

REVISTA CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Fundada en 1935

Directores Honorarios:

Dr. Víctor M. Gacitúa T. †
Dr. Héctor Cruz M. †
Dr. Arturo de la Barra G. †
Dr. Onofre Avendaño O. †

Editor Jefe:

Dr. Enrique Donoso S.

Editores Asociados:

Dr. Hernán Muñoz S.
Dr. Mauricio Cuello F.

Editor Emérito:

Dr. Mario Herrera M.†

Presidente:

DIRECTORIO
(Período 2010-2011)

Dr. Luis Martínez M.

Vicepresidente:

Dr. Hernán Muñoz S.

Secretario General:

Dr. Mauricio Cuello F.

Tesorero:

Dr. Omar Nazzari N.

Secretarios Anuales:

Dr. Carlos Schnapp Sch.
Dr. José Arraztoa V.

Directores:

Dr. Eduardo Faúndez P.
Dr. Álvaro Insunza F.
Dr. Fernando Abarzúa



INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Los manuscritos enviados a la REVISTA CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA deberán ajustarse a las siguientes instrucciones:

Debe ser escrito en español, en tamaño carta, dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Se entregarán dos ejemplares idénticos de todo el texto, acompañados por una copia idéntica para PC, en CD, con espaciado de 1,5 líneas, con tamaño de letra de 12 puntos, tipo Arial o Times New Roman, justificada a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes deben entregarse en copias fotográficas de excelente calidad.

La extensión máxima de los Artículos de Investigación será de 2.500 palabras, los Artículos de Revisión de 3.000 palabras, los Casos Clínicos de 1.500 palabras y las Cartas al Editor de 1.000 palabras. Al pie de la página del título debe mostrarse un recuento computacional de palabras, contadas desde el inicio de la Introducción hasta el término de la Discusión (se excluyen del recuento la página del Título, el Resumen, los Agradecimientos, las Referencias, las Tablas y Figuras).

Todo manuscrito debe ser enviado con la DECLARACIÓN DE AUTORÍA que se encuentra en la última página de cada número de la revista.

ARTÍCULOS ORIGINALES.

Deben ser originales e inéditos. El ordenamiento de las secciones del artículo debe iniciarse en nuevas páginas y será el siguiente:

1. **TÍTULO:** La primera página del manuscrito debe contener el título del trabajo. Debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación. Los autores serán identificados con su nombre de pila, apellido paterno e inicial del materno. Al término de cada nombre debe identificarse con número en superíndice el nombre del Departamento, Servicio e Institución a las que pertenece. Señale en letras minúsculas en superíndice a los autores no médicos, identificando su título profesional o su calidad de alumno universitario. En el pie de esta página debe incluir el nombre y la dirección del autor con quién se establecerá correspondencia (fax, teléfono y correo electrónico) y el recuento computacional de palabras.
 2. **RESUMEN:** La segunda página debe contener un resumen en español e inglés, de no más de 250 palabras, que describa los propósitos, el material y método, los resultados principales y las conclusiones más importantes. Los autores deben proponer de 3 a 10 palabras clave (Key Words).
 3. **INTRODUCCIÓN.** Breve exposición de los objetivos de la investigación y de la literatura estrictamente atinente al estudio. Limite su extensión, en lo posible, a no más de 200 palabras.
 4. **MATERIAL Y MÉTODO.** Describa la selección de los pacientes, animales de experimentación o tejidos y sus respectivos controles. Señale el número de casos u observaciones, los métodos estadísticos utilizados y el nivel de significación elegido. Si el estudio se efectuó en seres humanos, explicita si la investigación fue aprobada por el comité de ética de la Institución.
 5. **RESULTADOS.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica y concordante con el texto, las Tablas y las Figuras. Los datos no pueden presentarse simultáneamente en Tablas y Figuras. En el texto destaque las observaciones importantes, sin repetir todos los datos presentados en las Tablas o Figuras. No discuta los resultados en esta sección.
 6. **DISCUSIÓN.** Discuta los resultados obtenidos en su investigación y no una revisión del tema. No repita detalladamente datos que aparecen en RESULTADOS. Explicita las concordancias o discordancias de sus resultados con otros estudios. Conecte sus conclusiones con los propósitos del estudio establecidos en la INTRODUCCIÓN. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus resultados. Cuando sea apropiado proponga recomendaciones.
 7. **BIBLIOGRAFÍA.** Limite sus referencias a las más relevantes. Numérelas en el orden según aparecen en el texto, identificadas entre paréntesis por numerales arábigos al final de la frase o párrafo en que se las alude. La anotación de cada referencia debe ser la siguiente:
-

-
- a) **Artículos de revistas.** Lista completa de autores si es de seis o menos, y seguido de “et al” si es mayor a 6. Sigue el título completo del artículo en su idioma original. Luego el nombre de la revista, abreviado según estilo usado en Index Medicus, año de publicación; volumen: página inicial y final del artículo. Ejemplo: Bianchi M, Berríos C, Villaseca P, Arteaga E. Patología endometrial en mujeres con sangrado anormal durante terapia de reemplazo hormonal. Rev Chil Obstet Ginecol 2003; 68(6): 487 - 490.
 - b) **Capítulos en libros.** Lista completa de autores. Título del capítulo. Lista completa de editores. Título del texto, número de edición, ciudad y nombre de la editorial, año de la edición, página inicial y final del capítulo. Ejemplo: Belizán JM, Villar J, Althabe F, Carroli G. Retardo del crecimiento fetal. En: Pérez A, Donoso E (eds). OBSTETRICIA. 3ª ed. Santiago: Editorial Mediterráneo, 1999; 532 - 544.
 - c) **Otras fuentes:** Materiales en Internet:
 - a. Sitios: Canadian Perinatal Health Report, 2000. Arbuckle T, Dzakpasu S, Liu S, Rouleau J, Rusen ID, Turner L, Wu Wen S. Hallado en: www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/brch/reprod.html. Acceso el 20 de enero de 2004.
 - b. Artículos de revistas: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [publicación periódica en línea] 1995. Jan-Mar [citada 1996 Jun 5]; 1(1):[24 pantallas]. Hallado en: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>
Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.
 8. **Tablas, Figuras e Ilustraciones.** Deben ser originales y venir en hojas separadas, identificadas en numerales arábigos las figuras y romanos las tablas. Las fotomicrografías deben enfocar solo el sitio de interés. Las reproducciones de radiografías deben ser en positivo. Toda ilustración gráfica debe señalar su posición en el reverso, la identificación del autor y del estudio. Las imágenes digitalizadas deben venir en disquetes separados, claramente identificados en sus etiquetas el formato y la resolución. Las tablas y figuras deben tener un título que exprese claramente el contenido. Las figuras en color serán de costo de los autores. Las drogas deben designarse por su nombre genérico y no por su nombre comercial.

CASOS CLÍNICOS.

Se aceptarán aquellos casos excepcionales que signifiquen un aporte científico de consideración de acuerdo a los parámetros internacionales. No deben incluir una revisión de la literatura.

DOCUMENTOS.

Su objetivo es proporcionar conceptos actuales y avances sobre temas de la especialidad o relacionados con ella. Su extensión y características de texto deberán ser iguales a los artículos originales.

El Comité Editor se reserva el derecho de reducir los artículos, modificar su presentación y revisar el orden. El autor principal recibirá versión editada para su aprobación a su correo electrónico. También se reserva el derecho de rechazar trabajos o solicitar a los autores las modificaciones necesarias. Las ideas, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

Se recomienda a los autores leer las instrucciones establecidas por el International Committee of Medical Journal (ICMJE), traducidas al español por la Organización Panamericana de la Salud y publicadas en la Revista Panamericana de Salud Pública (Rev Panam Salud Pública 2004, 15(1):41-57); la versión original en inglés se encuentra en www.icmje.org.

La Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología apoya las políticas para el registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia solo se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas, que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE (www.icmje.org). El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.

Toda correspondencia debe ser enviada al Editor Jefe a las siguientes direcciones:

Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

Román Díaz 205, Dpto. 205 Providencia, Santiago de Chile.

Teléfono: 56-2-2350133. Fax: 56-2-2351294.

E-mail: sochog@entelchile.net.

Sitio Web: www.sochog.cl

Editorial

CONFLICTO DE INTERESES EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

En los últimos años, ha habido preocupación creciente por la presencia de conflictos de interés que pueden influir el acto de prescribir, la adquisición de insumos médicos y también los resultados de la investigación. En el presente artículo, revisaremos la existencia de potenciales conflictos de interés en la investigación biomédica, los cuales pueden afectar tanto al investigador, como a la institución, a los sujetos de investigación y también a los editores de revistas biomédicas.

Definición de conflicto de interés: La Asociación de Sociedades Científicas-Médicas de Chile, ASOCI-MED, a la cual pertenece la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, define como conflicto de interés “a aquella condición donde un juicio o acción que debería estar determinado por un valor primario, definido por razones profesionales o éticas, podría estar o aparecer influido por un segundo interés” (1-3). En el caso de la investigación científica, se considera como conflicto de interés a aquellas condiciones en las cuales el juicio profesional que concierne al interés primario de la integridad científica, tiende a estar influenciado negativamente por un interés secundario, como pudiera ser el interés monetario.

Conflictos de interés del investigador y de la institución: Los investigadores están sujetos a diversas situaciones donde puede existir un conflicto de interés que haga que los resultados de sus trabajos estén o aparezcan estar subordinados a los intereses de terceros. Especialmente en la realización de investigación financiada por la industria, el investigador puede sentir la presión por reclutar a un cierto número de pacientes, puesto que recibe honorarios por cada voluntario que termina un protocolo; por tener que obtener resultados favorables o puede también ver coartada su libertad de publicar los resultados debido a las cláusulas de confidencialidad que impone el patrocinador. Asimismo, puede tener conflictos de interés de orden académico, por el deseo de obtener reconocimiento o progresión en su carrera profesional o sentir presión por sus jefes o empleadores para seguir publicando. Si bien es imposible pensar que estos conflictos no

estén presentes, una respuesta ética a ellos es la transparencia (4). Esta puede darse al inicio de la investigación, cuando el investigador comunica a su institución la existencia de potenciales conflictos; durante el proceso de investigación, cuando informa a los miembros del equipo y a los estudiantes a su cargo de la presencia de estos potenciales conflictos; y después que ésta ha terminado, al momento de enviar un trabajo a publicar (5). El revelar estos conflictos (ser dueños de patentes, percibir honorarios u otros beneficios por parte de la compañía que financia la investigación) es considerado una responsabilidad del investigador, puesto que permite que los revisores, los editores y también los potenciales lectores consideren que la postura del investigador puede haber sido modificada por sus vínculos con la industria. Asimismo, se considera un imperativo ético el que el participante de una investigación esté en conocimiento que el investigador recibe honorarios de parte del patrocinador. La omisión de estos potenciales conflictos – que más temprano que tarde igual terminan por ser revelados – determina que la fe pública en la ciencia también se vea comprometida.

Como ya mencionamos, entre las múltiples tensiones a las que se ve sometido el investigador de un estudio, está la de recibir honorarios por reclutar pacientes y también por conducir el estudio, cuestionándose su real independencia para ejercer simultáneamente el rol de médico tratante e investigador (6). Si bien el investigador clínico merece recibir justa remuneración por su trabajo, estos incentivos pueden originar conflictos de intereses reales o aparentes. Por ejemplo, al recibir un pago directo por enrolar, puede contribuir a que se haga una inadecuada representación de la verdadera naturaleza de la investigación, puede reclutar pacientes que no cumplan con todos los criterios de inclusión/exclusión señalados en el protocolo, o puede exponer a riesgos innecesarios al paciente al continuarlo en el estudio, aún cuando cumpla con algunos de los criterios de suspensión. Asimismo, la institución también está sujeta a potenciales conflictos, cuando investiga sobre dispositivos o productos médicos en los cuales tiene compromisos financieros.

El caso sin duda más paradigmático de omisión de potencial conflicto de interés en una investigación fue el de Jesse Gelsinger. En el año 1999, Gelsinger, un joven de 18 años, murió como consecuencias de su participación en un estudio Fase I de terapia génica, realizado en la Universidad de Pensilvania, Estados Unidos (7). En la investigación posterior, se descubrió que tanto el investigador como la institución tenían acciones e intereses en la empresa que fabricaba esta innovadora terapia, información que había sido omitida en el consentimiento informado presentado a Gelsinger y a sus padres. Como respuesta a esta desgracia, la Sociedad Americana de Terapia Génica adoptó como política, que todo investigador directamente involucrado en la selección de pacientes, en el proceso de obtención del consentimiento informado y/o en el manejo clínico del ensayo, no puede tener acciones en la empresa patrocinadora del estudio (7). Asimismo, la mayoría de los Comités de Ética tienen como norma el exigir en el documento de consentimiento informado que se explicita la existencia de potenciales conflictos de interés, como por ejemplo, que el investigador y/o la institución recibirán honorarios de parte del patrocinador del estudio.

Conflictos de interés del participante: Los participantes en una investigación, sean éstos voluntarios sanos o pacientes, también están sujetos a conflictos de interés que pueden alterar su voluntariedad para participar en un protocolo. Tal como lo señala Silversides (8), la mayoría de los avisos de reclutamiento para estudios en voluntarios sanos (estudios Fase I), apelan a los incentivos económicos en poblaciones vulnerables. A su vez, los participantes en estudios Fase II o III suelen ser personas que muchas veces han tenido poco éxito terapéutico con los tratamientos disponibles y ven en su participación en un nuevo estudio la única oportunidad de ganar acceso a terapia innovadora o, incluso, a cuidado médico. Si bien los pagos o compensaciones no son en sí malos, deben ser proporcionales a las molestias o riesgos y no deben constituir medidas de presión. Si el incentivo es muy importante, se puede vulnerar la seguridad del paciente, al verse éste tentado a ocultar información de que posee ciertos criterios de exclusión o que ha sido enrolado en otro estudio en fecha reciente y también puede verse vulnerada su real autonomía.

