginal, lo que demuestra ovulación (4). Además, la ecografía transvaginal ofrece ventajas adicionales a la sola determinación del estado ovulatorio, como lo es el papel fundamental que juega en la diagnóstico de PCOS, donde si bien es posible obtener una imagen ovárica normal, forma parte de la evaluación diagnóstica de estas pacientes de acuerdo a los criterios de Rotterdam (8).

Sin embargo, debido a que las pacientes que presentan amenorreas prolongadas muy probablemente no ovulan, es que en ellas el seguimiento folicular ecográfico tiene utilidad limitada como prueba exclusiva para determinar la presencia o ausencia de ovulación. Pese a ser considerado el "gold standard" para establecer el estado ovulatorio, es difícil de proponerlo como examen de primera línea en estas pacientes, debido a que el seguimiento folicular involucra ecografías seriadas lo que encarece su costo.

D. *Biopsia endometrial*. La evaluación histológica del endometrio puede ser realizada para demostrar los cambios secretorios durante el desarrollo endometrial, y por lo tanto definir el estado ovulatorio, el cual sería confirmado al demostrar los cambios propios producidos en la fase lútea. Sin embargo, la biopsia endometrial tiene varias desventajas, debido a que el realizar el examen no se relaciona con mejoras en la fertilidad de las pacientes (15), y su precisión ha sido cuestionada y puesta en duda (10,16). Además, el defecto de fase lútea, que es un desorden endocrinológico considerado como una de las principales contribuciones diagnósticas del examen, ha sido puesto en duda que sea causa de subfertilidad (4,17).

Por lo tanto, a pesar de que la biopsia endometrial podría ser considerada como un examen útil para determinar si hubo ovulación, es difícil proponerlo como método para evaluar pacientes subfértiles, dado que no solo es caro e invasivo, sino que además no existe consenso con respecto a su real eficacia en la detección de ovulación (5).

E. *Exámenes para determinar la reserva ovárica*. La reserva ovárica es definida como el número y calidad de los folículos remanentes en cualquier momento, y puede ser considerado como un indicador del potencial reproductivo de la paciente (4,18). En pacientes subfértiles, la edad juega un papel fundamental en la declinación de la capacidad reproductiva, produciéndose variaciones substanciales entre las mujeres (18). Por lo tanto, las pruebas para determinar la reserva ovárica podrían ser útiles no solo para evaluar las causas de subfertilidad en estas pacientes, sino que también para identificar aquellas mujeres con un alto riesgo de producir una pobre respuesta a la estimulación ovárica (18).

A pesar de que las pruebas para determinar la reserva ovárica son largamente indicadas, el detalle y análisis independiente de estas escapa del objetivo de esta revisión.

La determinación basal de FSH (19), la determinación de la hormona anti Mulleriana (20), inhibina B (21), estradiol basal (22), recuento de folículos antrales (23), la determinación del volumen ovárico (21), el test de clomifeno (24), la administración exógena de FSH (23), el test de estimulación con agonistas del factor liberador de gonadotropinas (25) y la biopsia ovárica (26), han logrado demostrar tener una buena correlación en la determinación del estado folicular y son utilizados como herramientas predictivas en pacientes subfértiles.

Un reciente meta análisis demostró que las pruebas para determinar la reserva ovárica tienen sólo una modesta capacidad predictiva, y que estas no son adecuadas ni relevantes en el uso clínico (18). Además, los exámenes para determinar la reserva ovárica no solamente son usados como prueba diagnóstica, sino también predictivos. Por lo tanto, un falso positivo, podría excluir pacientes de tratamientos de subfertilidad futuros, por lo que estos debieran ser considerados principalmente como prueba de tamizaje (18). Este punto ha sido considerado también en un reciente estudio donde todos los test para determinar la reserva ovárica fueron independientemente analizados, confirmando que no solo existe una variabilidad entre cada ciclo menstrual si no que también han demostrado tener un rango amplio de sensibilidades, especificidades y razones de probabilidad. Más aún, ninguno de los exámenes disponibles o combinación de ellos, ha sido capaz de predecir embarazo o la tasa de recién nacidos con alta eficacia (27,28). Claramente un determinado resultado no confirma necesariamente si una paciente ovula, salvo que demuestre ausencia de folículos o niveles hormonales en rango de menopausia, como es el caso de la determinación basal de FSH. Puede ser argumentado que estos exámenes serían útiles solo con el propósito de ayudar a las parejas subfértiles, concernientes a la potencial pérdida de la capacidad reproductiva, y como evaluación en aquellas pacientes que serán tratadas con quimioterapia, en un esfuerzo para preservar su fertilidad (28).

Concluyendo este punto y a pesar de que la determinación de la reserva ovárica es un asunto controversial, es posible que no debieran ser indicados como parte de la evaluación inicial en pacientes subfértiles. Sin embargo, la determinación de los niveles de FSH y estradiol en el día tres del ciclo menstrual son exámenes económicos, ampliamente disponibles, de fácil interpretación y útiles en la

evaluación inicial del estado ovulatorio, permitiendo descartar falla ovárica y ayudando a clasificar a las mujeres subfértiles dentro de los grupos anovulatorios propuestos por la WHO.

COMENTARIOS

Determinar la causa de subfertilidad en parejas subfértiles es fundamental, debido a que gran parte de los tratamientos disponibles de primera línea se basan principalmente en tratar de corregir la etiología de base, y por lo tanto descartar la anovulación como causa de subfertilidad juega un rol clave. De acuerdo a estadísticas internacionales, la anovulación es causa de subfertilidad en aproximadamente el 27% de las parejas subfértiles.

En nuestro medio no existen estadísticas actualizadas ni trabajos prospectivos que demuestren cifras confiables de las reales causas de subfertilidad, debiéndose asumir estadísticas extranjeras. Este punto es importante, ya que la orientación y elección de los exámenes a realizar se debería basar en factores clínicos y epidemiológicos. Afortunadamente, la evaluación inicial de las parejas subfértiles puede ser realizada con relativamente pocos exámenes, tendientes a descartar básicamente factores ovulatorios, tubo peritoneales y masculinos.

Con respecto al estudio de la anovulación como causa de subfertilidad, diversos exámenes han sido desarrollados y realizados por décadas, los que van desde la simple anamnesis y examen físico, hasta la invasiva biopsia endometrial, pasando por diversos exámenes para determinar la reserva ovárica. El análisis crítico de ellos, establece que la evaluación del estado ovulatorio mediante la determinación de progesterona sérica en la mitad de la fase lútea además de sencillo, económico y no invasivo, ofrece alta sensibilidad y especificidad. Si bien el seguimiento folicular ecográfico es considerado el "gold standard" en la determinación de la ovulación, es difícil de proponerlo como método inicial dada sus desventajas ya expuestas.

Respecto a la determinación de prolactina y el estudio de la función tiroidea, estos deben ser reservados para aquellas pacientes que presenten manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Los exámenes para determinar la reserva ovárica, deben ser ofrecidos como exámenes predictivos y para consejo reproductivo, pero no como parte de la evaluación inicial en la determinación del estado ovulatorio en estas pacientes.

CONCLUSIÓN

El análisis de la evidencia, establece que la determinación de la progesterona sérica en el día 23 del ciclo menstrual es el examen a realizar para evaluar la ovulación en pacientes subfértiles. De esta forma se podrá determinar con alta sensibilidad y especificidad si existe un factor ovulatorio causal. Una vez establecido y habiéndose determinado otras posibles causas de subfertilidad dentro de la evaluación inicial, el enfoque terapéutico debe ir dirigido a corregir esta causa, que dependerá principalmente del factor causal de la anovulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hull M, Glazener C, Kelly N, Conway D, Foster P, Hinton R, *et al.* Population study of causes, treatment, and outcome of infertility *Br Med J* 1985;291:1693-7.
2. Mosher W, Pratt W. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192-3.
3. Collins J. Unexplained infertility. In: Keye W, Chang R, Rebar R, Soules M., (eds). *Infertility: Evaluation and treatment*. Philadelphia, WB Saunders. 1995.
4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006;86:264-7.
5. The ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod* 1996;11:1779-807.
6. Guermandi E, Vegetti W, Bianchi M, Uglietti A, Ragni G, Crosignani P. Reliability of ovulation tests in infertile women. *Obstet Gynecol* 2001;97:92-6.
7. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;86:148-55.
8. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
9. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri D, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:1384-90.
10. Shoupe D, Mishell D, Lacarra M, Lobo R, Horenstein J, d'Ablaing G, Moyer D. Correlation of endometrial maturation with four methods of estimating day of ovulation. *Obstet Gynecol* 1989;73:88-92.
11. Stratford G, Barth J, Rutherford A, Balen A. Plasma prolactin measurement is not indicated in women in the routine investigation of uncomplicated infertility. *Hum Fertil (Camb)* 1999;2:70-1.
12. Strickland D, Whitted W, Wians F. Screening infertile women for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 1999;163:262-3.
13. Shalev E, Elyahu S, Ziv M, Ben M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1191-2.