Conflicto de interés en los comités de ética en investigación (CEI): Al igual como ocurre en todo el ámbito de la investigación biomédica, los integrantes de los CEI también están expuestos a conflictos de interés que pueden influir en la decisión de aprobar o no un determinado proyecto. El interés primario de un CEI es el de asegurar los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos –sean éstos

sanos o enfermos – que participan en una investigación biomédica. Cualquier otro interés es secundario, pudiendo el miembro del CEI verse influido en sus decisiones por interés financiero, deseo de reconocimiento profesional, relaciones de amistad o familiares con el equipo investigador (9). Para cautelar la independencia de los integrantes del CEI, el Código de Regulaciones Federales y las normas de la mayoría de los CEI señalan que “... ningún CEI puede tener un miembro que participe en la reunión de aprobación inicial o en el proceso de revisión continua de un protocolo en el cual el miembro tenga un conflicto de interés”. A pesar de estas normas y recomendaciones, un estudio reciente muestra que un 36% de los miembros de CEI de instituciones académicas había sostenido al menos una relación con la industria en el año anterior y, más preocupante, de éstos un 86% señalaba que nunca habían considerado que esta relación pudiera interferir con las decisiones que tomaban al interior del CEI (9). En todo caso, pareciera ser aconsejable no nombrar como integrante de un CEI a aquellos que frecuentemente participan como investigadores responsables de diversos protocolos o que tienen relaciones financieras o contractuales con patrocinadores de estudios clínicos que son revisados por el comité.

Conflicto de interés en las publicaciones biomédicas. Existe abundante evidencia que muestra que aquellos estudios que cuentan con patrocinio de la industria tienen resultados más favorables que aquellos que son financiados por fondos gubernamentales o académicos. Si bien no se ha demostrado que exista ocultamiento de la ocurrencia de efectos adversos, se ha observado que los autores que tienen financiamiento de la industria son más proclives a interpretar y concluir que una droga es segura, inclusive cuando los datos muestran que existe aumento en los eventos adversos producidos por el producto para el cual han obtenido patrocinio (10,11). Una de las formas que se han encontrado para hacer frente a los sesgos de publicación es el usar registro de los ensayos clínicos, de modo tal de evitar que sólo aquellos con resultados favorables lleguen a publicarse. Sin embargo, esta única medida parece ser insuficiente, tal como lo mostró un trabajo reciente, que evaluó de qué manera el registro previo de los estudios disminuía los sesgos de publicación (12).

Recomendaciones: Tal como lo menciona Groeger, la integridad en la investigación científica se funda en el desarrollo de un sistema transparente para “identificar, minimizar y manejar conflictos”, sin que esto signifique extinguir la curiosidad científica de los investigadores o alterar las justas recompensas

financieras y personales relacionadas con su trabajo (7). Es necesario dejar en claro que si bien la mayoría de las veces asociamos a conflictos de interés con un interés secundario primariamente financiero, el conflicto también se puede producir por otras razones, tales como relaciones personales, rivalidad académica, o deseos de desarrollo profesional (2). Por otra parte, la existencia de conflictos de interés en la investigación biomédica es una realidad cada día más frecuente, especialmente debido a que el número de relaciones entre investigadores e industria ha experimentado un aumento explosivo. Así, parece difícil llegar a suprimirlos. En consecuencia, se han sugerido diversas formas para controlarlos:

1. Declarar públicamente la existencia de potenciales conflictos, tanto en el consentimiento informado como en las actividades docentes, presentaciones o publicaciones.
2. Solicitar que el ensayo clínico tenga un monitoreo independiente de datos.
3. Suspender las relaciones económicas que crean conflictos reales o potenciales, que ponen en riesgo la independencia del investigador.
4. La FDA (Food and Drug Administration) exige que al momento del registro de un producto, se revele todo tipo de arreglos financieros entre el patrocinador y el investigador clínico, que puedan ser interpretados como incentivos vinculados a resultados favorables o que sean de un monto importante.
5. Se ha sugerido que cada institución tenga un comité para el manejo de los conflictos de interés, independiente de los CEI, lo que no siempre es factible de hacer cuando los CEI no son institucionales.

Dra. Sofía P. Salas.
Directora Escuela de Medicina.
Universidad Diego Portales.

REFERENCIAS

1. Heerlein A. Recomendaciones para un control de los conflictos de interés en medicina. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 2005;43: 83-7.
2. Recomendaciones para un control de los conflictos de interés en medicina. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:407-10.
3. Salas SP. Recomendaciones de la Asociación Americana de Escuelas de Medicina al apoyo de la industria a la educación médica. *Rev Med Chil* 2008;136:1085-6.
4. Krinsky S. The ethical and legal foundations of scientific "conflict of interest". Publicado en *Law and ethics in biomedical research*. Editado por T. Lemmens y D.R. Waring. 2006, University of Toronto Press Incorporated, Toronto.
5. Boyd EA, Bero LA. Defining financial conflicts and managing research relationships: an analysis of university conflict of interest committee decisions. *Sci Eng Ethics* 2007;13:415-35.
6. Puttagunta PS, Caulfield TA, Griener G. Conflict of interest in clinical research: direct payment to the investigators for finding human subjects and health information. *Health Law Rev* 2002;10:30-2.
7. Groeger JS, Barnes M. Conflict of interest in human subjects research. *Crit Care Med* 2003;31:S137-42.
8. Silversides A. Clinical trials: chasing recruits. *CMAJ* 2009;180:375-8.
9. Campbell EG, Weissman JS, Vogeli C, Clarridge BR, Abraham M, Marder JE, Koski G. Financial relationships between institutional review board members and industry. *N Engl J Med* 2006;355:2321-9.
10. Golder S, Loke YK. Is there evidence for biased reporting of published adverse effects data in pharmaceutical industry-funded studies? *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:767-73.
11. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials* 2008;29:109-13.
12. Rasmussen N, Lee K, Bero L. Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs. *Trials* 2009;10:116. Hallado en: <http://www.trialsjournal.com/content/pdf/1745-6215-10-116.pdf>

Trabajos Originales

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: ANÁLISIS DE SERIE DE CASOS DIAGNOSTICADOS EN BIOPSIA ENDOMETRIAL

Ernesto García Ayala ¹, Laura Cárdenas Mastrascusa ², Diana Sandoval Martínez ², Henry Mayorga Anaya. ^a

¹ Departamento de Patología, ² Residentes Programa de Patología, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga-Colombia).

^a Alumno, Facultad de Medicina, Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga-Colombia).

RESUMEN

Antecedentes: La hiperplasia endometrial es una entidad en la que existe una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con mayor proporción de glándulas sobre el estroma, a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos. Aproximadamente, en el 15% de legrados/biopsias endometriales de mujeres postmenopausicas con cuadro clínico de hemorragia uterina anormal, se diagnostica esta entidad. **Objetivo:** Describir la incidencia y hallazgos histopatológicos en legrado/biopsia endometrial en pacientes de un hospital público de tercer nivel. **Métodos:** Se revisaron 22.048 procedimientos realizados en el Hospital Universitario de Santander, procesados en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander, en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2005 y 31 de diciembre 2008, de los cuales 1.750 correspondieron a legrados/biopsias de endometrio y en 168 de estos se realizó el diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial. **Resultados:** Se encontró que el promedio de edad de presentación de esta entidad fue de 44,8 años y que el mayor porcentaje de pacientes (68,5%) estuvieron en el grupo de la hiperplasia simple sin atipia. En el 19,7% de los casos hubo evidencia de atipia. **Conclusiones:** El promedio de edad encontrado y los porcentajes por subgrupos de hiperplasia estuvieron en relación a otros estudios. Se destaca una menor proporción de casos con atipia.

PALABRAS CLAVE: *Hiperplasia, biopsia de endometrio, atipia*

SUMMARY

Background: Endometrial hyperplasia is an entity in which there is a proliferation of endometrial glands of irregular size and shape, with the highest proportion of glands on the stroma, resulting from excessive exposure to estrogen. Approximately 15% of curettages/endometrial biopsies of postmenopausal women with clinical symptoms of abnormal uterine bleeding is diagnosed this entity. **Objective:** To describe the incidence and pathological findings in curettage/endometrial biopsy in patients of a tertiary public hospital. **Methods:** A retrospective review of 22,048 surgical procedures performed in the University Hospital of Santander, processed in the Pathology Department of Industrial University of Santander in the period from 1 January 2005 and 31 December 2008, of which 1,750 corresponded to curettage/biopsy of the endometrium and in 168 of these histopathological diagnosis was made of endometrial hyperplasia. **Results:** We found that the average age of presentation in this institution was 44.8 years and that the greater percentage of patients (68.5%) were in the group of simple hyperplasia without atypia. In 19.7% of the cases had evidence of atypia. **Conclusions:** The mean age and percentages found by hyperplasia subgroups were relatively within limits with regard to other studies, although broadly outlined in a lower proportion of cases with atypia.

KEY WORDS: *Hyperplasia, endometrial biopsy, atypia*

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia endometrial es una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con un aumento de la razón glándula/estroma (1), que se desarrolla a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos, sin que exista oposición a su efecto proliferativo, tal y como ocurre en los ciclos anovulatorios, o cuando se administran en terapia exógena (tratamiento de reposición estrogénica) (1,2), o en un aumento de la producción de los mismos en entidades clínicas como tumores ováricos funcionantes de células de la granulosa, síndrome de ovario poliquístico y tecoma ovárico (1,2).

En la actualidad son conocidas más de veinte clasificaciones de hiperplasia endometrial que intentan evaluar y establecer una correspondencia entre la morfología de la lesión y su capacidad de progresión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso inicialmente clasificarlas en hiperplasia glandular quística, adenomatosa y atípica, pero en 1992 la International Society of Gynecological Pathologist y el comité de tumores endometriales de la OMS (3), deciden adoptar la clasificación de hiperplasia simple, compleja y atípica, con base en la apariencia, aglomeración y la presencia de atipia en el epitelio glandular, como originalmente fue definida por Kurman y cols (4,5), en 1985.

Marco teórico. Con base en lo anteriormente expuesto se procede a describir a continuación las características más importantes de los diferentes tipos de hiperplasias. La simple (también conocida como hiperplasia quística o leve) es una lesión proliferativa que se caracteriza por cambios arquitectónicos en las glándulas de diversos tamaños, con mínimos cambios en la complejidad y densidad glandular y abundante estroma entre las mismas. El epitelio superficial es pseudoestratificado con ocasionales figuras mitóticas y ausencia de atipia nuclear (4-9). La hiperplasia endometrial compleja es también una lesión proliferativa, en la cual se exhibe un incremento en el número y tamaño de las glándulas endometriales, que lucen apiñadas de forma irregular y con mínimo estroma interpuesto adoptando una morfología característica conocida como patrón de "espalda contra espalda" (4,6,9,10,11) (Figura 1).

Basándose en las características citológicas, las hiperplasias anteriormente descritas, se subclasifican de una manera mucho más simple: hiperplasia con o sin atipia (4,6,9,10,11). Dicha atipia citológica está caracterizada por un aumento en la estratificación con dispolaridad celular, núcleos hiper cromáticos, nucléolo prominente, cromatina de aspecto grumoso e incremento de la razón núcleo/citoplas-

ma (5,6,10) (Figura 2). La presencia de atipia celular es el factor pronóstico más importante para la progresión a carcinoma endometrial. En un estudio, se encontró que el 23% de las pacientes con hiperplasias atípicas desarrollan adenocarcinoma de endometrio en un promedio de 4 años posterior al diagnóstico de la lesión precursora, mientras que solo el 2% de lesiones sin atipia progresan en un periodo estimado de 13,4 años (5,7,11,12).

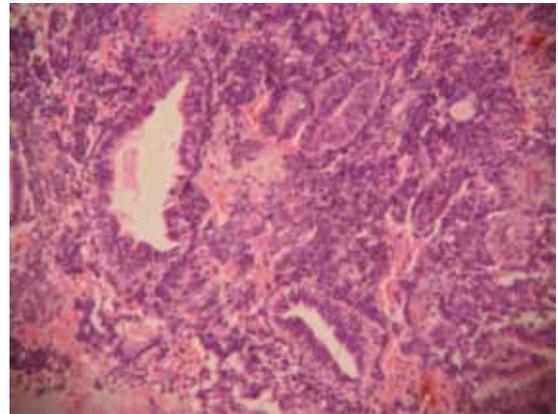


Figura 1. Hiperplasia compleja con atipia. 10X (hematoxilina-eosina).

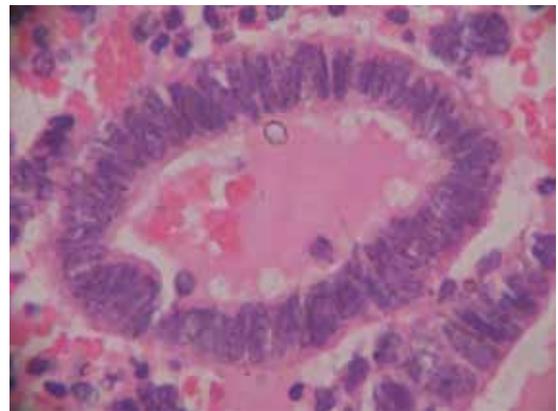


Figura 2. Atipia celular con pérdida de la polaridad, pleomorfismo e hiper cromatismo nuclear. 40X (hematoxilina-eosina).

La hiperplasia endometrial atípica es una entidad histopatológica que entraña dificultades diagnósticas y terapéuticas, dada la frecuencia con que las pacientes con ese diagnóstico presentan finalmente adenocarcinoma de endometrio en la pieza de histerectomía (13). Consecuentemente un grupo de expertos que participaron en 1999 en un estudio multicéntrico europeo (14) para el análisis de 56 muestras

de endometrio, planteó la escasa reproducibilidad intra e interobservador en el diagnóstico de la hiperplasia endometrial con esta clasificación consiguiendo mejores resultados cuando se agrupaban en tres lesiones: endometrio cíclico (proliferativo, secretor y otros) hiperplasia y neoplasia endometrial (incluye hiperplasia atípica y el adenocarcinoma endometrial bien diferenciado).

Posteriormente el Endometrial Collaborative Group (14) propuso otra clasificación: hiperplasia, neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) y adenocarcinoma, que ha demostrado mejores resultados en porcentajes de reproducibilidad que la clasificación de la OMS (9).

Dadas las dificultades existentes para la categorización de la hiperplasia endometrial atípica o el adenocarcinoma, algunos autores han creado el concepto de neoplasia endometrial intraepitelial, que clasifica aparentemente de manera más eficaz a las pacientes con riesgo alto y bajo de cáncer y con mejor reproducibilidad que la hiperplasia endometrial atípica (9,15,16,17). Sin embargo, la OMS (5,6) aún mantiene la clasificación con base en la histopatología de presencia o no de atipia celular, que se resume en la Tabla I. Dicha clasificación es la que actualmente la mayoría de patólogos aún consideran describiendo estas lesiones intraepiteliales dentro del grupo de las hiperplasias atípicas (5,6,8,9,10,11,18,19).

Diversos factores se han descrito en el aumento de lesiones precursoras de endometrio, al igual que del adenocarcinoma endometrial. La terapia de reemplazo hormonal al parecer es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperplasia endometrial. En el estudio PEPI (20) (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) quedó claramente demostrado el riesgo de los estrógenos sin progestágenos al igual que en otros estudios (21). Durante tres años de tratamiento estrogénico continuado, el 62% de las mujeres desarrollaron una hiperplasia frente a sólo el 2% de las que se les administró placebo (22). Unfer y cols (23), reportan un leve aumento de la incidencia de hiperplasia

endometrial en pacientes con terapia hormonal con fitoestrógenos.

La obesidad, es un problema de salud pública en el mundo occidental que se asocia a un incremento de hasta 5 veces más riesgo de padecer una neoplasia endometrial (24). En mujeres premenopáusicas, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico están asociados a ciclos anovulatorios, y como consecuencia de ello, el endometrio se encuentra expuesto a la acción de los estrógenos en ausencia de la acción reguladora de la progesterona. En la posmenopausia, la obesidad conlleva a exposición del endometrio a cantidades elevadas de estrógenos provenientes de la transformación periférica de la androstendiona (A4) a estrona (E1) y estradiol (E2), los cuales en ausencia del efecto regulador de la progesterona, estimulan la proliferación endometrial que puede progresar a hiperplasia endometrial (25). Ricci y cols (26), en un estudio de casos y controles, establecieron el riesgo (Odds Ratios) para diferentes factores evaluados en su estudio, los cuales se resumen en la Tabla II, además encontraron que no existía una asociación significativa con la historia familiar de cáncer de endometrio, ovario o mama (26). Los tumores de ovario de células de la granulosa y tecomas así como algunos tumores de la corteza suprarrenal, son entidades poco frecuentes en la génesis de hiperplasia endometrial (5,12).

Actualmente los factores genéticos cobran mayor importancia en el desarrollo de la hiperplasia endometrial y los adenocarcinomas relacionados. Es así, como la inactivación del gen supresor de tumores PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) (5,9,16,27-30), el cual codifica una fosfatasa, facilita la remoción de grupos fosfatos de moléculas Akt y mTOR quinasas, que se encuentran en la vía intracelular de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) (9,16,30,31). La actividad de PTEN produce una detención del ciclo celular y

Tabla I

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL (6)

Hiperplasia endometrial sin atipia (Bajo Grado)	Simple Compleja
Hiperplasia endometrial con atipia (Alto Grado)	Simple Compleja

Tabla II

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL (26)

FACTOR DE RIESGO	OR (IC95%)
Terapia de reemplazo hormonal	3,1 (1,1 - 9,3)
Obesidad	2,7 (1,5 - 5,0)
Diabetes	2,5 (0,8 - 6,9)
Edad de menopausia > 53 años	2,2 (0,7 - 6,7)
Paridad > 2 hijos	1,8 (0,9 - 3,6)
Uso de anticonceptivos orales (acos)	1,6 (0,9 - 2,8)

la apoptosis, así como la inhibición de la motilidad celular. Por lo tanto, con la pérdida de su expresión, las células ingresan en el ciclo celular y generan una excesiva población celular, se ha demostrado que esta delección es un evento temprano en la carcinogénesis endometrial (5,13,27,28) que favorece además que las células se vuelvan más sensibles a la estimulación estrogénica (5,8,13,27,28,30).

El oncogén bcl-2 (27,29,30), localizado en el cromosoma 18 y sujeto a regulación por control hormonal ha sido descrito en la patogénesis de la hiperplasia endometrial. Un aumento de su expresión en la fase proliferativa y su marcado descenso en la fase secretora ha sugerido un papel central en la inhibición de la apoptosis, prolongando la supervivencia celular. El incremento sustancial de la expresión del bcl-2 ha quedado completamente demostrado en la hiperplasia endometrial compleja (7,29) y se ha propuesto una interacción entre la expresión de este oncogén y el gen Fas/FasI podría ser uno de los factores que contribuya en el desarrollo de la hiperplasia endometrial (7,32).

Otros autores sugieren que la presencia de inestabilidad de microsatélites, mutaciones en el oncogén K-ras (10,33), y en el gen CTNNB1 se encuentran presentes en lesiones precursoras de adenocarcinoma de endometrio (34).

La principal manifestación clínica de la hiperplasia endometrial es la hemorragia uterina anormal, y aproximadamente en un 15% de pacientes con historia de hemorragia uterina anormal, se hace diagnóstico de alguna forma de hiperplasia (7,35) por lo cual conlleva a hacer diagnósticos diferenciales de acuerdo al grupo etario de la paciente (Tabla III) (5,7).

La relación de la hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma de endometrio ha quedado de-

mostrada: la mayoría de los adenocarcinomas tienen hiperplasia de endometrio previas entre un 33 y 75% de los casos (9,19). En un estudio clásico de Kurman y cols (7), el 2% de las pacientes con diagnóstico inicial de hiperplasia sin atipia progresan a carcinoma, el 23% de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia (simple y compleja) con atipia progresan a adenocarcinoma. Dentro de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia el 29% de ellas progresan en último término a adenocarcinoma endometrial. Sin embargo en una reciente publicación la evolución de la hiperplasia atípica a carcinoma ocurrió en el 52% de los casos; cuando el estudio histopatológico del espécimen de biopsia endometrial diagnóstica hiperplasia atípica, el riesgo de carcinoma concomitante ha sido reportado entre el 17 y el 25% de las veces (7); sin embargo en otras publicaciones este porcentaje asciende hasta un 40-42% (34).

El objetivo de esta comunicación es describir la incidencia y hallazgos histopatológicos en legrado/biopsia endometrial en pacientes de un hospital público de tercer nivel.

PACIENTES Y METODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de una serie de casos en biopsias endometriales de pacientes del Hospital Universitario de Santander (HUS), procesadas y evaluadas en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (UIS) de la ciudad de Bucaramanga-Colombia, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2008.

Se revisaron un total de 22.048 informes histopatológicos de los cuales 1.750 correspondieron a

Tabla III
CAUSAS DE HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL SEGÚN EL GRUPO ETARIO

	Causas
Prepúberes	Pubertad precoz (origen ovárico, hipofisiario o hipotalámico)
Adolescencia	Ciclos anovulatorios, desórdenes de la coagulación
Edad reproductiva	Complicaciones obstétricas (aborto, embarazo ectópico, enfermedad trofoblástica gestacional) Lesiones orgánicas (leiomiomas, adenomiosis, hiperplasia endometrial) Ciclos anovulatorios Sangrado disfuncional ovárico (fase lútea inadecuada)
Perimenopausia	Ciclos anovulatorios Lesiones orgánicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Postmenopausia	Lesiones orgánicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos) Atrofia endometrial

legrados/biopsias de endometrio y en 168 de estos se confirmó el diagnóstico histopatológico de algún tipo de hiperplasia endometrial. Se evaluó la edad promedio en el momento del diagnóstico, así como también la incidencia por subgrupo de clasificación histopatológica y el rango de edad más frecuente en el cual se presentó esta entidad clínica. Para la discusión de los datos obtenidos se realizó una búsqueda de publicaciones en la base de datos de PubMed.

RESULTADOS

De los 1.750 legrados uterinos, 168 casos correspondieron al diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial, lo cual indica que en el 9,6% de total de legrados/biopsias de endometrio realizados en el HUS, se diagnosticó esta entidad. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 44,8 años, el rango más frecuente fue el comprendido entre los 41 y 50 años (61,32%) y el de menor frecuencia en mujeres mayores de 60 años (1,79%).

La variante histopatológica más frecuente fue la hiperplasia endometrial simple sin atipia, que se observó en 115 (68,5%) de los 168 casos analizados, con una edad promedio de 45,5 años. En contraparte, 7 casos (4,2%) tuvieron el diagnóstico de hiperplasia simple con atipia, constituyéndose en el subgrupo con menor frecuencia diagnóstica, con una edad promedio de 44,3 años.

La hiperplasia compleja con atipia, es la segunda en orden de frecuencia, observándose en 26 casos (15,5%). Este subgrupo histológico presentó la mayor edad promedio (46,7 años). La hiperplasia compleja sin atipia, se diagnosticó en 20 casos (11,9%). La edad promedio fue la menor encontrada en esta casuística (42,7 años) (Tabla IV).

El rango de edad que presenta mayor frecuencia de casos está entre los 41 y 50 años, con

103 del total de los 168 analizados, que equivale al 61,3%. Se destaca que en todos los subgrupos histológicos de hiperplasia endometrial el mayor número de pacientes se ubicó igualmente en el anterior grupo etario. En segundo lugar está el grupo de edad comprendido entre los 31 y 40 años, con 29 pacientes (17,3%). Entre los 51 y 60 años, se diagnosticaron 27 casos, lo cual equivale al 16,1%. Sin embargo este rango de edad es el segundo en frecuencia en el subgrupo de las hiperplasias complejas con atipia. Por otro lado, solo hubo 3 pacientes mayores de 60 años en quienes se hizo este diagnóstico (1,8%). En el grupo de pacientes con edades menores a 30 años, se diagnosticaron 6 casos lo que representa un 3,6%, y es el doble de casos diagnosticados en pacientes mayores de 60 años, empero, ninguno de estos dos grupos presentó casos de hiperplasia con atipia (Tabla V).

DISCUSIÓN

Los datos del estudio de Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga (Santander/Colombia) (36) entre los años 2000 a 2004, mostraron que las lesiones tumorales malignas del cuerpo del útero representaron el 3,7% de todas las neoplasias malignas de la mujer. Se captaron un total de 123 casos de tumor invasivo de esta estructura de los cuales 113 casos (91,9%) afectaron al endometrio, siendo fundamentalmente en su gran mayoría adenocarcinomas de tipo endometroide de diferentes grados de diferenciación. Si se tiene en cuenta la secuencia y progresión establecida entre hiperplasia de endometrio y adenocarcinoma, se decidió en esta primera parte de la investigación presentar el análisis de las características histopatológicas de los casos vistos de hiperplasia de endometrio.

En el estudio anteriormente referenciado de Uribe y Meza (36), la edad más común de presentación

Tabla IV
INCIDENCIA Y EDAD PROMEDIO EN EL DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

		Hiperplasia endometrial sin atipia		Hiperplasia endometrial con atipia		Total
		Simple sin atipia	Compleja sin atipia	Simple con atipia	Compleja con atipia	
Biopsias endometrio	n	115	20	7	26	168
	%	68,5	11,9	4,2	15,5	100
Edad promedio de diagnostico		45,5 años	42,7 años	44,3 años	46,7 años	44,8 años

Tabla V
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL SEGÚN RANGOS DE EDAD, CON O SIN ATIPIAS, SIMPLES O COMPLEJAS

Rango edad al diagnóstico (años)	Hiperplasia endometrial sin atipia				Hiperplasia endometrial con atipia				Total	
	Simple sin atipia		Compleja sin atipia		Simple con atipia		Compleja con atipia		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
≤30	4	2,4	2	1,2	0	0	0	0	6	3,6
31-40	20	11,9	4	2,4	1	0,6	4	2,4	29	17,3
41-50	68	40,5	13	7,8	5	2,9	17	10,1	103	61,3
51-60	20	11,9	1	0,6	1	0,6	5	2,9	27	16,1
≥60	3	1,8	0	0	0	0	0	0	3	1,8
TOTAL	115	68,5	20	11,9	7	4,2	26	15,5	168	100

del adenocarcinoma de endometrio estuvo entre los 55 y 59 años (36) y en nuestras pacientes el pico de presentación de la hiperplasia de endometrio fue a los 44,8 años es decir unos 10 años antes, lo cual está de acuerdo con lo descrito en la literatura mundial (8,9,15,18,19,33,34). Llama la atención que no hubo diferencia en cuanto a promedio de edad en los diferentes cuatro subtipos de hiperplasia endometrial (Tabla IV).

Como patólogos consideramos que la clasificación que usamos (Tabla I), en la que fundamentalmente se tiene en cuenta dos criterios morfológicos grandes, uno arquitectural que divide las lesiones en simples o complejas, y otro citomorfológico, que las categoriza como atípicas o no atípicas, es que es altamente reproducible y ha permitido estudiar y conocer el curso natural de este espectro de lesiones, el cual fue propuesto por primera vez por Kurman y cols (7), quién en 1985 presentó 170 pacientes de las cuales el 54% eran simples sin atipias, 17% complejas sin atipias, 7,6% simples con atipia y finalmente el 20,4% compleja con atipia, lo cual se traduce en un total de 28% de pacientes con atipia; porcentaje mucho más alto que el por nosotros encontrado (19,7%) en una serie con similar número de casos, pero significativamente menor que el encontrado por Horn y cols (8), la cual fue de 64,1% en una serie de 39 pacientes. El porcentaje más bajo al respecto es el de Huang y cols (10) con solo 2 casos, equivalentes al 3,4% de un total de 58 pacientes.