14. Stratford G, Barth J, Rutherford A, Balen A. Value of thyroid function tests in routine screening of women investigated for infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2000;3:203-6.
 15. Wentz A, Kossoy L, Parker R. The impact of luteal phase inadequacy in an infertile population. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:937-43.
 16. Li TC, Dockery P, Rogers A, Cooke I. How precise is histologic dating of endometrium using the standard dating criteria? *Fertil Steril* 1989;51:759-63.
 17. Batista M, Cartledge T, Merino M, Axiotis C, Platia M, Merriam G, *et al.* Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. *Fertil Steril* 1993;59:294-300.
 18. Broekmans F, Kwee J, Hendriks D, Mol B, Lambalk C. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
 19. Akande V, Keay S, Hunt L, Mathur R, Jenkins J, Cahill D. The practical implications of a raised serum FSH and age on the risk of IVF treatment cancellation because of a poor ovarian response. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:257-62.
 20. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:1248-53.
 21. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:37-45.
 22. Ranieri D, Phoppong P, Khadum I, Meo F, Davis C, Serhal P. Simultaneous evaluation of basal FSH and oestradiol response to GnRH analogue (F-G-test) allows effective drug regimen selection for IVF. *Hum Reprod* 2001;16:673-5.
 23. Yong P, Baird D, Thong K, McNeilly A, Anderson R. Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation. *Hum Reprod* 2003;18: 35-44.
 24. Hendriks D, Broekmans F, Bancsi L, de Jong F, Looman C, Te Velde E. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005; 20:163-9.
 25. Padilla S, Bayati J, Garcia J. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:288-94.
 26. Lass A. Assessment of ovarian reserve: is there still a role for ovarian biopsy in the light of new data? *Hum Reprod* 2004;19:467-9.
 27. Gulekli B, Bulbul Y, Onvural A, Yorukoglu K, Posaci C, Demir N, Erten O. Accuracy of ovarian reserve tests. *Hum Reprod* 1999;14:2822-6.
 28. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve-should we perform tests of ovarian reserve routinely. *Hum Reprod* 2006;21:2729-35.
-

Documentos

ESTUDIOS DE RADIODIAGNÓSTICO DURANTE EL EMBARAZO

*Reinaldo Uribe SM.*¹, *Nicolás Sáez O.*², *Jorge Carvajal C.*³, *PhD.*

¹ Médico General, Pontificia Universidad Católica de Chile. ² Programa de Obstetricia y Ginecología, ³ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

A pesar de la creciente utilización de estudios radiológicos durante el embarazo, continúan existiendo percepciones erróneas respecto a posibles riesgos materno/fetales de su uso. En esta revisión presentamos la evidencia relevante sobre los efectos potenciales y la seguridad clínica de la exposición a radiación en estudios diagnósticos durante el embarazo. La mayoría de los exámenes exponen al feto a radiación en dosis menores a 50 mSv, las que han demostrado no ser dañinas. Los medios de contraste yodados pueden producir efectos deletéreos en la glándula tiroides del feto en desarrollo. Para el gadolinio existe limitada experiencia, por lo que no se recomienda su uso, a menos que el beneficio justifique los riesgos potenciales. Tanto la ultrasonografía como la resonancia magnética son seguros para el feto, por lo que debieran ser preferidos. Recomendamos descartar embarazo antes de efectuar un estudio de radiodiagnóstico a una mujer en edad fértil, con el objetivo de no exponer a los fetos a radiación ionizante de manera no justificada. Sin embargo, cuando la necesidad diagnóstica y el tratamiento asociado lo requieran, el examen debe ser solicitado de manera usual informando a los pacientes los potenciales riesgos y beneficios.

PALABRAS CLAVE: *Radiodiagnóstico, radiación ionizante, embarazo*

SUMMARY

Despite the increasing use of radiologic test during pregnancy, there are still wrong perceptions about maternal and fetal risks. Here we present relevant evidence about safety and potential side effects of radiation exposure in diagnostic imaging during pregnancy. Most x-ray studies expose the fetus to doses lower than 50 mSv, that have proven to be harmless. Iodine-based contrast media may damage the developing fetuses' thyroid gland. Experience in gadolinium use is limited, thus its use is not recommended, unless the potential benefit worth its potential risk. Both ultrasound and magnetic resonance are safe to the fetus and they should be preferred over other techniques. We recommend discarding pregnancy before proceeding with any radiodiagnostic study in women of reproductive age, in order to prevent unnecessary fetal exposure to ionizing radiation. Nevertheless, when clinically justified, the x-ray study must be performed as usual, informing the patients about the potential risks and benefits.

KEY WORDS: *Radiodiagnosis, ionizing radiation, pregnancy*

INTRODUCCIÓN

Con frecuencia en la práctica clínica obstétrica es necesario exponer a radiación ionizante a mujeres embarazadas, como parte de estudios de radiológicos indispensables para el diagnóstico de patología médica asociada. Surge en estos casos, la preocupación por la cantidad de radiación fotónica que recibe el embrión o feto y las consecuencias que esta exposición puede ocasionar en su desarrollo.

Aquí presentamos la evidencia relevante, acumulada principalmente por el Colegio Americano de Radiología (American College of Radiology: ACR), la Comisión Internacional de Protección Radiológica (International Commission on Radiological Protection: ICRP) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG), sobre los efectos potenciales y la seguridad clínica de la exposición a radiación, en estudios diagnósticos durante el embarazo, para facilitar la labor de obstetras y médicos generales o especialistas, en la decisión de solicitar el examen apropiado al paciente que se atiende.

CONCEPTOS SOBRE RADIACIÓN IONIZANTE

La radiación ionizante puede ocasionar la muerte celular y el daño permanente sobre el ADN como fenómeno inicial en la carcinogénesis. Ambos efectos están directamente relacionados a la dosis de

radiación a la que se expone un ser vivo (1).

La dosis de radiación absorbida por el embrión o feto se expresa en unidades de medida que han cambiando a través de los años (2). El Rad (rad) es la abreviatura de las palabras inglesas Roentgen Absorbed Dose, que corresponde a la unidad del sistema inglés que mide la dosis de radiación ionizante absorbida por un material. Equivale a la energía de 100 ergios por gramo de materia irradiada. En Estados Unidos, todavía se utiliza el rad, pero en el resto del mundo ha sido sustituido por la unidad del Sistema Internacional (SI) llamada Gray (Gy), que corresponde a 1 Joule (J) de energía absorbida por kilogramo de materia, 1 Gy equivale a 100 rad.

Por otra parte, los *Roentgen Equivalent Man* (Rem) corresponden a la unidad física utilizada antiguamente, y en la actualidad por los países anglosajones, para indicar la peligrosidad de una radiación. La unidad admitida en el SI para medir esta cantidad es el Sievert (Sv) con las mismas dimensiones que el Rem. El Sv es la unidad utilizada para medir diferentes magnitudes en temas de protección radiológica. Mide la dosis de radiación absorbida por la materia viva, corregida por los posibles efectos biológicos producidos.

Se cumple la equivalencia $1 \text{ Sv} = 1 \text{ Gy}$ para las radiaciones electromagnéticas (rayos X y gamma) y los electrones, pero es muy diferente para otras radiaciones (20 veces mayor para la radiación alfa, de 1 a 20 para neutrones) (Tabla I).