Como era de esperarse el mayor número de pacientes vistos estuvo en el grupo de la hiperplasia simple sin atipia (115 casos equivalentes al 68%) y el menor número de pacientes fueron el subgrupo de la hiperplasia simple con atipia (7 pacientes equivalentes al 4,2%); categoría que para algunos

expertos no existe (10). Los casos de hiperplasia compleja con o sin atipia aunque en menor porcentaje no difirieron sustancialmente del reportado en el trabajo clásico de Kurman y cols (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 4th ed, Kurman, RJ (Ed), New York: Springer-Verlag, 1994. p. 441.
2. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, Correia N, Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7.
3. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. 1992; Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology.
4. Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York: Springer-Verlag, 2002:467-500.
5. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7ed. Elsevier 2004; 22:1088-108.
6. Tavassoeli FA, Devilee P. IARC WHO Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. 3ed. 2003; 4: 228-30.
7. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. A long-term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
8. Horn LC, Schnurbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einkenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:348-53.
9. Horn LC, Meinel A, Handzel Romy, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: An update. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:297-311.

10. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 2000;13:309-27.
11. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial Hyperplasia: A Review. *Obstet Gynecol Survey* 2004;59(5):368-75.
12. Martínez PL, Atero MD, Bosch JM, *et al.* ¿Hiperplasia endometrial atípica o adenocarcinoma de endometrio? Un reto. *Prog Obstet Ginecol* 2008;51(10):605-9.
13. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Muller-Holzner E, Pickartz H, Wells M. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1102-8.
14. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000;76:287-90.
15. Hecht J, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjunctive endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005;18:324-30.
16. Sansal I, Sellers W. The Biology and Clinical Relevance of the PTEN tumor Suppressor Pathway. *J Clin Oncol* 2004;22:2954-63.
17. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytendlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005;103:2304-12.
18. Baanders-van Halewyn EA, Blankenstein MA, Thijsen JH, de Ridder CM, de Waard F. A comparative study of risk factors for hyperplasia and cancer of the endometrium. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:105-12.
19. Fernández J, Bernet E, Cano R. Lesiones precursoras del carcinoma endometrial. *Clin Invest Ginecol Obstet* 1999; 26:80-7.
20. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275:370-5.
21. Wang S, Pudney J, Song J, Mor G, Schwartz PE, Zheng W. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia—precursor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003;88:108-17.
22. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, Correia N, Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7.
23. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004;82:256-7.
24. Petridou E, Belechri M, Dessypris N, Koukoulomatis P, Diakomanolis E, Spanos E, *et al.* Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. *Ann Nutr Metab* 2002;46:147-51.
25. Carreras R, Mancebo G. Obesidad y Cáncer de Endometrio. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):176-7.
26. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, Surace M, Benzi G, Salerio B, Polverino G, La Vecchia C. Risk factors for endometrial hyperplasia: Results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 257-60.
27. Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C, Shaw H, Bentley RC, Barrett JC, Berchuck A, Futreal PA. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res* 1998;58:2500-3.
28. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP, Eng C. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924-30.
29. Niemann TH, Trgovac TL, McGaughy VR, Vaccarello L. bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;63:318-22.
30. Yoshinaga K, Sasano H, Furukawa T, Yamakawa H, Yuki M, Sato S, Yajima A, Horii A. The PTEN, BAX, and IGF1R genes are mutated in endometrial atypical hyperplasia. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:985-90.
31. Leslie NR, Downes CP. PTEN: the down side of PI 3- kinase signalling. *Cell Signal* 2002;14:285-95.
32. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001;16:2103-8.
33. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000;13:295-308.
34. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke J, *et al.* Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Cancer*. 2006;106:812-9.
35. Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathologic findings in 226 women with postmenopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:41-3.
36. Uribe CJ, Meza EE. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 200-2004. *MedUNAB* 2007;10(3):147-72.

Trabajos Originales

INSULINO RESISTENCIA EN MUJERES INFÉRTILES

José Urdaneta Machado, MSc ¹, Jimys Vera Cabana ¹, José García Ildefonso, PhD ², Nasser Babel Zambrano, PhD ², Alfi Contreras Benítez. ³

¹ Posgrado de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Maracaibo, Universidad del Zulia. ² Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Zulia. ³ Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

Antecedentes: La insulino resistencia (IR) es una compleja alteración fisiopatológica, presente en los órganos terminales, de alta prevalencia en mujeres en edad fértil y etapa prepuberal, con reconocida asociación a riesgo cardiovascular e infertilidad. *Objetivo:* Determinar la frecuencia de IR en mujeres infértiles y los factores de riesgos asociados en mujeres que acuden a la consulta de ginecología de la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza". *Método:* Investigación de tipo aplicada y descriptiva, con diseño no experimental, aplicándose la técnica de la observación directa no participante y estructurada, teniendo como instrumento la ficha de trabajo. *Resultados:* La prevalencia de IR fue de 80%, con índice de HOMA de $5,4 \pm 2,7$. Se identificaron en las mujeres infértiles los siguientes factores de riesgo asociados: hiperandrogenismo/obesidad (OR: 1,51; $p < 0,001$), dislipidemia (OR: 6,53; $p < 0,001$), hipertensión arterial (OR: 8,41; $p < 0,02$), acantosis nigricans (OR: 9,0; $p < 0,002$), acné (OR: 2,65; $p < 0,01$). *Conclusión:* Encontramos una alta frecuencia de IR entre las mujeres con infertilidad, la cual puede ser corregida con cambios en los estilos de vida y con intervenciones de baja complejidad para el tratamiento de la infertilidad.

PALABRAS CLAVE: *Infertilidad, insulino resistencia*

SUMMARY

Background: Insulin resistance (IR) is a complex physiopathological alteration, present in the terminal organs, of high prevalence in women in fertile age and prepuberal stage, with recognized cardiovascular risk association and infertility. *Objective:* To determine the frequency of IR in infertile women and factors of risks associated in the patients which going to consultation of gynecology of the Maternity "Dr. Armando Castillo Plaza". *Method:* An applied and descriptive investigation was realised, with nonexperimental design, being applied the technique of the nonparticipant and structured direct observation, having as instrument the work card. *Results:* The prevalence of IR was 80%, with HOMA index of 5.4 ± 2.7 . In infertile women were identified the following risk factors: increased serum androgens/obesity (OR: 1.51; $p < 0.001$), dyslipidemia (OR: 6.53; $p < 0.001$), arterial hypertension (OR: 8.41; $p < 0.02$), acanthosis nigricans (OR: 9.0; $p < 0.002$), and acne (OR: 2.65; $p < 0.01$). *Conclusion:* We found a high frequency of IR between the infertile women, which can be corrected with changes in the life styles and low complexity interventions for the treatment of the infertility.

KEY WORDS: *Infertility, insulin resistance*

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación del caso de "La mujer barbuda con diabetes" por Achard y Thiers en 1921, hasta el establecimiento en 1980 de la asociación de la insulino resistencia (IR) con el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), han sido innumerables los estudios realizados en torno al papel de la IR en la génesis de diversas patologías como el síndrome metabólico (SM), la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (1).

En la actualidad la IR es una entidad clínica bien definida y de alta prevalencia en mujeres en edad fértil y etapa prepuberal; con reconocida asociación a riesgo cardiovascular e infertilidad. Dentro del ámbito de la ginecología, esta asociada al SOP, infertilidad, y a largo plazo, con algunas de las más importantes patologías del mundo desarrollado, como lo son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (2).

Actualmente se considera la IR como un fenómeno caracterizado por una respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo y muscular), a las acciones biológicas de la insulina, que como consecuencia de ello hay un aumento de su producción por las células β del páncreas, para mantener los niveles normales de glucosa (3). Pinheiro y cols (4), definen la IR como una disminución en la capacidad de la insulina endógena o exógena de estimular la utilización celular de glucosa, en función de defectos en los mecanismos post-receptores comprometidos en su utilización o por la deficiencia en el receptor insulínico. El diagnóstico de IR se debe realizar en aquellas pacientes que presenten al menos 2 de los siguientes parámetros: a) concentración basal de insulina mayor o igual a 16,9 mIU/ml, b) insulina a los 120 minutos post-ingesta de 75 g de glucosa ≥ 30 mIU/ml, c) índice de glucosa/insulina $< 4,2$ y d) HOMA (Homeostasis Model Assessment) $\geq 3,2$ (5).

La IR no constituye por sí misma una enfermedad, sino que es una anomalía fisiopatológica, presente en los órganos terminales, tales como hígado, músculo, tejido adiposo y endotelio. A nivel ovárico, actúa sobre receptores de la teca actuando como co-gonadotropina aumentando la producción androgénica (6). La IR parece relacionarse directamente con la disfunción ovárica que produce la anovulación y el hiperandrogenismo. El mecanismo directo en el trastorno de las señales de insulina involucra su receptor, el cual no es un componente estático de la maquinaria celular. Las diversas acciones de la insulina resultan de la generación de las señales post-receptoras y la acción de la insulina promueve los eventos ováricos a pesar de la

pérdida de la homeostasis de glucosa. Se conoce que los esteroides sexuales aumentan la secreción de insulina, sin embargo, los estrógenos aumentan la sensibilidad periférica a la insulina, mientras que la progesterona causa una disminución de la misma. Esta disminución en la sensibilidad a la insulina se ha relacionado con una disminución de los receptores de insulina en la fase lútea (7).

La IR asimismo viene a ser el vínculo conector de diferentes condiciones que agrupadas conforman el llamado síndrome metabólico (8,9), del cual forma parte el SOP, patología muy frecuente en las consultas ginecológicas. El SOP es un desorden heterogéneo caracterizado por la presencia de anovulación crónica e hiperandrogenismo, que representa uno de los problemas de salud reproductiva más comunes del sexo femenino, afectando entre el 4-7% de todas las mujeres en edad reproductiva, constituyendo la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria y la principal endocrinopatía en el sexo femenino (10).

El SOP no solamente representa un factor de riesgo para la aparición de enfermedad metabólica, sino que es una causa importante de infertilidad y de pérdida temprana del embarazo. En este sentido, la infertilidad se concibe como la falla para concebir luego de un año de relaciones sin protección, estimándose que afecta al 10% de la población en edad reproductiva (11). Según la OMS, existen en el mundo aproximadamente ochenta millones de parejas con problemas de fertilidad o de concepción, es decir, unas quince de cada cien parejas no logran la fertilidad (12).

La prevalencia mundial de infertilidad, calculada en 12 meses, es estimada en 9%, teniendo rangos entre 3,5 a 16,7% en países desarrollados y entre 6,9 a 9,3% en naciones menos desarrolladas. De acuerdo con estas estimaciones, y con la población mundial actual, cerca de 72,4 millones de mujeres son actualmente estériles (13). Las mujeres con SOP constituyen una porción significativa de la población infértil, cerca del 22,5% de las pacientes con infertilidad ovulatoria lo presentan (14).

Los datos de la OMS apuntan a que la infertilidad y los problemas de concepción deben ser asumidos como problemas de salud pública, cuya incidencia será mayor en la población en el inmediato futuro, porque pueden afectar las tasas de natalidad en países que de por sí se caracterizan por un bajo número de nacimientos, además sus tratamientos suponen costos adicionales para los sistemas de salud (12). En una nación en desarrollo, como Venezuela, con cambios tan notorios en el estilo de vida de sus pobladores, los marcadores y factores de riesgo de IR serán cada vez más evidentes, y el

alto índice de sospecha diagnóstica por el médico será imprescindible para cortar la cadena fisiopatológica. El incremento acelerado en su prevalencia, hace verla como una enfermedad emergente que tiene consecuencias importantes en el ámbito cardiovascular, endocrinológico y reproductivo.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de IR en mujeres infértiles e identificar los factores de riesgo asociados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio con diseño de tipo no experimental, contemporáneo transeccional y de campo. Las unidades de análisis objeto de observación o estudio estuvieron representadas por pacientes infértiles atendidas en la consulta de Ginecología de la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza". La población de estudio estuvo representada por 100 pacientes con diagnóstico de infertilidad, las cuales fueron atendidas durante el año 2008. Para determinar el tamaño de la muestra a estudiar, se aplicó la fórmula para poblaciones finitas, con un nivel de confianza del 95%, dos sigmas y un error del 5%, resultando el tamaño global de la muestra en 80 mujeres infértiles, que fueron seleccionadas de manera intencionada de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: ausencia de embarazos después de un año de actividad sexual con pareja única; no emplear ningún método anticonceptivo en el período; ausencia de enfermedades concomitantes, y deseo voluntario de participar en la investigación.

Dada la naturaleza del estudio y en función de los objetivos propuestos, se tomó como técnica para la recolección de los datos, la observación directa no participante y estructurada, mediante el registro de cada uno de los indicadores analizados en una ficha de trabajo o guía de observación. A cada paciente, se les informó sobre los propósitos de la investigación y previo consentimiento informado fueron finalmente incluidas en la misma. Seguidamente, se citaron para efectuarles los análisis sanguíneos respectivos, para lo cual a cada paciente, previo ayuno de 8 horas, se les tomó muestra de 10 ml de sangre venosa periférica, las que se repartieron en dos tubos secos para la determinación de los niveles séricos de hormonas (insulina y testosterona) y para pruebas bioquímicas (glicemia, triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de alta y baja densidad). Posterior a dos horas de una ingesta de 75 gramos de glucosa, se procedió a repetir la toma de sangre venosa para la determinación de insulina poscarga de glucosa.

Se midió la insulina por radioinmunoensayo de

fase sólida. La determinación de la IR se realizó mediante el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) que es la relación de los valores de insulina basal (uUI/ml) x glicemia basal (mmol/l)/22,5. Se consideró como diagnóstico un valor $>3,2$. La testosterona total fue medida mediante el método inmunoenzimático (BioMerioux®), y la glicemia mediante el método de glucosa oxidasa-peroxidasa (Wiener®).