Tabla I
UNIDADES DE MEDIDA DE RADIACIÓN IONIZANTE

Medida	Definición	Unidad Inglesa	Unidad SI
Exposición	Número de iones producidos por los rayos X y absorbidos por Kg de aire.	Roentgen (R)	Roentgen (R)
Dosis	Cantidad de radiación absorbida por Kg de materia.	Rad (rad) *	Gray (Gy) * 1 Gy= 100 rad
Dosis efectiva relativa	Cantidad de radiación absorbida por Kg de materia viva corregida por efecto biológico.	Roentgen equivalents man (rem) *	Sievert (Sv) * 1 Sv= 100 rem

* Para diagnóstico por rayos X, $1 \text{ rad} = 1 \text{ rem}$ ó $1 \text{ Gy} = 1 \text{ Sv}$.

UMBRAL PARA DOSIS DE RADIACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

En términos generales se ha establecido que no existe evidencia de riesgo aumentado de anomalías fetales, retardo mental, restricción de crecimiento, o pérdida del embarazo a consecuencia de dosis de radiación ionizante menor que 50 mGy (5 rads).

El riesgo de daño al feto depende de 3 factores principales. La dosis absorbida, la distribución de ésta en el tiempo y la edad gestacional. Por este motivo el análisis se realiza dependiendo de cada etapa del embarazo (3):

- Etapa preimplantatoria (primeras 2 semanas de desarrollo embrionario): en animales experimentales se ha estimado que dosis de 100 a 200 mSv (10 a 20 rem) inducen entre 1 a 2% de casos de muerte embrionaria. Algo difícil de conceptualizar teniendo en cuenta la alta tasa de abortos espontáneos en este período del desarrollo.

- Etapa de organogénesis (3 a 8 semanas): estudios en animales demuestran que la dosis mínima para causar malformaciones corresponde a 500 mSv (50 rem), por lo que en humanos se ha mantenido un umbral conservador de 100 a 200 mSv (10 a 20 rem).

- Etapa fetal temprana (9 a 25 semanas): los estudios realizados en los sobrevivientes de Hiroshima, demuestran que el efecto más importante detectado es el retraso mental. La dosis umbral, por debajo de la cual no se manifiesta este efecto esta com-

prendida entre los 120 a 200 mSv (12 a 20 rem).

- Etapa fetal tardía: en el último trimestre no se espera una mayor incidencia de malformaciones o retraso mental a causa de la radiación. Sin embargo, existiría la probabilidad de desarrollar cáncer en los próximos años. Este hecho ha sido estudiado encontrándose que a dosis menores de 100 mGy (10 rads) la probabilidad de desarrollar cáncer o malformaciones es baja (4) (Tabla II).

Por este motivo, la ICRP sugiere que para dosis fetales menores a 100 mGy, no existe justificación médica para interrumpir el embarazo debido a la exposición a radiaciones. Mientras que el ACR, sugiere considerar intervenir el embarazo, en presencia de otros riesgos, cuando la irradiación al feto se produjo en las primeras 8 semanas y la dosis supera los 50 mGy. Ambas cifras están muy por encima de las dosis de radiación recibidas mediante estudios de radiodiagnóstico (3,5,6).

ESTUDIOS DE RADIODIAGNÓSTICO

La ansiedad originada por estudios radiodiagnósticos en las embarazadas es debida principalmente, a la falta de información sobre los posibles riesgos para el feto en desarrollo. Es labor del médico dar a conocer los bajos riesgos que implican estos procedimientos, informar la magnitud de las radiaciones que afectarán al embrión o feto y otorgar un ambiente de calma y confianza a la paciente.

Tabla II
PROBABILIDAD DE OBTENER NIÑOS SANOS EN FUNCIÓN DE LA DOSIS DE RADIACIÓN RECIBIDA DURANTE EL EMBARAZO

Dosis absorbida por el embrión o feto en mGy (equivalente en rads)	Probabilidad de que el niño NO tenga malformaciones (%)	Probabilidad de que el niño NO desarrolle cáncer entre los 0-19 años (%)*
0 (0)	97	99,7
0,5 (0,05)	97	99,7
1 (0,1)	97	99,7
2,5 (0,25)	97	99,7
5 (0,5)	97	99,7
10 (1)	97	99,6
50 (5)	97	99,4
100 (10)	97	99,1

* Valores aproximados. Se asume de manera conservadora que el riesgo de cáncer fatal, debido a la radiación, es del 0,6% por 100 mGy de dosis fetal, lo que corresponde a 1/17.000 por mGy, y una relación dosis-respuesta lineal. Muchos estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo puede ser aún menor que el asumido aquí. El riesgo natural de cáncer infantil fue calculado a partir de NCI-SEER (1994).

Destaca que la mayoría de las aplicaciones médicas que exigen tomar decisiones y que emplean rayos X irradian bajas dosis, recomendándose que la estimación de la dosis fetal no es necesaria, salvo cuando el feto se encuentra en el haz directo de radiación (6). Un estudio realizado en el Reino Unido da cuenta de las dosis para los distintos procedimientos, mostrando especialmente como han disminuido significativamente sus dosis desde el año 1993 a 1998 gracias a los avances tecnológicos (7) (Tabla III).

Una buena técnica al irradiar al paciente es fundamental. El factor técnico de mayor impacto en la dosis de radiación en las tomografías computarizadas (TC) es la corriente de tubo. Justamente éste es el parámetro de máxima arbitrariedad seleccionado por el operador (8,9), con un rango de 150 a 240 mA para cortes de 5 a 15 mm de rotación que representan un rango de dosis al paciente de 7 a 21 mGy por corte helicoidal de 360° (10).

Existe una gran variedad de medios de contraste y son utilizados junto con los rayos X y resonancias

magnéticas. Estudios en animales han demostrado que al parecer los derivados del yodo no tendrían efectos teratogénicos (11). Sin embargo, en humanos se han asociado al desarrollo de hipotiroidismo neonatal (12). Además, los estudios de radiodiagnóstico que utilizan medios de contraste tienen una mayor exposición a radiación por necesitarse visiones pre y pos administración del medio. Estos agentes pasan a la leche materna pero no se han asociado a problemas durante la lactancia (11). Generalmente los medios de contraste son utilizados en el embarazo sólo si se justifican sus beneficios y están por sobre sus potenciales riesgos.

En la medicina nuclear los efectos sobre el embrión o el feto dependen de las propiedades físicas y bioquímicas de los distintos radioisótopos. El Tecnecio 99m es uno de los más utilizados y resulta en una exposición menor a 5 mGy (13,14). Por ejemplo en el estudio de ventilación y perfusión pulmonar la radiación a la que se expone al feto es extremadamente baja con 0,5 mGy (15). Distinto es con los radioisótopos utilizados para el tratamiento

Tabla III
DOSIS FETAL ESTIMADA MEDIA Y MÁXIMA, SEGÚN EL TIPO DE ESTUDIO Y EN FUNCIÓN DEL AÑO EN QUE SE REALIZÓ EL ESTUDIO

Examen	Dosis Fetal en mSv (equivalencia en rem)			
	Media	Máxima	Media	Máxima
Radiología convencional		1993		1998
Abdomen (sólo AP)	2,6 (0,26)	18 (1,8)	1,4 (0,14)	4,2 (0,42)
Enema de Bario	16 (1,6)	80 (8)	5,8 (0,58)	24 (2,4)
Papilla de Bario	2,8 (0,28)		1,1 (0,11)	5,8 (0,58)
Tórax	<0,01 (~0)	<0,01 (~0)	<0,01 (~0)	<0,01 (~0)
Urografía intravenosa	3,2 (0,32)	20 (2)	1,7 (0,17)	10 (1)
Columna lumbar	3,2 (0,32)	12 (1,2)	1,7 (0,17)	10 (1)
Pelvis	1,7 (0,17)	8 (0,8)	1,1 (0,11)	4 (0,4)
Cráneo	<0,01 (~0)	<0,01 (~0)	<0,01 (~0)	<0,01 (~0)
Columna dorsal	<0,01 (~0)	<0,01 (~0)	<0,01 (~0)	<0,01 (~0)
Tomografía computada		1993		1998
Abdomen	8 (0,8)	49 (4,9)	8 (0,8)	49 (4,9)
Tórax	0,06 (0,006)	0,95 (0,095)	0,06 (0,006)	0,95 (0,095)
Cabeza	<0,005 (~0)	<0,005 (~0)	<0,005 (~0)	<0,005 (~0)
Columna lumbar	2,4 (0,24)	8,5 (0,85)	2,4 (0,24)	8,5 (0,85)
Pelvis	25 (2,5)	79 (7,9)	25 (2,5)	79 (7,9)
Pelvimetría	0,2 (0,02)	0,4 (0,04)	0,2 (0,02)	0,4 (0,04)

del hipertiroidismo los cuales están contraindicados durante el embarazo. No obstante, para el estudio diagnóstico de problemas de la tiroides se reemplaza el I131 por I123 o Tc 99m (13).