Para los lípidos, se tomaron en cuenta los valores recomendados por el panel de expertos para el estudio del colesterol (15) y para la glicemia los valores recomendados por la Asociación Americana de Diabetes: triglicéridos ≥ 150 mg/dl, colesterol total ≥ 200 mg/dl, LDL-colesterol ≥ 100 mg/dl, HDL-colesterol < 50 mg/dl, y glicemia en ayunas ≥ 110 mg/dl.

A todas se les tomó el peso y la talla para calcular su Índice de Masa Corporal (IMC) y poder incorporarlas al grupo con sobrepeso (entre 25,1 a 29,9 kg/m²) y obesidad (≥ 30 kg/m²), de acuerdo con la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (16). Además, se les midió la circunferencia de la cintura (CC) en la línea axilar media entre el borde inferior de la última costilla y el reborde superior de la espina ilíaca, procediéndose a la lectura teniendo en cuenta una respiración normal. Esta medida fue efectuada en tres oportunidades y luego se promedió; utilizándose los niveles de corte propuestos por Lean y cols (17), para identificar riesgo elevado (80-88 cm) y muy elevado (>88 cm).

Se procedió a realizar la toma de la tensión arterial, en posición sentada, tomando en cuenta el cuarto ruido de Korotkoff, considerándose como cifras elevadas una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y una presión diastólica ≥ 85 mmHg. De igual forma, se realizó un examen dermatológico dirigido a la inspección de signos de IR o de androgenización, como piel grasa, acné, hirsutismo y la presencia acantosis nigricans.

Los resultados obtenidos fueron procesados por medio del paquete estadístico SPSS, versión 11.0.1, practicándose un análisis estadístico de tipo descriptivo. Se expresaron los datos obtenidos mediante medidas de tendencia central: promedios, medias y desviación estándar (DE); utilizándose la prueba de T de student para la significación estadística. Se determinó el Odds Ratio (OR) de cada uno de los factores de riesgo estudiados. Se consideró como significativo un $p < 0,05$. Los resultados obtenidos fueron expresados mediante el uso de tablas de distribución de frecuencias.

RESULTADOS

La edad de las pacientes infértiles mostró una media de $30,2 \pm 4,6$ años (rango: 25-35 años). Los años promedio de convivencia de las parejas fue de $5,5 \pm 2,9$ años (rango: 2-8 años). El promedio de parejas de estas pacientes fue de 2 (rango: 1-3 parejas). El tipo de esterilidad que predominó en las pacientes infértiles fue la primaria (n: 48) en el 60% de la población estudiada y secundaria (n: 32) en el 40% de los casos.

Los antecedentes ginecológicos más frecuentes en las pacientes infértiles fueron: SOP (90%), leucorrea (75%), enfermedad inflamatoria pélvica (45%), citologías patológicas (30%), infección por virus del papiloma humano (27,5%) y hemorragia disfuncional (12,5%).

La evaluación de IR se realizó con la medición de las concentraciones de glicemia e insulina basal: la insulina basal promedio fue de $37,2 \pm 15,8$ mU/l (rango: 21,4-52,2 mU/l) significativamente superior a los valores de referencia (VR: 16,9 mU/l) ($p < 0,001$). La insulina postprandial promedio fue de $82,9 \pm 32,4$ mU/l (rango: 50,5-115,4 mU/l) significativamente superior a los valores de referencia (VR: 30 mU/l) ($p < 0,001$). El cálculo del Índice HOMA evidenció un valor promedio de $5,4 \pm 2,7$ (rango: 2,6-8,2), significativamente superior a los valores de referencia (VR: 3,2) ($p < 0,001$).

El 80% (n: 64) de las pacientes eran IR, demostradas por los valores de insulina basal, postprandial y el cálculo del índice HOMA. Seguidamente, se estudiaron algunos factores de riesgos asociados a la presencia de IR en estas pacientes con diagnóstico de infertilidad. Los factores de riesgo endocrino-metabólicos considerados en la población estudiada fueron la glicemia basal y las concentraciones séricas de andrógenos, específicamente, testosterona.

Las cifras de glicemia en ayunas de las pacientes infértiles, presentaron un valor promedio de 104,4 mg/dl (rango: 60,6-148,2 mg/dl), sin diferencia significativa con los valores de referencia (VR 70-110 mg/dl). Las concentraciones séricas totales de testosterona presentó un valor promedio de 54,2 ng/dl (rango: 30,3-78,1 ng/dl), significativamente superior a los de referencia (VR 8,9 ng/dl) (Tabla I). En cuanto a los factores de riesgo antropométricos evaluados, Índice de Masa Corporal (IMC) y la circunferencia abdominal (CA), mostraron diferencias significativas con los valores normatizados. El IMC promedio fue de 30 (rango: 18-42), significativamente superior a los valores de referencia; mientras que la CA promedio fue de 85 cm (rango: 72-98 cm), significativamente superior a los valores de re-

ferencia (VR ≤ 80 cm) (Tabla I). Al evaluar algunos factores de riesgos cardiovasculares, se evidenciaron valores promedios para la tensión arterial de 80,6 y 117,9 mmHg, para presión arterial diastólica y sistólica respectivamente, ambas dentro del límite normal (Tabla I). En cuanto a los lípidos séricos, éstos mostraron medias de 205,7 mg/dl para triglicéridos y de 220,1 mg/dl para colesterol, concentraciones superiores a los valores de referencia (VR triglicéridos: 150 mg/dl y colesterol total: 200 mg/dl); en tanto que el valor promedio de LDL-colesterol fue de 100,7 mg/dl, el cual se encuentra dentro del límite normal y el HDL-colesterol con un valor medio de 44,1 mg/dl, valor por debajo de lo considerado como normal (VR: 50 mg/dl) (Tabla I).

La evaluación dermatológica en las pacientes infértiles reveló la presencia de algunos factores de riesgos asociados a la resistencia a la insulina. Se observó piel grasa en el 60% de los casos, acantosis nigricans en el 47,5%, hirsutismo en el 40% el acné en el 25%.

La presencia de factores de riesgo en las pacientes infértiles evidenció que en el 100% de los casos las pacientes presentaron hiperandrogenismo, caracterizado por elevación la concentración sobre los valores de referencia de testosterona sérica, también se observó obesidad (IMC > 30) en el 41,3% de la población y sobrepeso (IMC 25-30) en el 42,5% de los casos. La circunferencia abdominal considerada un factor de riesgo elevado (80-88 cm) se presentó en el 20% y con riesgo muy elevado

Tabla I
CARACTERIZACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO BIOQUÍMICO Y ANTROPOMÉTRICO EN PACIENTES INFÉRTILES

Análisis descriptivo	Media \pm DE	Valor $p <$
Insulina basal	$37,2 \pm 15,8$	0,001
Insulina posprandial	$82,9 \pm 32,4$	0,001
HOMA	$5,4 \pm 2,7$	0,001
Glicemia basal	$104,4 \pm 43,8$	0,258 *
Testosterona total	$54,3 \pm 23,9$	0,001
Índice de masa corporal	$30,1 \pm 11,5$	0,001
Circunferencia abdominal	$85,3 \pm 12,5$	0,001
Presión arterial diastólica	$80,6 \pm 15,1$	0,706 *
Presión arterial sistólica	$117,9 \pm 19,4$	0,343 *
Triglicéridos	$205,7 \pm 81,8$	0,001
Colesterol total	$220,1 \pm 57,3$	0,002
LDL-colesterol	$100,7 \pm 48,1$	0,893 *
HDL-colesterol	$44,1 \pm 14,3$	0,001

* no significativo.

(>88 cm) en el 47,5%. El 30% presentó hipertensión arterial y el 71,3% tiene diagnóstico de dislipidemia, evaluando tanto las concentraciones de colesterol como de triglicéridos.

La estimación de riesgo de las pacientes infértiles mostró que 34 (68%) había hiperandrogenismo e IR, no calculándose el OR, debido a que la totalidad de las pacientes del estudio tenían concentraciones de testosterona elevadas, lo que implica que una de las variables estadísticamente fue constante.

El factor de riesgo HTA se presentó en 23 (95,8%) pacientes con HOMA >3,2; el OR señaló que tienen 8,4 veces más riesgo de IR las pacientes hipertensas. La dislipidemia e IR se observó en 51 (89,4%) de las pacientes, con OR que indica que estas pacientes tienen 6,5 veces más riesgo de IR que el resto de las pacientes infértiles. La presencia de obesidad en las pacientes infértiles e IR como factores asociados de riesgo, mostró que 33 pacientes obesas tuvieron IR con un HOMA >3,2; el OR evidenció que las pacientes insulinoresistentes tienen un riesgo de 1,5 veces más de ser obesas, en comparación con la población con IMC normal.

La estimación de riesgo en pacientes infértiles con IR mostró asociación con HOMA >3,2, hiperandrogenismo, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, acantosis nigricans y acné (Tabla II).

DISCUSIÓN

El reconocimiento de la IR en mujeres con problemas de fertilidad ofrece al ginecólogo no sólo la

oportunidad de reducir el impacto emocional de la infertilidad e instaurar medidas de fácil alcance para su tratamiento, sino también de reducir la aparición de sus más temidas consecuencias futuras, como lo son el desarrollo de la diabetes mellitus, el infarto al miocardio y la enfermedad cerebro vascular; enfermedades que están aumentando la mortalidad en las mujeres.

El mecanismo fisiopatológico de la resistencia a la insulina aún permanece sin aclararse, aunque se sospecha que dos factores son relevantes, uno genético y otro intrauterino, a los que se suma posteriormente el impacto ambiental. Se ha descrito que el aumento en la fosforilación de los residuos de serina tanto en el citocromo P450c17a como en el receptor de insulina podría explicar, mediante un mismo mecanismo, el hiperandrogenismo y la IR observada en el SOP (18). Asimismo se conoce que las citosinas proinflamatorias promueven la degradación del sustrato del receptor de insulina (IRS), si bien las prostaglandinas son necesarias para la ovulación, la inflamación aguda y crónica causa resistencia a la insulina, la cual ocurre también por el tipo de dieta, estrés y obesidad (2,3).

Lo que si se ha determinado es que en mujeres con infertilidad anovulatoria la insulina produce hiperplasia de las células de la teca ovárica, activación de la enzima citocromo P450c17a, aumenta la liberación de hormona luteinizante por la adenohipófisis, la cual a nivel ovárica también activa a la enzima citocromo P450c17a, y reduce la síntesis hepática de proteínas transportadoras (ligantes de IGF-1 y de testosterona libres). Todo lo anterior

Tabla II
ESTIMACIÓN DE RIESGO EN LAS PACIENTES INFÉRTILES CON INSULINO RESISTENCIA

Factor de riesgo	Insulino resistencia			Valor p<	ODDS Ratio
	HOMA >3,2	HOMA ≤3,2	%		
Hiperandrogenismo	34	16	68	0,001	--
Obesidad	33	0	100	0,001	1,51
CA >88 cm	35	12	67,5	0,763*	2,47
Hipertensión arterial	23	1	95,8	0,02	8,41
Dislipidemia	51	6	89,4	0,001	6,53
Acantosis nigricans	36	2	94,7	0,002	9,0
Hirsutismo	25	7	78,1	0,911*	0,94
Acné	12	8	60,0	0,01	2,65
Piel grasa	41	7	85,4	0,07*	2,66

* no significativo.

produce un exceso de andrógenos, tanto a nivel ovárico como sistémicos, favoreciendo la atresia folicular en la cual participaría además el estímulo anticipado del exceso de LH que impediría el desarrollo folicular de aquellos con un diámetro menor de 4 mm y produciendo manifestaciones sistémicas de hiperandrogenismo (19).

La búsqueda de la causal de la infertilidad requiere de una atención multidisciplinaria y de la realización de diversos procedimientos; la prevalencia de los factores causales varía según el país, el año y la población estudiada, en los países desarrollados predominan los factores ovulatorios y endocrinos, mientras que en los subdesarrollados predomina el factor tubo-peritoneal debido a las consecuencias de las infecciones (13).

Los resultados obtenidos demuestran que la población femenina infértil en la actualidad es detectada en edades promedio jóvenes, donde se puede establecer como causa de la misma la resistencia a la insulina por ser una entidad clínica bien definida y de alta prevalencia, en mujeres en edad fértil y etapa pre-puberal, con reconocida asociación a riesgo cardiovascular (2). Este hecho también puede verse reflejado en la presencia de una gran frecuencia de casos de esterilidad primaria.

Si bien en esta muestra se encontró una gran frecuencia de leucorreas y enfermedad pélvica inflamatoria, factores relacionados con la infertilidad debido principalmente a gonorreas o infecciones por chlamydias (20), resultó importante encontrar una alta prevalencia de SOP (90%), que concuerda con lo expuesto por Futterweit (21), para quien este es el desorden endocrino más frecuente en mujeres en edad fértil y la principal causa de infertilidad anovulatoria (25-45%).

Tanto Homburg (22) como Patel y Nestler (23), coinciden con lo anteriormente planteado, sin embargo, para ellos el 75% de las pacientes con el SOP padecen de infertilidad, principalmente caracterizada por anovulación o la pérdida temprana del embarazo. Esto concuerda con los resultados obtenidos donde se observó una alta prevalencia de este síndrome.

Estos resultados afirman que la población estudiada presenta una alta frecuencia de IR; tal como lo plantean Romero y del Bono (5) quienes afirman que para hacer el diagnóstico se necesita al menos 2 de los siguientes parámetros: concentración basal de insulina mayor o igual a 16,9 mIU/ml, insulina a los 120 minutos post-ingesta, de 75 g, de glucosa mayor o igual a 30 mIU/ml, índice glucosa/insulina <4,2, y HOMA >3,2; parámetros evaluados en cada paciente para confirmar el diagnóstico de IR.

Existen diferentes condiciones que se acompa-

ñan de IR. El SOP es un factor de riesgo de infertilidad y está asociado con la IR; se ha reportado que alrededor del 60% de las mujeres portadoras de un SOP presentan IR con hiperinsulinismo compensatorio (24), en tanto que otros estudios la reportan en cerca del 80% de estas pacientes, siendo la mayoría obesas (22). Al respecto Vrbíková y cols (1), manifiestan que la IR afecta a un 10 a 25% de la población, porcentaje que se va incrementando en relación directa con el aumento de la obesidad.

Por su parte, Vantighem y cols (25), reportan que el 28,5% de las pacientes presentan lipodistrofias y cerca del 20% de las mujeres con SOP con peso normal presentan infertilidad, mientras que más del 50% con SOP e IMC >35 son infértiles; al comparar ambos grupos de pacientes no se encuentran diferencias significativas en la frecuencia de infertilidad cuando las pacientes presentan un peso normal.

La evaluación integral de todos los factores de riesgo involucrados en la génesis de la IR y su asociación con infertilidad, está dada a una compleja alteración que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Los resultados afirman la presencia de estos factores en porcentajes importantes en la muestra que predisponen a las pacientes a presentar severos defectos metabólicos como DM2, hipertensión arterial, dislipidemias, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y SOP, condiciones que están íntimamente relacionadas con infertilidad en estas pacientes como lo señala Chaila y Sánchez (3).

En cuanto a los andrógenos circulantes, específicamente la testosterona, se encontró que estaba significativamente elevada en esta muestra; al igual que lo reportado en otras publicaciones donde se han encontrado un aumento de la testosterona y androstenediona específicamente, en el 50% al 90% de las pacientes con infertilidad anovulatoria y SOP (26). El hiperandrogenismo detectado en estas pacientes, factor de riesgo asociado con IR, se pudiese explicar al aumento del tejido adiposo central, puesto que se conoce que la obesidad podría ser el origen de una mayor producción de testosterona total (18).

La disminución de la insulina reduce el freno hepático de las síntesis de la proteína transportadora de hormonas sexuales por las células hepáticas (2); estos mecanismos pudiesen explicar la presencia de hiperandrogenismo en las pacientes infértiles con IR. La obesidad central y el aumento del IMC son los principales determinantes tanto del hiperandrogenismo como de la resistencia a la insulina (22).

La presencia de valores promedio en el IMC de estas pacientes que se corresponden con el diagnóstico

de obesidad y con valores de circunferencia abdominal mayores de 80 cm, se constituyen en factores de riesgo para el desarrollo de IR. La IR está considerada como el elemento desencadenante de una serie de alteraciones metabólicas que incrementan la morbimortalidad en las personas. Se ha descrito que en las obesas, la IR es mucho más prevalente que en las con sobrepeso. Fisiopatológicamente, la obesidad de localización central disminuye la sensibilidad a la insulina en un 20 a 30%, creando IR en el tejido periférico (27).

La obesidad, específicamente la de tipo androide, esta también asociada con una disminución de la sensibilidad hepática y periférica (28). Se ha señalado que en mujeres, con sobrepeso u obesidad, que presentan una circunferencia abdominal por encima del percentil 50, es más frecuente la IR, lo que evidencia que el hecho de tener más grasa visceral está asociado a un mayor riesgo de presentar IR. En este sentido, la pérdida de peso ha sido considerada como unas de las principales opciones para mejorar la sensibilidad a la insulina; es así que el descenso del 5 al 10% del peso corporal es suficiente para reestablecer la función ovárica (23).

Entre los factores cardiovasculares, según el tercer reporte de expertos del Programa Nacional de educación en colesterol de los Estados Unidos (15) ha establecido los siguientes factores de riesgo: triglicéridos >150 mg/dl, colesterol-HDL <50 mg/dl, presión arterial sistólica >130 mmHg y diastólica >85 mmHg. La hipertensión esencial se ha relacionado hasta en un 50% de los casos con IR (29), sin embargo, en la muestra el promedio de los valores de la tensión arterial se encontraron dentro de límites normales, lográndose solamente establecer en ellas el diagnóstico de dislipidemia.

Los resultados encontrados mostraron una alta prevalencia tanto de dislipidemia como de hiperinsulinemia, por lo que sería conveniente una evaluación metabólica de las mujeres en edad fértil que las presenten. Al respecto, se ha sugerido realizar una evaluación para IR en todas aquellas personas con valores de triglicéridos séricos >130 mg/dl, una relación triglicéridos/HDL >3 o insulinemia >15mU/ml (30).

La asociación de IR y signos clínicos de hiperandrogenismo es frecuente en mujeres infértiles anovulatorias (31). Esto hizo necesaria la evaluación de estos signos en las pacientes del estudio, apoyando esta teoría las manifestaciones propias del hiperandrogenismo, asociado directamente a infertilidad, como son el hirsutismo, acné, seborrea y alopecia androgénica, los que junto con la acantosis nigricans representan signos altamente sugestivos de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina (21,32,33). En la muestra se observó la presencia

de porcentajes importantes de estos factores de riesgo dermatológicos tanto para infertilidad como para IR. Lin y cols (34), demostraron que tanto la presencia de acantosis nigricans como el aumento del IMC y la elevación de la testosterona, resultaron estar relacionados significativamente con la presencia de IR en mujeres con anovulación debido a SOP.

La IR parece relacionarse directamente con la disfunción ovárica que produce la anovulación y el hiperandrogenismo, considerando que el mecanismo directo en el trastorno de las señales de insulina involucra al receptor de insulina, así mismo el aumento de la secreción de insulina debido al aumento de los esteroides sexuales, todos estos mecanismos asociados en conjunto con la coexistencia de factores de riesgo en mujeres en edad fértil, plantean una relación entre la IR y la infertilidad (19).

El diagnóstico precoz de la condición de IR, ofrece alternativas de tratamiento, para lograr la reproducción en la mujer con infertilidad. Asimismo, debe ser detectada y tratada antes de iniciar cualquier tratamiento tanto de baja complejidad como el uso de metformina, o de alta complejidad como las tecnologías de reproducción asistida, con las cuales se han reportado altas tasas de abortos espontáneos en mujeres infértiles que han recibido este tipo de tratamiento y que tenían de base el diagnóstico de SOP, obesidad o sobrepeso, donde la IR ha demostrado ser el factor común detrás de estas alteraciones (28).

La gran mayoría de autores sostienen que tanto la IR como el SM, pueden ser prevenidos y controlados, con medidas de salud pública orientadas fundamentalmente a cambios en los estilos de vida que deben ser apuntalados desde la niñez. Dentro de estos cambios lo preponderante es tratar por todos los medios de mantener un peso adecuado en base a una alimentación normocalórica y con una elección de alimentos que favorezcan la buena salud, como también promover la cultura física.

La evaluación de la resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas, ayudan a explicar la morbilidad mostrada en estas pacientes y definen metas de tratamiento como son reducir el peso corporal, la ingesta de azúcares refinados y fomentar la actividad física, a fin de reducir la secreción de insulina (35). Además, la utilización de medicamentos sensibilizadores a insulina, como metformina, pueden ayudar al paciente a conservar su reserva de insulina pancreática, el tratamiento por tanto debe tener objetivos a largo plazo pero vigilando estrechamente los factores de riesgo tradicionales.

Una de las limitaciones de este estudio fue no haber utilizado un método más preciso para determinar

la resistencia a la insulina como el clamp euglicémico, el cual constituye el patrón de oro para efectuar este diagnóstico (36), sin embargo, el uso del índice HOMA resultó ser un método económico, no invasivo y conveniente para la evaluación de la IR en este grupo poblacional. Otros aspectos que no se consideraron, fueron las concentraciones séricas de algunas hormonas como los estrógenos y la prolactina. Se ha reconocido que la elevación de la prolactina ha sido relacionada con infertilidad (26), mientras que la pérdida de los estrógenos está asociada con el incremento de la obesidad abdominal, que puede incrementar en la mujer el riesgo de desarrollar IR (37).

De igual forma en el estudio de la infertilidad, deben incluirse otros factores como los estilos de vida, hábitos (tabaco, alcohol, café, drogas, entre otros), la frecuencia del apareamiento, la duración del mismo y el estudio espermático de la pareja, los cuales no fueron tomados en cuenta en la presente investigación debido a que se escapaban del propósito de la misma, pero que influyen sobre la fertilidad (26).

Debe recordarse que la IR tiene diversos efectos adversos sobre la salud de mujeres que afectan desde la mujer embarazada y su feto, hasta la menopáusica (38); por tanto, todo clínico debe estar alerta ante su existencia y reconocerla oportunamente para evitar sus consecuencias futuras. Actualmente son pocas las mujeres con infertilidad anovulatoria pura que a pesar del tratamiento seleccionado permanecen sin hijos, puesto que la mayoría de las alternativas presentes son eficaces y accesibles para la mayor parte de las mujeres (22), por tanto, si bien en esta muestra la infertilidad anovulatoria estaba presente en la mayoría de las pacientes, igualmente deben investigarse otras causas de infertilidad.

CONCLUSIÓN

Existe una alta frecuencia de IR entre las mujeres con diagnóstico de infertilidad, identificándose como factores asociados el hiperandrogenismo, obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, circunferencia abdominal alta, acantosis nigricans y acné.

BIBLIOGRAFÍA

- Vrbíková J, Bendlová B, Hill M, Vanková M, Vondra K, Stárka L. Insulin sensitivity and β -cell function in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25(3):1217-22.
- Rogazy M. Resistencia insulínica. *Revista Fronteras en Obstetricia y Ginecología* 2001;1(2). [Periódico en línea]. Disponible: www.med.ufro.cl/obgin/Fronteras/vol1num2/gin_insuliniores.htm
- Chaila M, Sánchez M. Resistencia a la insulina: actualización, métodos mínimos de diagnóstico. *Rev Argen Endocrinol Metab* 2005;42(3):90-114.
- Pinheiro A, Canaan F, Goncalves R. Insulemia, ingesta alimentaria y metabolismo energético. *Rev Chil Nutrición* 2008; 35(1):18-24.
- Romero J, del Bono J. Recuperación de la función reproductiva, en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), luego del tratamiento con fármacos Insulino-Sensibilizadores. *Rev Argen Endocrinol Metab* 2004;41(4):195-205.
- Pérez J, Méndez María, Fuhrer J, *et al.* Síndrome de ovario poliquístico: presentación clínica, bioquímica y ultrasonográfica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(6):471-6.
- Gómez R, Velásquez E. Influencia de los esteroides sexuales sobre el índice de resistencia a la insulina HOMAIR y presión arterial durante el ciclo menstrual. *Rev Obstet Ginecol Venezuela* 2005; 65(1):15-8.
- Vignesh J, Mohan V. Polycystic ovary syndrome: a component of metabolic syndrome? *J Postgrad Med* 2007;53(2):128-34.
- Kalra A, Nair S, Rai L. Association of obesity and insulin resistance with dyslipidemia in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Med Sci.* 2006 Nov;60(11):447-53.
- Costello M. Polycystic ovary syndrome. A management update. *Australian Fam Physician* 2005;34(3):127-33.
- Mitchell A. Infertility treatment. More risks and challenges. *N Engl J Med* 2002;346(10):769-70.
- Parada L. Infertilidad y pareja: construcciones narrativas como horizonte para la intervención. *Diversitas* 2006;2(1):149-58.
- Mondragón A. Prevalencia de causas de infertilidad en una clínica de infertilidad nivel II de Cali, Colombia – 2002 a 2004. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2008;59(1):26-30.
- Moran L, Norman R. The obese patient with infertility: A practical approach to diagnosis and treatment. *Nutr Clin Care* 2002;5(6):290-7.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285(3):2486-97.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. 2007. WHO Technical Report Series, 894.
- Lean M, Han T, Morrison N. Waist circumference indicates the need for weight management. *Br Med J* 2005;311(2):158-61.
- Del Río M, Ramírez J, Cortés M, Martí G, Godoy A, Vigil P. Análisis de resistencia insulínica, tolerancia a la glucosa y testosterona en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico agrupadas por índice de masa corporal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(5):299-306.
- Rivera R, Santiago C, Mitelman G, Bahamondes F, Larrain A. Hiperinsulinismo: fisiopatología y manifestaciones clínicas en obstetricia y ginecología. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(1):58-64.
- Robins JC, Carson SA. Female Fertility: What Every Urologist Must Understand. *Urol Clin N Am* 2008;35:173-81.

21. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: A common reproductive and metabolic disorder necessitating early recognition and treatment. *Prim Care Clin Office Pract* 2007;34(4):761-89.
 22. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. En: *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003;1:109. [Periódico en línea]. Disponible: <http://www.rbej.com/content/1/1/109>. Disponible: 12 de Septiembre de 2008.
 23. Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:137-55.
 24. Ovies G, Domínguez E, Verdeja OL, Zamora H. Frecuencia y características clínicas, hormonales y ultrasonográficas sugestivas de síndrome de ovarios poliquísticos en un grupo de mujeres con síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol* 2008;19(1). [Periódico en línea]. Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000100004&lng=en. Disponible: 21 de Septiembre de 2008.
 25. Vantyghem MC, Vincent-Desplanques D, Defrance-Faivre F, Capeau J, Fermon C, Valat AS, *et al*. Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2223-9.
 26. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin N Am* 2008;92:1163-92.
 27. Pajuelo JR, Fernández F. Resistencia a la insulina en mujeres adultas con sobrepeso y obesidad de acuerdo a su grasa visceral. Universidad Nacional Mayor de San Marcos: Tesis de Maestría; 2006.
 28. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1430-3.
 29. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005;26(2):19-39.
 30. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007;91:1063-77.
 31. Rosa G, Saens P, Quinchavi H. Metformina en el tratamiento de la anovulación asociada a insulino-resistencia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69(4):286-9.
 32. Pericón M. Acantosis nigricans. *Archivos Argentinos de Pediatría* 2003;101(4):318-9.
 33. Devoto E, Aravena L. Actualización de la terapia del hirsutismo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(6):425-31.
 34. Lin TC, Yen JM, Gong KB, Kuo TC, Ku DC, Liang SF, Wu MJ. Abnormal glucose tolerance and insulin resistance in polycystic ovary syndrome amongst the Taiwanese population- not correlated with insulin receptor substrate-1 Gly972Arg/Ala513Pro polymorphism. *BMC Med Genet* 2006;7(36):1-8.
 35. Salinas S. Resistencia a la insulina, acantosis nigricans y cardiopatía coronaria. Descripción de un caso clínico. *Rev Endocrinol Nutric* 2003;11(1):34-5.
 36. Blümel B, Flores M, González J, Arraztoa J. ¿Es el HOMA un instrumento adecuado para el diagnóstico de insulinoresistencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(5):346-51.
 37. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiology in Review* 2006;14(6):286-91.
 38. Legro RS. Insulin resistance in women's health: why it matters and how to identify it. *Current Op Obstet Gynecol* 2009;21:301-5.
-

Trabajos Originales

RESULTADOS CLÍNICOS Y PERINATALES DE LOS EMBARAZOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA VIII REGIÓN DE CHILE

Patricio Bertoglia F.^{1,2}, Alba Rivas P.^{2a}, Patricia Navarrete R.^{2a}, Luis Castro M.³, Jesenia Acurio J.^{2b}, Carlos Escudero O.², PhD.