CONCLUSIONES

La mayoría de los exámenes diagnósticos que exponen al feto a radiación ionizante le aportan dosis menores a 50 mSv (5 rems), las que no han demostrado ser dañinas. Dado que la evidencia sugiere que sobre 100 mGy (10 rads) existe riesgo de malformaciones, no se debiera exponer al feto a niveles elevados de radiación. Podría existir un pequeño aumento en el riesgo de cáncer durante la infancia de 1 en 2000 en niños expuestos a radiación ionizante, contra 1 en 3000 en la población infantil general.

Tanto la ultrasonografía como los estudios de resonancia magnética (16,17) con un campo magnético de 1,5 Tesla o menos son seguros para el feto, por lo que debieran ser preferidos ante los estudios que lo exponen a elevadas dosis de radiación ionizante.

Los medios de contraste yodados cruzan la placenta y podrían producir efectos en la glándula tiroides en desarrollo del feto, aunque no se han reportado secuelas clínicas a exposiciones breves. El gadolinio es el medio de contraste más usado en resonancia magnética y también atraviesa la placenta. Dada la limitada experiencia con este agente, no se recomienda su uso a menos que el beneficio justifique los riesgos potenciales al feto (18).

Sugerimos seguir las siguientes recomendaciones:

- Antes de efectuar un estudio de radiodiagnóstico a una mujer en edad fértil, siempre preguntar por el riesgo de posible embarazo y de existir éste, realizar un test de embarazo rápido en orina.
- No exponer a los fetos a radiación ionizante de manera no justificada. Sin embargo, cuando la necesidad diagnóstica y el tratamiento asociado lo requieran, el examen radiológico debe ser solicitado de modo usual.
- Informar a toda madre sometida a un examen que la expone a radiación ionizante que los niveles utilizados en la actualidad exponen al feto a un riesgo teórico realmente bajo de muerte, malformaciones, y/o desarrollo de cáncer en los años siguientes.
- Explicar a la madre que en todo embarazo existe la probabilidad, calculada en base a poblaciones, de aborto, malformaciones congénitas, enfermedades genéticas y restricción del crecimiento (aproximadamente 13%; 4%; 10%; y 10%, respectivamente).
- Siempre preferir el examen que, aportando buena

sensibilidad diagnóstica, exponga al feto a la menor cantidad posible de radiación ionizante.

- Utilizar protección abdominal para minimizar la dosis de radiación ionizante al feto.
- Preferir centros de radiodiagnóstico confiables para evitar la repetición de exámenes, que además del costo, obligarían exponer al feto al doble de radiación ionizante.
- Evitar el uso de medios de contraste que atraviesan la placenta como el gadolinio y los medios de contraste yodados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989;16:347-68.
2. Rickards J, Cameras R. Unidades que se usan en la seguridad radiológica. En: *Las Radiaciones II. Manejo de las Radiaciones Nucleares*. 1a edición. México. Fondo de Cultura Económica, 2002;28-30.
3. International Commission on Radiological Protection (ICRP). N° 84 Ed. SEPR y SAR. *Pregnancy and Medical Radiation* (2002).
Hallado en: http://www.icrp.org/educational_area.asp. Acceso el 12 de septiembre de 2008.
4. NCI-SEER (1994) *Surveillance, Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review 1973-1991*. National Cancer Institute, Bethesda MD, USA.
Hallado en: <http://www.sar.radioproteccion.org.ar/ICRPder.htm>. Acceso el 12 de septiembre de 2008.
5. Gray JE. Safety (risk) of diagnostic radiology exposures. En: Janower ML, Linton OW (eds). *Radiation risk: a primer*. Reston, VA: American College of Radiology, 1996;15-7.
6. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG Committee Opinion n° 299. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004;104:647-51.
7. Sharp C, Shrimpton JA, Burry RF. Diagnostic medical exposures: advice on exposure to ionizing radiation during pregnancy. National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot, Oxon, UK. (1998)
Hallado en: <http://www.e-radiography.net/regsetc/infozone.htm>. Acceso el 12 de septiembre de 2008.
8. Vergara M, Castro M, Matas J, et al. Reducción de dosis al paciente en TC. Un estudio de resultados en la práctica clínica. *Rev Chil Radiol* 2003;9:29-32.
9. Vergara M. Dosis al feto en radiodiagnóstico. *Rev Chil Radiol* 2005;11:30-1.
10. Sheck RJ, Coppennrath EM, Kellner MW, et al. Radiation dose and image quality in spiral computed tomography: multicentre evaluation at six institutions. *Br J Radiol* 1998;71:734-44.
11. Morisetti A, Tirone P, Luzzani F, de Haen C. Toxicological safety assessment of iomeprol, a new X-ray contrast agent. *Eur J Radiol* 1994;18:S21-31.
12. Mehta PS, Metha SJ, Vorherr H. Congenital iodide goiter and hypothyroidism: a review. *Obstet Gynecol*

- Surv 1983;38:237-47.
13. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. General considerations and maternal evaluation En: Williams Obstetrics. 21st ed. New York (NY): McGraw-Hill, 2001;1143-58.
 14. Mettler FA Jr, Guiberteau MJ. Essentials of nuclear medicine imaging. 4th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders, 1998.
 15. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. Thromb Haemost 1989;61:189-96.
 16. Newnham JP, Doherty DA, Kendall GE, *et al.* Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2004;364:2038-44.
 17. Kirkinen P, Partanen K, Vainio P, Ryyanen M. MRI in obstetrics: a supplementary method for ultrasonography. Ann Med 1996;28:131-6.
 18. Chen M, Coakley F, Kaimal A, Laros R. Guidelines for Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Use During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol 2008;112:333-40.
-

Documentos

ESTETROL: DESDE UN ESTRÓGENO FETAL HASTA EL TRATAMIENTO DE LA MENOPAUSIA

Marcelo Bianchi P.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.

RESUMEN

Estetrol es un esteroide estrogénico sintetizado exclusivamente por el hígado fetal, que traspasa a la circulación materna por la placenta. Descrito por primera vez por Diczfalusy en 1965. Desde esa fecha se han realizado diversas investigaciones preclínicas. En los últimos años, el interés por el estetrol ha aumentado, dado el logro de su síntesis en el laboratorio y la demostración de su buena biodisponibilidad y larga vida media al administrarlo por vía oral a mujeres. Se presenta una revisión de su síntesis, metabolismo y de la información científica existente de sus diferentes efectos en los tejidos estrogénico sensibles en distintos modelos animales.

PALABRAS CLAVE: *Estetrol, efecto estrogénico, menopausia, terapia hormonal de reemplazo*

SUMMARY

Estetrol is an estrogenic steroid synthesized exclusively by the fetal liver. It crosses over from the placenta to the maternal circulation. It was first described in 1965 by Diczfalusy and from this date onwards, several preclinical investigations have been carried out. In recent years, the interest for estetrol has been growing due to its laboratory synthesis and the demonstration of its good bioavailability together with its long half life, when administered orally to women. A review of its synthesis, metabolism and existing scientific information on its different effects on estrogen sensitive tissues, in a variety of animal models, is here presented.

KEY WORDS: *Estetrol, estrogenic effect, menopause, hormonal replacement therapy*

INTRODUCCIÓN

El esteroide estrogénico estetrol (E4) fue descrito en 1965 por Diczfalusy y cols (1). En los años siguientes diversos investigadores demostraron que esta molécula con 4 grupos hidroxilo (C₁₈H₂₄O₄) era sintetizada en forma exclusiva por el hígado fetal durante el embarazo humano (2-3) y traspasada a la circulación materna por la placenta (Figura 1).

El E4 puede ser detectado ya a las 9 semanas de embarazo en la orina materna alcanzando altas

concentraciones en el plasma materno en el segundo trimestre con un aumento sostenido hasta el momento del parto (4). Los niveles de E4 no conjugado en el plasma fetal en el momento del parto son 12 a 19 veces mayores que en la madre. La concentración en el líquido amniótico corresponde a un tercio de la fetal, pero 5 -6 veces mayor que la del plasma materno (5). Casi no sufre cambios metabólicos, siendo eliminado por la orina como monoglucuronido, no participando de la circulación entero-hepática.

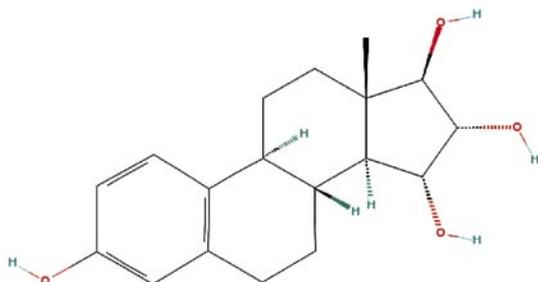


Figura 1. Estetrol (imagen obtenida de: <http://scitoys.com/scichem/jqp010/27125.html>)

E4 es un producto final del metabolismo esteroi-dal, no presenta conversión hacia estriol o estradiol y no se conoce metabolitos activos en el humano (3). Es interesante mencionar que incluso a concen-traciones altas como 10 $\mu\text{mol/l}$ no inhibe ninguna de las enzimas del complejo enzimático citocromo P450, a diferencia de estradiol y etinilestradiol, que inhiben significativamente la enzima CYP2C19 (6). Lo anterior puede sugerir una menor interferencia de E4 con la administración concomitante de dro-gas, comparado con otros estrógenos.

Respecto a su efecto sobre la proteína transpor-tadora de hormonas sexuales (SHBG) a diferencia de otros compuestos con acción estrogénica, E4 no parece aumentar su síntesis, manteniendo esta-bles los niveles plasmáticos de SHBG. Tampoco se une o es transportado por esta proteína que característicamente transporta esteroides sexuales (7).

En el útero de ratas, E4 es capaz de producir cambios como incremento del peso uterino, estimu-lación del receptor de progesterona, inducción en-zimática y cambios histológicos. Increíblemente, la respuesta bioquímica, histológica y ultraestructural del útero de ratas revela una tendencia a la diferen-ciación celular, en contraste con la típica respuesta mitótica que se observa con la administración de estradiol.

E4 se une con una afinidad intermedia al recep-tor alfa de estrógeno y al receptor beta de estróge-no, con una valor de K_i de $4,9 \pm 567$ nmol/l y 19 ± 1 nmol/l respectivamente, demostrando una afinidad 5 veces mayor por el receptor alfa (menor valor de K_i). E4 muestra una alta selectividad por el receptor de estrógeno, ya que su unión a receptores de glu-cocorticoides, progesterona y testosterona es muy baja y sobre otros 124 receptores y enzimas no ha demostrado acción relevante (8).

Por diversas razones la investigación en rela-ción a E4 fue abandonada y sólo retomada en los

últimos años, motivada por la demostración de su alta biodisponibilidad al administrarse por vía oral y su larga vida media en mujeres posmenopáusicas precoces (8), publicándose resultados preclínicos que sugieren su potencial uso como terapia hormo-nal de reemplazo, anticoncepción y prevención de osteoporosis.

SÍNTOMAS VASOMOTORES

Los síntomas vasomotores ocurren en la mayo-ría de las mujeres peri y posmenopáusicas como consecuencia de una fluctuación o disminución de la producción de estrógenos por los ovarios (9). Para su manejo se han utilizado diversos tratamien-tos hormonales y no hormonales, con diferente éxi-to.

Al utilizar E4 y estradiol en un modelo experi-mental de ratas Sprague-Dawley (morfina-naloxo-na), validado para el estudio de termorregulación (10), se encontró un efecto positivo dosis depen-diente en el control de la termorregulación. Sin em-bargo, la dosis máxima de E4 utilizada en el estudio (3 mg/kg/día), tiene un efecto similar al control con etinilestradiol (EE), pero con una dosis 10 veces menor (0,3 mg/kg/día) sugiriendo una menor poten-cia al aplicar E4 en este modelo (11). Estos datos apoyan la supuesta efectividad que pudiera presen-tar el E4 en el manejo de la sintomatología vaso-motora en la mujer posmenopáusica.

Para validar su real utilidad será necesario rea-lizar estudios controlado con placebo en mujeres sintomáticas y evaluar la efectividad en humanos y no en un modelo animal validado.

SALUD ÓSEA

La osteoporosis es un desorden esquelético ca-racterizado por una disminución de la resistencia del hueso, incrementando el riesgo de fractura. El hipoestrogenismo de la mujer posmenopáusica ha sido demostrado como un factor de riesgo impor-tante en la génesis de osteoporosis (12). Por otro parte, la sustitución estrogénica en la mujer con dé-ficit de estrógenos evita la pérdida ósea y disminu-ye el riesgo de fracturas osteoporóticas (13).

Para evaluar el efecto de E4 sobre el hueso, Co-elingh Benninng y cols (14), condujeron un estudio en ratas Sprague-Dawley ooforectomizadas en que comparó el uso de E4 y etinilestradiol. Este modelo en ratas ha sido valido para el estudio preclínico de drogas en relación a la osteoporosis y es reco-mendado por la FDA (15). Se administró una dosis diaria oral de E4 de 0,1, 0,5 o 2,5 mg/kg/día y una dosis de 0,1 mg/kg/día de EE como control positivo

por 4 semanas. Los parámetros evaluados fueron osteocalcina sérica, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, tomografía periférica cuantitativa de la tibia izquierda y propiedades biomecánicas del fémur distal. E4 demostró una inhibición dosis dependiente y significativa del aumento de osteocalcina observado comúnmente con la ooforectomía, un aumento de la densidad y contenido mineral óseo y un aumento de la resistencia ósea. En el modelo experimental en ratas la potencia de la mayor dosis de E4 (2,5 mg/kg/día) fue comparable a la dosis de 0,1 mg/kg/día de etinilestradiol usado como control positivo. Basado en estos efectos positivos sobre el hueso y la biodisponibilidad oral de estetrol, podría vislumbrarse a futuro como una posible droga para la prevención y tratamiento de osteoporosis posmenopáusicas.

EFEECTO EN VAGINA Y ÚTERO

En 1979 se demostró que E4 producía un efecto estrogénico débil en el útero de roedores. Sin embargo, se trataba de estudios con administración subcutánea de la droga y por sólo 48 horas (16). Dada su buena biodisponibilidad oral, tanto en ratas como en humanos y su prolongada vida media, se realizó un estudio experimental en ratas adultas con ooforectomía bilateral. Consistió en evaluar el efecto de E4 oral sobre el epitelio vaginal y el peso del útero, utilizando la prueba modificada de Allen-Doisy que es un bioensayo altamente específico para medir actividad estrogénica (17). Se trataron 6 grupos de ratas por 7 días: un grupo con placebo, 4 grupos con dosis creciente de E4 y un grupo con etinilestradiol como control positivo. A los 5 días ya se observó en todos los grupos de E4 y EE, pero no en el grupo control, cornificación o maduración del epitelio vaginal. El inicio del efecto vaginal fue dosis dependiente. A los 7 días de tratamiento, las 2 dosis mayores de E4 (1,0 y 3,0 mg/kg/día) y la dosis de EE, indujeron un aumento del peso uterino estadísticamente significativo, reflejando actividad claramente estrogénica a ese nivel.