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Herminda Martín; ² Laboratorio de Fisiología Vascular, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad del Bío-Bío, Chillán, Chile; ³ Centro de Salud de San José de Chuchunco, Santiago, Chile.

^a Bachiller en Ciencias Naturales y Exactas. ^b Técnico en Laboratorio Clínico y Banco de Sangre.

RESUMEN

Objetivo: Conocer los resultados clínicos, bioquímicos y perinatales asociados al síndrome de hipertensión del embarazo (SHE) en el Hospital Herminda Martín de Chillán. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de registros clínicos (n=416) con diagnóstico de SHE en el periodo 2006 a 2008. Los registros disponibles fueron divididos en tres grupos de acuerdo al nivel de presión arterial: Grupo I (n=124) <140/90 mmHg; Grupo II (n=98) $\geq 140-159/\geq 90-109$ mmHg y Grupo III (n=41) $\geq 160/110$ mmHg. Adicionalmente, un subgrupo (n=85) fue dividido considerando el percentil de distribución del nivel de ácido úrico materno en: SHE con niveles bajos (<p25), medios (p25-p75) o altos (>p75). Se analizaron y compararon los grupos estudiados y se correlacionó las variables estudiadas con los resultados perinatales. **Resultados:** La prevalencia de SHE fue de 3,8%. Las mujeres del grupo II y III muestran peores resultados clínicos y neonatales que las mujeres del grupo I. El índice de masa corporal (IMC), la presión arterial materna y el nivel de ácido úrico están relacionados negativamente con la antropometría neonatal. Además, la antropometría neonatal fue menor en las mujeres con niveles más altos de ácido úrico, situación que no obedece a la severidad de la hipertensión o el IMC materno. **Conclusión:** La presencia de SHE esta asociada a mayor morbilidad materna y neonatal. Este estudio permitió detectar deficiencias (e.i., falta de cumplimiento en criterio diagnóstico) y hacer recomendaciones sobre probables marcadores de riesgo perinatal (e.i., nivel de ácido úrico).

PALABRAS CLAVES: *Hipertensión del embarazo, resultados clínicos y perinatales*

SUMMARY

Aims: To know the clinical and biochemical spectra and perinatal outcomes associated with syndrome of hypertension in pregnancy (HP) in the Herminda Martín Hospital from Chillán. **Methods:** It is a retrospective study using clinical records with HP diagnosis (N=416) during 2006 to 2008. The available records were divided in three different groups according with arterial blood pressure: Group I (n=124) <140/90 mmHg; Group II (n=98) $\geq 140-159/\geq 90-109$ mmHg and Group III (n=41) $\geq 160/110$ mmHg. Additionally, a subset (n=85) was divided considering the percentile of the uric acid level in the mother as: HP with low (<p25th), middle (p25-75th) and high (>p75th) uric acid levels. The studied groups were analyzed and compared each other and quantitative variables were correlated with perinatal outcomes. **Results:** The prevalence of HP was 3.8%. Women in the groups II and III showed worse clinical and neonatal outcomes compared with

women in the group I. Body mass index (BMI), maternal blood pressure and uric acid levels were negatively correlated with neonatal anthropometry. Moreover, neonatal anthropometry was lower in women with high uric acid levels, a situation that was independent of maternal hypertension or BMI. *Conclusion:* Hypertension in pregnancy was associated with high maternal and neonatal morbidity. This study allowed identifies some weaknesses (e.i., lack of compliance in diagnosis criteria) as well as suggest the potential role of perinatal risk markers (e.i., uric acid levels).

KEY WORDS: *Hypertension in pregnancy, clinical and perinatal outcomes*

INTRODUCCIÓN

El síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) es una patología característica del embarazo humano que provoca un daño multisistémico y que incluye varias entidades patológicas (1). Así, el SHE se clasifica en: hipertensión inducida por el embarazo (hipertensión sin proteinuria, preeclampsia y eclampsia) e hipertensión crónica (hipertensión esencial e hipertensión secundaria) (2). Además, la preeclampsia puede ser subdividida en preeclampsia moderada (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, proteinuria ≥ 300 mg/24 h) o preeclampsia severa (presión arterial $\geq 160/110$ mmHg, proteinuria ≥ 5 g/24 h) (3-5). Estos criterios son generalmente utilizados en América, sin embargo existen otras recomendaciones que difieren sustancialmente (6).

La prevalencia de preeclampsia varía entre el 6 y 30% de los embarazos a nivel mundial (7-10). En Chile, fluctúa entre 7 y 10%, siendo una importante causa de mortalidad materna, fetal y neonatal (11,12). De hecho, el SHE con sus variantes clínicas, ocupan del tercer al sexto lugar entre las principales causas de muerte materna en Chile (13). Además, a nivel mundial (8) y nacional (12,14), la preeclampsia aumenta el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso al nacer, prematuridad y morbimortalidad perinatal comparadas con el embarazo normal.

En la región del Bío-Bío (VIII Región, Chile) existen pocos reportes (14-16) enfocados en el estudio de las características clínicas y complicaciones del SHE en la salud materna y fetal. Durante el 2005 de acuerdo a las estadísticas del Ministerio de Salud, del total de egresos hospitalarios atribuidos a enfermedades del embarazo, parto y puerperio en el servicio de salud de Ñuble, el 50% fueron atendidos en el Hospital Herminda Martín de Chillán (17), sin embargo, al momento no existen reportes sobre el análisis de los embarazos complicados con SHE de este centro de referencia de la VIII Región. Por ello, el objetivo de este estudio es conocer las características clínicas y bioquímicas, y las complicaciones del recién nacido asociadas a SHE en el Hospital Herminda Martín de Chillán.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, de revisión de fichas clínicas de las mujeres diagnosticadas con SHE en el servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán, entre enero de 2006 y diciembre de 2008. El universo de estudio comprendió las fichas clínicas de pacientes que ingresaron a ARO y que posteriormente fueron localizadas en el Departamento de Estadística del Hospital.

Se investigaron datos clínicos y bioquímicos de las mujeres, así como datos antropométricos de las madres y los recién nacidos. Se evaluó la presencia de preeclampsia moderada o severa después de la semana 20 de gestación de acuerdo a los criterios antes enunciados (3-5). Sin embargo, dado que en el 86% de las mujeres con sospecha de preeclampsia, de acuerdo al rango de presión arterial, no disponían de un registro de proteinuria, se utilizó únicamente el criterio de presión arterial para clasificar los registros en tres grupos de estudio: Grupo I (n=124) $< 140/90$ mm Hg; Grupo II (n=98) $\geq 140-159/\geq 90-109$ mmHg y Grupo III (n=41) $\geq 160/110$ mmHg.

Adicionalmente, se recogieron datos de creatinemia, recuento de plaquetas, niveles de enzimas hepáticas (GOT y GPT), presencia de anemia hemolítica microangiopática (aumento LDH) (12,18). Además, se hizo énfasis en el registro de los niveles plasmáticos maternos de ácido úrico (n=85), y se clasificaron en SHE con niveles bajos (Bajo, $<$ percentil 25, de 2,6 a 3,7 mg/dL, n=26), niveles medios (Medio, entre el percentil 25 a 75, de 3,8 a 5,4 mg/dL) o niveles altos de ácido úrico (Alto, superior al percentil 75, $\geq 5,8$ mg/dL).

Se definió como retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) al peso del recién nacido por debajo del percentil 10 de acuerdo a la edad gestacional (19). A su vez, se reporta como otras complicaciones del recién nacido, la presencia de sufrimiento fetal agudo (n=13), hiperbilirrubinemia (n=8), síndrome de distrés respiratorio (n=5), bradicardia fetal (n=5), macrocefalia (n=2) y fractura clavicular (n=2).

Las variables cualitativas se expresan en porcentaje respecto al grupo analizado, mientras que las variables cuantitativas se expresan en promedio \pm error estándar (EE). Las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba de Chi² y las cuantitativas fueron comparadas utilizando un análisis de varianza paramétrico (ANOVA). Además se compararon los diferentes grupos en pares utilizando un análisis múltiple de Dunn. Adicionalmente, utilizando el grupo completo de registros se determinó la correlación (Pearson, con un intervalo de confianza de 95%) del IMC, la presión arterial, conteo plaquetario y niveles de ácido úrico con los indicadores clínicos y bioquímicos analizados en este estudio. Se fijó un valor $p < 0,05$ para determinar diferencias estadísticas.

RESULTADOS

En el período estudiado hubo 416 pacientes con SHE y 11.039 partos, determinando una prevalencia de 3,8%. De las fichas clínicas solo fue posible ubicar a 263 pacientes (63%), de las cuales el 53% mostró sospecha de preeclampsia de acuerdo al nivel de presión arterial ($\geq 140/90$ mmHg). Únicamente fue posible identificar algún registro de proteinuria en el 40% de estas mujeres, de las cuales

cumplían criterios diagnósticos de preeclampsia (≥ 300 mg/24 h) sólo el 14% (rango identificado en estos registros entre 300 y 1.000 mg/24h). Las características clínicas de las mujeres estudiadas se presentan en la Tabla I.

La tasa de mortalidad fetal en este grupo estudiado fue de 3,4%, de RCIU de 6,1%, de parto prematuro (< 37 semanas de gestación) de 6,5%, y de otras complicaciones del recién nacido (ver Métodos) de 13%. Los datos del parto y del recién nacido se presentan en la Tabla II.

Se encontró en los registros analizados datos de GOT y GPT ($n=87$), bilirrubinemia ($n=91$), hematocrito ($n=162$), LDH ($n=26$), plaquetas ($n=146$), creatinina ($n=96$) y ácido úrico ($n=85$). En la Tabla III se muestran los niveles de los marcadores bioquímicos. De acuerdo a los datos recolectados no existieron casos de síndrome de HELLP.

Se presenta además la correlación entre índice de masa corporal (Tabla IV), presión arterial (Tabla V) y plaquetas y ácido úrico (Tabla VI), con las distintas variables analizadas en el total de registros estudiados.

En la Tabla VII se presenta las características clínicas maternas y del recién nacido en los embarazos con diagnóstico de SHE que presentaron niveles de ácido úrico Bajo, Medio o Alto.

Tabla I

CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES CON SÍNDROME HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO EN EL HOSPITAL HERMINDA MARTIN DE CHILLAN

Característica	Grupo I (n=124)	Grupo II (n=98)	Grupo III (n=41)	TOTAL (n=263)	p
Edad (años \pm E.E)	26,9 \pm 0,6	28,5 \pm 0,7	29,4 \pm 1,2	28 \pm 0,4	NS
Peso inicial (kg \pm E.E)	68,7 \pm 1,3	73,4 \pm 1,7	71,8 \pm 2,9	71 \pm 1,0	NS
Peso final (kg \pm E.E)	82,6 \pm 1,5	87,4 \pm 1,7*	88,9 \pm 2,7	85 \pm 1,1	0,04
Talla (cm \pm E.E)	153 \pm 2	153 \pm 2	153 \pm 4	153 \pm 1,4	NS
IMC (kg/m ² \pm E.E)	33,9 \pm 0,7	35,8 \pm 0,6*	35,9 \pm 1,2	34,9 \pm 0,5	0,02
Sobrepeso (%)	17	22	24	23	NS
Obesidad (%)	37	59*	61*	52	0,001
Antecedente hipertensión (%)	20	26	41*‡	26	0,05
Ant. hipertensión familiar (%)	22	26	24	20	NS
Preeclampsia antecedentes (%)	4	8	5	6	NS
Nuliparas (%)	40	36	44	40	NS
Gestas (# \pm E.E)	1,7 \pm 0,1	2,1 \pm 0,2	2,1 \pm 0,3	1,1 \pm 0,1	NS
Última gesta (meses \pm E.E)	79,1 \pm 6,8	91,0 \pm 7,1	106,4 \pm 14,0	87,7 \pm 4,6	NS

Valores expresados en promedio \pm error estándar (E.E) o porcentaje (%) respecto a su propio grupo. Índice de masa corporal (IMC). Grupo I, presión arterial $< 140/90$ mm Hg, Grupo II, presión arterial entre 140/90 y 159/109 mm Hg y Grupo III presión arterial $> 160/110$ mm Hg. * $p < 0,05$ vs Grupo I. ‡ $p < 0,05$ vs Grupo II. NS: no significativo,

Tabla II
CARACTERISTICAS DE LOS RECIEN NACIDOS DE LAS MUJERES CON SINDROME HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO EN EL HOSPITAL HERMINDA MARTIN DE CHILLAN