EFEECTO MAMARIO

La mama es un órgano hormono-dependiente en el que se han estudiado numerosos fármacos para la prevención y tratamiento del cáncer mamario. Es conocido que el administrar DMBA (7,12 dimetilbenzantraceno) a ratas, induce el desarrollo de tumores mamarios estrógeno-sensibles.

Existen en la actualidad 3 estudios con el uso de E4 en este modelo animal (18). En ellos se utilizaron el modulador selectivo del receptor de estró-

geno (SERM), tamoxifeno, como referencia y anti-estrógeno. Además se utilizaron como controles ratas ooforectomizadas y ratas a las cuales se les administró etinilestradiol en dosis coequivalentes a las de E4.

Cuando las ratas tratadas con DMBA fueron tratadas simultáneamente con E4 por 8 semanas, se obtuvo una reducción dosis dependiente del número y tamaño de los tumores mamarios, similar al obtenido con tamoxifeno o al de ratas ooforectomizadas y diferente al efecto observado en el grupo con etinilestradiol.

Al administrar E4 a ratas con tumores preexistentes, se observó una significativa disminución del número y tamaño de los tumores luego de 4 semanas. Esta disminución fue dosis dependiente y similar a la observada en los animales tratados con tamoxifeno.

COMENTARIOS

E4 es un esteroide sintetizado exclusivamente por el hígado fetal durante el embarazo. Se realizó investigación básica hasta el año 1984, concluyendo que se trataba de un estrógeno de acción débil, 10 a 20 veces menos potente que el etinilestradiol. Posteriormente, se realizaron esfuerzos para relacionar los niveles de E4 con el bienestar fetal durante el embarazo, lo que fracasó debido a la gran variación inter e intraindividual en el plasma (19). En el 2001 se reinició la investigación de este esteroide concluyéndose que se trata de un compuesto seguro, con una afinidad selectiva por ambos receptores de estrógeno, pero con alguna preferencia por el receptor alfa. No se observó toxicidad en ratas pese al uso de dosis altas e incluso con el uso de una dosis única en humanos.

Actualmente, estudios adecuadamente validados en modelos animales de ratas, E4 demuestra un efecto estrogénico agonista en todos los tejidos investigados: hueso, vagina, miometrio, endometrio, cerebro, excepto en tejido de tumores mamarios en que el compuesto se comporta como un estrógeno antagonista en presencia de estradiol. Basado en su perfil farmacocinético, E4 se debe clasificar como un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) natural del feto humano.

Su potencial uso clínico incluye la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, como terapia de reemplazo hormonal en la menopausia, especialmente para el manejo de la atrofia urogenital y los síntomas vasomotores y también se ha postulado como un componente estrogénico de los anticonceptivos orales (20).

El efecto del estetrol en el tejido mamario de-

biera ser profundizado en virtud de los hallazgos de los estudios en ratas tratadas con DMBA. Toda la información anterior y las posibles aplicaciones clínicas incentivan para realizar estudios clínicos en humanos, para validar a futuro su uso, aunque aún no se ha logrado aclarar el rol fisiológico del estretol en el feto humano.

BIBLIOGRAFÍA

- Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17 beta-estradiol-4-14C in early infancy. *Acta Endocrinol* 1965;100:313-6.
- Gurpide E, Schwers J, Welch MT, Van de Wiele RL, Liberman S. Fetal and maternal metabolism of estradiol during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26:1355-65.
- Sagara Y, Okatani Y, Yamanaka S. Evaluation of estretol metabolism in the fetoplacental unit after DHAS administration to pregnant women near term. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1986;12:105-11.
- Holinka CF, Diczfalusy E, Coeling Bennink HJT. Estretol: a unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;110:138-43.
- Heikkilä J. Excretion of 15 alfa-hydroxyestriol and estriol in maternal urine during normal pregnancy. *J Steroid Biochem* 1971;2:83-93.
- Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJT. In vitro effect of estretol on receptor binding, drug target and human liver cell metabolism. *Climateric* 2008;11(suppl 1):64-8.
- Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Estretol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climateric* 2008;11(suppl 1):41-6.
- Visser M, Holinka CF. First human exposure to exogenous single dose of oral estretol in early postmenopausal women. *Climateric* 2008;11(suppl 1):31-40.
- Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of menopausal transition. *Endocr Rev* 1998;19:397-428.
- Simpkins JW, Katovich MJ, Song IC. Similarities between morphine withdrawal in the rat and the menopausal hot flush. *Life Sci* 1983;32:1957-66.
- Holinka CF, Brincat M, Coeling Bennink HJT. Preventive effect of oral estretol in a menopausal hot flush model. *Climateric* 2008;11(suppl 1):15-21.
- Harris S, Dawson-Hughes B. Rates of change in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. *Bone Min* 1992;17:87-95.
- The writing Group for the Women's Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estretol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008;11(suppl 1):2-14.
- 15-Guidelines for the preclinical and clinical evaluation of agent used in the prevention or treatment for postmenopausal osteoporosis. Division of metabolic and endocrine drugs products. Washington DC: US Food and Drug Administration, 2004.
- Holinka CF, Gurpide E. In vivo effects of estretol on the immature rat uterus. *Biol Reprod* 1979;20: 242-6.
- Allen E, Doisy EA. The induction of a sexually mature condition in immature female by injection of the ovarian follicular hormone. *Am J Physiol* 1924;69:577-88.
- Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T, Genazzani AR, Holinka CF, Kubista E, et al. Estretol, a pregnancy specific human steroid, prevents and suppresses mammary tumor growth in a rat model. *Climateric* 2008;1(suppl 1):29.
- Tulchinsky D, Frogoletto FD, Ryan KJ, Fishmann J. Plasma estretol as an index of fetal well-being *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:560-7.
- Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estretol. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009. [Epub ahead of print]

Revista de Revistas

Impacto de una dosis de rescate de corticoides antenatales: estudio clínico placebo-controlado randomizado multicéntrico (1)

Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R; *Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2009;200(3):248.e1-9.*

Marcelo Rodríguez G. ¹, Claudio Vera P-G. MSc ^{2,3}, Jorge Carvajal C. PhD ²

¹ Unidad de Alto Riesgo, Hospital Van Buren. ² Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, ³ Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN (1)

Objetivo: Estudios previos usando dosis repetidas de corticoides antenatales (ACS) han demostrado beneficio marginal, o no beneficio, y dudas respecto al potencial riesgo. No existe estudios previos prospectivos o randomizados que evalúen la opción de un curso único de rescate de ACS en el resultado neonatal. **Método:** Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado desde mayo de 2003 a febrero de 2008 en 15 centros privados y 3 universitarios. Fueron incluidos pacientes con embarazos únicos o gemelares, menores a 33 semanas, quienes han completado un curso único de ACS antes de las 30 semanas y al menos 14 días antes de la inclusión, en quienes se juzgó tener recurrencia de riesgo de parto prematuro en la semana siguiente. Las pacientes fueron randomizadas a recibir un curso único de rescate de betametasona, dos dosis de 12 mg separadas por 24 horas, o placebo. Criterios de exclusión incluyen: rotura de membranas, dilatación avanzada (>5 cm), corioamnionitis y uso de esteroides por otra causa. **Resultados:** En total, 437 pacientes fueron randomizados (223 en el grupo esteroides y 214 en el grupo placebo). Un total de 55% de las pacientes en cada grupo tuvieron el parto antes de las 34 semanas. Hubo una reducción significativa en el resultado primario compuesto de

morbilidad neonatal < 34 semanas en el grupo corticoides vs. placebo (43,9 % vs. 63,6%; Odds Ratio (OR) 0,45; 95%IC: 0,27-0,75; p=0,002) y reducción significativa de síndrome de distrés respiratorio, apoyo ventilatorio y uso de surfactante. La mortalidad perinatal y otras morbilidades fueron similares en los dos grupos. Incluyendo todos los neonatos en el análisis (independiente de la edad gestacional al parto) aún se demuestra una reducción significativa en la morbilidad neonatal compuesta en el grupo corticoides (32,1 % vs. 42,6%, OR 0,65; 95%IC: 0,44-0,97; p=0,0034) y mejoría en morbilidad respiratoria. **Conclusión:** La administración de un solo curso de ACS de rescate antes de las 33 semanas, mejora el resultado neonatal sin aumento aparente en el riesgo a corto plazo.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

En el manejo de la prevención de la prematuridad, la administración de corticoides antenatales ha demostrado disminuir la morbimortalidad perinatal. ¿Es útil la administración de un curso de rescate de corticoides en pacientes que persisten con amenaza de parto prematuro?

Escenario clínico: La prematuridad es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad perinatal

(2). En Chile el riesgo de parto prematuro entre las 22 y 32 semanas es de 1% para el total de recién nacidos vivos en la evaluación nacional 2000-2004, en esa población el uso de corticoides antenatales se asoció con una reducción de la mortalidad perinatal (OR 0,24; IC95%: 0,18-0,46) junto con claros beneficios en la morbilidad perinatal (3). Si bien, la utilidad máxima de esta intervención ocurre dentro de la primera semana, una vez transcurrido este tiempo, el beneficio del primer curso de corticoides va disminuyendo (4). Por este motivo ensayos clínicos randomizados han evaluado la utilidad de dosis repetidas de corticoides semanales o bisemanales desde las 27 hasta las 36 semanas, en caso de persistir el riesgo de parto prematuro (5-7). Sus resultados sobre beneficio no son consistentes y, por otro lado, muestran compromiso de la biometría fetal cuyo impacto en el desarrollo posterior está en estudio. Es de especial interés conocer la eficacia y seguridad de un solo curso de refuerzo.

B. El estudio (1)

Diseño: Estudio prospectivo randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en 18 centros de EEUU. El objetivo primario fue evaluar la morbilidad neonatal compuesta de los recién nacidos (RN) menores de 34 semanas. El evento compuesto se definió como la presencia de 1 ó más de los siguientes hallazgos: síndrome de distrés respiratorio (SDR), displasia broncopulmonar, hemorragia ventricular grado III-IV, sepsis con hemocultivos (+), leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante y muerte perinatal. Los objetivos secundarios fueron parto menor a 34 semanas, SRD aislado, edad gestacional al parto, peso de nacimiento, restricción de

crecimiento fetal, circunferencia craneana, requerimiento de surfactante y morbilidad materna infecciosa. *Pacientes:* Embarazadas entre 25 y menores de 33 semanas, que recibieron 1 curso completo de betametasona al menos 14 días antes, y que persisten con amenaza de parto prematuro. Se excluyeron las pacientes con RPM, corioamnionitis clínica, maduración pulmonar confirmada, dilatación cervical avanzada (>5 cm), feto con malformaciones congénitas, inmunodeficiencia o tuberculosis activa, en tratamiento con corticoides por indicaciones maternas y embarazo múltiple con 3 ó más fetos. *Intervención:* 447 pacientes fueron randomizadas a tratamiento con corticoides (n=223) y a placebo (n=214). Todas las pacientes recibieron 2 dosis separadas por 24 horas, cada una, preparada por un profesional de farmacia, con 12 mg de betametasona o placebo. En los centros que no contaban con betametasona usaron dexametasona 6 mg cada 12 horas por 4 dosis, con placebo administrado de la misma forma. *Resultados:* El grupo de corticoides incluyó 223 embarazadas con 289 RN, y el grupo placebo a 214 embarazadas con 282 RN. De los 2 grupos de pacientes, el número de RN <34 semanas con resultado conocido fue de 124 en el grupo de corticoides y 119 en el grupo placebo; el 89% de estas pacientes recibieron la dosis completa de rescate. La morbilidad compuesta fue significativamente menor en el grupo con corticoides (Tabla I). Se observó una reducción de SDR aislado en el grupo con corticoides de rescate (OR 0,45; IC95%: 0,27-0,75), así como también un menor requerimiento de surfactante (OR 0,49; IC95%: 0,30-0,80). No hubo diferencias en el resto de los objetivos secundarios, tampoco hubo aumento de morbilidad materna. No hubo diferencia en la mortalidad perinatal.

Tabla I

EVENTOS COMPUESTOS EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS Y EN TODOS INDEPENDIENTE DE SU EDAD DE NACIMIENTO

Morbilidad neonatal en todos los RN	Corticoides de rescate: 289 RN de 223 embarazos	Placebo: 214 RN de 288 embarazos	OR (IC 95%)	NNT (IC 95%) #
Evento compuesto en menores de 34 semanas	71/163	105/165	0,45 (0,27 a 0,75)	6 (4 a 15)
Evento compuesto en todos los RN	88/276	120/282	0,65 (0,44 a 0,97)	10 (6 a 135)

NNT: número necesario a tratar estimado como $(1 - (TEC * (1 - OR))) / ((1 - TEC) * (TEC) * (1 - OR))$. TEC: tasa de eventos en el control. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza.

C. Análisis crítico

Validez interna: La randomización de las pacientes fue centralizada en las farmacias de los centros participantes en conocimiento de la secuencia de randomización. Se explicita cegamiento para los tratantes y participantes (doble-ciego) y probablemente para los adjudicadores de los eventos de interés, no se explicita cegamiento para los analistas de datos ni para el comité de seguridad. Los grupos fueron similares en cuanto a sus factores pronósticos de base. Se alcanzó adecuadamente el tamaño muestral planificado, y se consideró ajuste del nivel de error tipo I dado presencia de análisis interino. Si bien el objetivo primario corresponde a un subgrupo del total de pacientes randomizadas, también hay análisis de todos los RN con información disponible en un "análisis por intención a tratar modificado", no se especifica si éste análisis estaba planificado previamente. Si bien las pérdidas de seguimiento son bajas (0,6% para el grupo con intervención y 0,02% para el grupo control) no se describe alguna estrategia para considerar estas pérdidas como por ejemplo análisis de peor escenario.

Comentario: Se trata de un estudio de buen diseño, adecuado a la pregunta de investigación. No existen fuentes evidentes de sesgo, sin embargo, algunas medidas de seguridad están insuficientemente descritas o no implementadas, aumentando su sesgo potencial. El evento compuesto primario es comandado por el SDR que contribuye en un 60% al evento compuesto. Si bien es posible que las reducciones esperables sean similares, la importancia de los componentes no es similar para los pacientes y la frecuencia de presentación de los componentes no es similar. Así, considerar el evento compuesto en este caso, hace parecer que la intervención es capaz de disminuir cualquiera de los componentes, lo que no es apoyado por los resultados (Figura 1).

Conclusión: Ensayo clínico randomizado con moderado riesgo de sesgo, que muestra importante disminución de síndrome de distrés respiratorio en menores de 34 semanas y a cualquier edad gestacional, con un curso completo de rescate en pacientes que mantienen riesgo de parto prematuro alejados de un curso inicial de corticoides. La evidencia sobre reducción en otros componentes es imprecisa, sin un diseño apropiado para evaluar diferencias en biometría neonatal ni los efectos de la intervención a largo plazo. Creemos que estos resultados favorecen el uso de dosis de rescate para disminuir SDR sin aumentar otros riesgos neonatales agudos ni morbilidad materna, resultados que requieren evaluaciones más precisas.

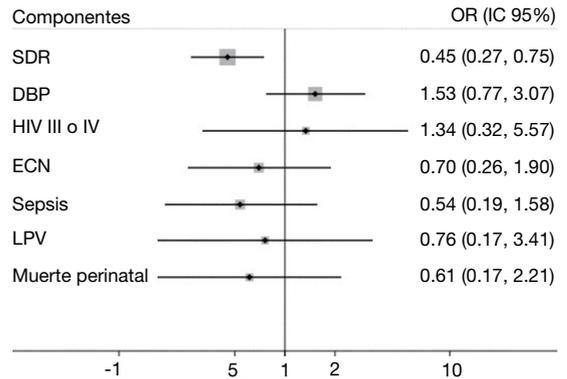


Figura 1. Eficacia de corticoides de rescate comparado con placebo para reducir morbilidad y mortalidad perinatal en menores de 34 semanas, forest plot de acuerdo a los resultados publicados (1). SDR: síndrome de distrés respiratorio, DBP: displasia broncopulmonar, HIV: hemorragia intraventricular, ECN: enterocolitis necrotizante, LPV: leucomalacia periventricular, OR: Odds Ratio.

BIBLIOGRAFÍA

- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 248 e1-9.
- World Health Organization. Neonatal and Perinatal Mortality: Country, Regional and Global Estimates. France: Department of Making Pregnancy Safer, World Health Organization, 2006:69.
- Morgues M. Análisis Epidemiológico de los Recién Nacidos con Menos de 32 Semanas en la Red Pública de Salud de Chile. Quinquenio 2000-2004. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud de Chile, 2004:39.
- McEvoy C, Schilling D, Spitalo P, Peters D, O'Malley J, Durand M. Decreased respiratory compliance in infants less than or equal to 32 weeks' gestation, delivered more than 7 days after antenatal steroid therapy. *Pediatrics* 2008; 121(5): e1032-8.
- Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, *et al.* Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9656):2143-51.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, *et al.* Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):633-42.
- Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1913-9.

Crónica

CONGRESO MUNDIAL DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE PLACENTA, IFPA CHILE 2010

Desde el inicio de la vida humana (i.e. desde el momento de la concepción), el huevo fecundado requiere de un ambiente que lo proteja y le aporte los nutrientes, incluyendo el oxígeno, necesarios para su desarrollo. Las modificaciones sistémicas y locales, así como en la decidua materna, llevan finalmente a la implantación y la diferenciación del trofoblasto que luego dará origen a la placenta, son fenómenos claves para la gestación de un nuevo individuo.

La placenta es el órgano que protege, nutre y mantiene comunicado al feto con el ambiente extra uterino hasta el momento de su nacimiento. Estos fenómenos ocurren gracias a una compleja red funcional establecida entre la madre y el feto que regulan y favorecen el adecuado desarrollo y crecimiento, primero del embrión y luego del feto. Esta red funcional media el intercambio materno-fetal de metabolitos y está constituido por una serie de tejidos: la sangre materna que desde las arterias uterinas llega a bañar las vellosidades placentarias, el sinciotrofoblasto, el espacio estromal con células estromales (ej. fibroblastos y células con prolongaciones dendríticas y actividad macrofágica), la lámina de células endoteliales de la microcirculación vellositaria en el lado fetal de la placenta y la sangre fetal (1). Como producto de los fenómenos de transporte a través de las membranas plasmáticas de estos tejidos y del metabolismo extra e intra celular en estos tipos celulares surge el fenómeno de "señalización placentaria".

Este intrincado fenómeno fisiológico no solamente comprende el traspaso vectorial de metabolitos (ej. nutrientes, incluyendo el oxígeno, y productos de deshecho, incluyendo el dióxido de carbono, entre otros) desde la madre hacia el feto y desde el feto hacia la madre, para la nutrición y el bienestar del feto en desarrollo, sino también el traspaso de moléculas que regulan procesos fisiológicos cruciales para la vida fetal (ej., aminoácidos, agua, cito-

quinas, nucleósidos, ácidos grasos, entre otros).

Este fenómeno también redundante en la regulación de procesos biológicos básicos en la madre lo cual altera funciones fisiológicas que le son determinantes, tales como la presión arterial en la preeclampsia (2,3) o el nivel de D-glucosa plasmática en la diabetes gestacional (4,5). Así, la disfunción de la placenta determina un estado fisiopatológico que perturba el buen estado de salud de la madre y el feto en desarrollo.

Chile, es un país en vías de desarrollo que presenta una alta incidencia de enfermedades asociadas con disfunción placentaria, tales como preeclampsia, diabetes gestacional y restricción del crecimiento intrauterino (6). Estas patologías se asocian con patologías en la madre y/o el feto y recién nacido, pero además se asocian con alteraciones metabólicas que llevan a "programar" o predisponer a los recién nacidos a la manifestación de otras patologías durante la vida adulta (7,8), un fenómeno que podría, al menos en parte, ser también explicado o sostenido por modificaciones epigenéticas (9).

Con el fin de agrupar a investigadores multi e inter disciplinarios abocados a entender fenómenos involucrados en la función/disfunción placentaria se ha constituido la Federación Internacional de Asociaciones de Placenta, IFPA, (*International Federation of Placenta Associations*) (www.ifpa.com). IFPA se conforma por sus ramas Asociaciones de Investigación en Placenta de Australia y Nueva Zelanda (ANZPRA), Grupo Europeo de Placenta (EPG), Asociación de Placenta Japonesa (JPA) y las Asociaciones de Placenta de las Américas (PAA). Los investigadores que conforman estas agrupaciones se reúnen anualmente en forma alternada entre estos cuatro continentes. Por primera vez en su historia IFPA realizará el congreso mundial en América del Sur, particularmente en Chile en el mes de Septiembre del año 2010 (IFPA, Chile

2010). Esta es sin duda una ocasión única para las agrupaciones latino-americanas de investigadores en placenta (LAPG), miembros de la PAA (reunidos ya en cuatro oportunidades en diferentes países en nuestra región, incluyendo Chile en el año 2005), para participar masivamente en Chile en el Congreso del año 2010, donde se privilegiará la discusión científica tanto clínica como básica en exposiciones plenarias, simposios, talleres de trabajo, comunicaciones y presentaciones en paneles. Los tópicos a cubrir contemplan todos los aspectos de la formación (implantación) y función de la placenta incluyendo desarrollo, histología, fisiología, metabolismo, endocrinología, microbiología, patología, inmunología, imagenología, diagnóstico, farmacología, biología celular, bioquímica y mecanismos moleculares asociados a la función/disfunción placentaria. Se considerará también estudios en aspectos clínicos acerca de la estructura y función de la placenta, así como estudios de implantación, placentación comparativa, neoplasia del trofoblasto y biología vascular de la unidad feto-placenta. Todos los estudios presentados a esta reunión serán publicados en la revista internacional *Placenta* (último factor de impacto = 3,238) (10).

Los tópicos a desarrollar en este congreso mundial de placenta incluyen desde lo general a mecanismos específicos que se conoce como causas, o que han sido propuestos como tales para la disfunción de la placenta en patologías del embarazo. Es vital comprender estos mecanismos en detalle para alcanzar un nivel de conocimiento en el cual las decisiones terapéuticas sean tomadas en base a los conocimientos que surgen de la investigación fundamental. Este prestigioso Congreso Mundial se presenta como una oportunidad para la interacción e integración de los conocimientos generados tanto en la práctica clínica de la obstetricia como aquellos generados por los investigadores fundamentales. En nombre de IFPA los instamos a participar en este Congreso, apoyando con ello el mejoramiento de la investigación en perinatología en Chile.

Dr Luis Sobrevia L. PhD
Dra Paola Casanello T. PhD.

Laboratorio de Investigación en Perinatología,
Departamento de Obstetricia y Ginecología,
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad
Católica de Chile.

REFERENCIAS

1. Sobrevia L, Casanello P. Placenta function. En: Pérez Sánchez A, Donoso Siña E (eds). *OBSTETRICIA*. 6a ed. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2009. (En prensa).
2. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol* 2006;572:25-30.
3. Escudero C, Sobrevia L. A hypothesis for preeclampsia: adenosine and inducible nitric oxide synthase in human placental microvascular endothelium. *Placenta* 2008;29:469-83.
4. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2: S120-6.
5. Jansson T, Myatt L, Powell TL. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2009. (En prensa).
6. Casanello P, Escudero C, Sobrevia L. Equilibrative nucleoside (ENTs) and cationic amino acid (CATs) transporters: implications in foetal endothelial dysfunction in human pregnancy diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2007;5:69-84.
7. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:1077-81.
8. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;359:61-73.
9. Krause B, Sobrevia L, Casanello P. Epigenetic: new concepts of old phenomena in vascular physiology. *Curr Vasc Pharmacol* 2009. (En prensa).
10. Journal Citations Reports 2008. Thompson Reuters, 2008. Hallado en: <http://www.isiwebofknowledge.com>