Característica	Grupo I (n=124)	Grupo II (n=98)	Grupo III (n=41)	TOTAL (n=263)	p
EG parto (sem ± E.E)	38,5 ± 0,3	38,7 ± 0,2	36,9 ± 0,4*	38,3 ± 0,1	0,0001
Parto prematuro (<35 semanas, %)	2,4	3,1	17,1*‡	4,9	0,05
Días hospitalización (días ± E.E)	2,5 ± 0,1	3,4 ± 0,3	3,7 ± 0,4*	3,1 ± 0,2	0,003
Peso RN (g ± E.E)	3434 ± 54,2	3500 ± 62,0	2977 ± 109*‡	3389 ± 39,9	<0,0001
Percentil peso (g ± E.E)	60,3 ± 2,7	66,2 ± 2,7	54,7 ± 4,4‡	61,6 ± 1,8	0,04
Talla (cm ± E.E)	49,1 ± 0,2	49,4 ± 0,3	47,8 ± 0,4*‡	49,0 ± 0,2	0,04
Percentil talla (cm ± E.E)	53,8 ± 2,8	59,8 ± 2,9	51,9 ± 4,4	55,8 ± 1,9	NS
RCIU (%)	7,2	2,0	12,2‡	6,1	0,05
Apgar 1 min (± E.E)	8,5 ± 0,1	8,1 ± 0,1	8,1 ± 0,3*	8,3 ± 0,1	0,01
Apgar 5 min (± E.E)	9,2 ± 0,1	9,0 ± 0,1	9,1 ± 0,1	9,2 ± 0,05	NS
Muerte fetal (%)	5	3	0*	3,4	0,05
Otras complicaciones RN (%)	13	11	17	13	NS

Valores expresados en promedio ± error estándar (E.E) o porcentaje (%) respecto a su propio grupo. Edad gestacional de parto (EG parto). Recién nacido, RN. Retardo de crecimiento intrauterino, RCIU. Otras complicaciones del recién nacido incluyen la presencia de sufrimiento fetal agudo (n=13), hiperbilirrubinemia (n=8), síndrome de distrés respiratorio (n=5), bradicardia fetal (n=5), macrocefalia (n=2) y fractura clavicular (n=2). Grupo I, presión arterial <140/90 mm Hg, Grupo II, presión arterial entre 140/90 y 159/109 mm Hg y Grupo III presión arterial >160/110 mm Hg. *p<0,05 vs Grupo I. ‡p<0,05 vs Grupo II. No estadísticamente significativo, NS

Tabla III
MARCADORES DE SEVERIDAD DEL SINDROME HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO EN EL HOSPITAL HERMINDA MARTIN DE CHILLAN

Característica	Grupo I (n=124)	Grupo II (n=98)	Grupo III (n=41)	TOTAL (n=263)	p
PAS (mm Hg ± E.E)	124,0 ± 0,7	145,0 ± 0,5*	170,5 ± 1,9*	139 ± 1,1	<0,0001
PAD (mm Hg ± E.E)	78,6 ± 1,2	94,0 ± 1,2*	110,8 ± 1,6*	89,2 ± 1,1	<0,0001
GOT (UI ± E.E)	29,3 ± 3,4	31,7 ± 4,8	28,9 ± 2,3	30,4 ± 2,5	NS
GPT (UI ± E.E)	30,3 ± 2,2	30,2 ± 2,8	29,8 ± 2,0	30,2 ± 1,5	NS
Bilirrubina (UI ± E.E)	0,31 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,38 ± 0,06	0,32 ± 0,02	NS
Hematocrito (% ± E.E)	35,7 ± 0,4	34,8 ± 0,6	34,9 ± 0,9	35,0 ± 0,4	NS
LDH (UI ± E.E)	205 ± 16	264 ± 48	221 ± 19	256 ± 29	NS
Plaquetas (#10 ³ ± E.E)	237 ± 8,9	210 ± 8,3	194 ± 8,9*	218 ± 5,3	0,01
Creatinina (mg ± E.E)	0,7 ± 0,03	0,7 ± 0,04	0,8 ± 0,05	0,7 ± 0,02	NS
Acido úrico (mg ± E.E)	4,3 ± 0,3	5,2 ± 0,5	5,1 ± 0,3	4,9 ± 0,3	NS

Valores expresados en promedio ± error estándar (E.E). Presión arterial sistólica, PAS. Presión arterial diastólica, PAD. Transaminasa oxalacética, GOT. Transaminasa pirúvica, GTP. Lactato deshidrogenasa, LDH. Unidades internacionales (UI). Grupo I, presión arterial <140/90 mm Hg, Grupo II, presión arterial entre 140/90 y 159/109 mm Hg y Grupo III presión arterial >160/110 mm Hg. *p<0,05 vs Grupo I. No estadísticamente significativo, NS.

Tabla IV
RELACION DEL INDICE DE MASA CORPORAL CON VARIABLES CLINICAS MATERNAS Y NEONATALES EN LAS MUJERES CON SINDROME HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO EN EL HOSPITAL HERMINDA MARTIN DE CHILLAN

Variable	r	95% IC	p	n
PAS	0,14	0,01 a 0,26	0,03	228
PAD	0,12	-0,004 a 0,25	0,06	228
Peso RN	0,20	0,07 a 0,33	0,002	216
Percentil peso RN	0,24	0,12 a 0,37	0,002	216
Talla RN	0,16	0,02 a 0,29	0,01	213
Percentil talla RN	0,18	0,04 a 0,31	0,007	213
EG parto	0,11	-0,02 a 0,23	0,11	225
Plaquetas	0,13	-0,04 a 0,29	0,13	129
Acido Úrico	-0,23	-0,44 a - 0,018	0,03	78

Correlación de Pearson, r. Intervalo de confianza del 95%, 95% IC. Presión arterial sistólica, PAS. Presión arterial diastólica, PAD. Recién nacido, RN. Edad gestacional, EG.

Tabla V
RELACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA CON VARIABLES CLINICAS MATERNAS Y NEONATALES EN LAS MUJERES CON SINDROME HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO EN EL HOSPITAL HERMINDA MARTIN DE CHILLAN

Variable	r	95% IC	p	n
Presión arterial sistólica				
PAD	0,71	0,64 a 0,76	<0,0001	263
Peso RN	-0,17	-0,29 a -0,05	0,007	247
Percentil peso RN	0,02	-0,01 a 0,15	0,67	247
Talla RN	0,12	-0,24 a 0,003	0,06	245
Percentil talla RN	0,05	-0,08 a 0,17	0,47	245
EG parto	-0,16	-0,28 a -0,03	0,009	257
Plaquetas	-0,22	-0,37 a -0,06	0,006	145
Acido Úrico	0,06	-0,14 a 0,27	0,54	85
Presión arterial diastólica				
Peso RN	-0,16	-0,28 a -0,03	0,01	247
Percentil peso RN	-0,03	-0,02 a 0,08	0,57	247
Talla RN	-0,10	-0,22 a 0,02	0,09	245
Percentil talla RN	0,02	-0,11 a 0,14	0,77	245
EG parto	-0,12	-0,24 a -0,00	0,04	257
Plaquetas	-0,04	-0,20 a 0,11	0,57	145
Acido Úrico	0,11	-0,10 a 0,32	0,29	85

Correlación de Pearson, r. Intervalo de confianza del 95%, 95% IC. Presión arterial sistólica, PAS. Presión arterial diastólica, PAD. Recién nacido, RN. Edad gestacional, EG.

Tabla VI
RELACION DEL NUMERO DE PLAQUETAS Y LOS NIVELES DE ACIDO URICO CON VARIABLES CLINICAS MATERNAS Y NEONATALES EN LAS MUJERES CON SINDROME HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO EN EL HOSPITAL HERMINDA MARTIN DE CHILLAN

Variable	r	95% IC	p	n
Número de Plaquetas				
Peso RN	0,21	0,04 a 0,36	0,01	137
Percentil peso RN	0,08	-0,08 a 0,24	0,34	137
Talla RN	0,17	0,00 a 0,33	0,05	135
Percentil talla RN	0,12	-0,04 a 0,28	0,15	135
EG parto	-0,009	-0,17 a 0,15	0,91	143
Acido Úrico	-0,07	-0,29 a 0,15	0,52	75
Niveles de Acido Úrico				
Peso RN	-0,26	-0,45 a -0,05	0,01	82
Percentil peso RN	-0,30	-0,49 a -0,09	0,005	82
Talla RN	-0,28	-0,47 a -0,07	0,009	82
Percentil talla RN	-0,30	-0,49 a -0,01	0,005	82
EG parto	-0,17	-0,37 a 0,04	0,11	85

Correlación de Pearson, r. Intervalo de confianza del 95%, 95% IC. Presión arterial sistólica, PAS. Presión arterial diastólica, PAD. Recién nacido, RN. Edad gestacional, EG.

Tabla VII
ACIDO URICO Y VARIABLES CLINICAS MATERNAS Y NEONATALES EN LAS MUJERES CON SINDROME HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO EN EL HOSPITAL HERMINDA MARTIN DE CHILLAN

Característica	Bajo (n=26)	Medio (n=38)	Alto (n=19)	p
IMC materno	36,8 ± 1,7	36,2 ± 1,1	33,1 ± 1,1	NS
PAS	143,8 ± 2,6	148,3 ± 3,1	152,7 ± 4,3	NS
PAD	92,7 ± 2,3	97,7 ± 2,7	98,8 ± 2,8	NS
EG parto	273,6 ± 1,6	265,7 ± 2,2	257,8 ± 3,8*	0,002
Peso RN (g)	3545 ± 123	3279 ± 111	2761 ± 143*‡	0,0007
Percentil peso RN	64,5 ± 5,9	63,2 ± 4,2	45,2 ± 6,6*	0,04
Talla RN (g)	49,8 ± 0,3	48,7 ± 0,4	46,6 ± 0,7*‡	0,001
Percentil Talla RN	60,0 ± 5,1	57,9 ± 4,4	42,3 ± 6,3	0,05

Valores expresados en promedio ± error estándar (E.E). Presión arterial sistólica, PAS. Presión arterial diastólica, PAD. Recién Nacido, RN. Bajo, ácido úrico < percentil 25. Medio, ácido úrico entre el percentil 25 y 75. Alto, ácido úrico superior al percentil 75 de acuerdo a la distribución de los valores en la población estudiada. *p<0,05 vs Bajo. ‡p<0,05 vs Medio. No estadísticamente significativo, NS

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados muestran una prevalencia de SHE en el hospital Herminda Martín de Chillán de 3,8% entre el 2006-2008. Se encontraron diferencias importantes en los criterios diagnósticos utilizados en este centro de salud respecto a las normas a nivel nacional. Al estratificar las mujeres con SHE, se encontró que las mujeres con presión arterial en el rango de pre-eclampsia moderada y severa muestran características clínicas y neonatales similares a otras publicaciones nacionales (12,20,21). El IMC, la presión arterial materna y el nivel de ácido úrico, están relacionados negativamente con la antropometría neonatal. Además, la antropometría neonatal fue menor en las mujeres con niveles más altos de ácido úrico, situación que no obedecería a la severidad de la hipertensión o el IMC materno.

En este estudio se encontró una tasa de SHE (3,8%) apreciablemente menor que en el contexto nacional. Sin embargo, claramente esta cifra puede cambiar dado que del total de historias revisadas, un número considerable de mujeres no cumplían los criterios clínicos de presión arterial para ser catalogadas como hipertensas (Grupo I, n=124). Además, específicamente el diagnóstico de preeclampsia fue posible determinar en un pequeño grupo de mujeres que cumplían criterios de hipertensión y proteinuria. Por ello, la utilización de los criterios diagnósticos en el Hospital de Chillán, se alejan de las recomendaciones a nivel nacional, y se asemejan a los entregados por la Sociedad Australiana de Estudio de la Hipertensión del Embarazo (6). Por consiguiente, estas situaciones enmascaran la prevalencia de SHE y particularmente de preeclampsia en dicho hospital. Actualmente, la Dirección del Departamento de Ginecología y Obstetricia, esta mejorando y estandarizando los criterios diagnósticos en diversas patologías y en particular del SHE.

Las características clínicas como edad, nuliparidad, y antecedentes de hipertensión en las mujeres con SHE moderada (Grupo II) y severa (Grupo III), fueron similares a otros estudios nacionales (12,20,21). Además, en nuestro análisis ~60% de las mujeres con SHE tuvieron obesidad, situación que ha sido mostrada en otros estudios internacionales (22,23). Si bien este aumento de peso (reflejado en el IMC) pudiera obedecer a retención de líquidos y edema presente en las embarazadas con hipertensión, resulta importante considerar que la obesidad en el embarazo se relaciona con otras condiciones patológicas como aborto espontáneo, aborto recurrente, diabetes gestacional, defectos del tubo neural (24) e insulino-resistencia fetal (25).

Esto último es alarmante, dado que de acuerdo a la hipótesis de programación fetal los insultos recibidos en la etapa gestacional predisponen al neonato a sufrir de enfermedades crónicas en su vida adulta. Por ello, el control de peso durante la gestación es una estrategia a ser considerada y mejorada en el Hospital de Chillán.

Es interesante resaltar los casos de mujeres con SHE severa (Grupo III), en cuyo grupo están concentradas las mujeres con obesidad, que tuvieron hijos de bajo peso. Si bien en nuestro estudio existió una correlación positiva entre IMC materno y peso del recién nacido (ajustado o no para la edad gestacional), es probable que la suma de las patologías presentes en las madres (obesidad e hipertensión) lleve a una reducción del aporte sanguíneo hacia el feto disponiéndolo a bajo peso. En este sentido, se conoce que a un IMC superior a 30, la relación entre IMC materno y peso del recién nacido es inversa (24). Adicionalmente, encontramos que el IMC materno se relacionó con el nivel de ácido úrico, como fuera mostrado por otro grupo (26). Por ello, es posible especular que la combinación de estos marcadores (hipertensión, obesidad y ácido úrico) podría servir como cribado para el bienestar fetal.

La edad gestacional, peso y talla del recién nacido encontrados en este estudio fueron similares a los encontrados en otros a nivel nacional (12,21). Es conocido que las mujeres con SHE tienen mayor riesgo de parto prematuro (1,8), situación que se confirma en el presente estudio al analizar la edad gestacional de parto y el porcentaje de partos prematuros (<35 semanas) en mujeres con SHE severa (Grupo III). Además, existe una correlación inversa entre la presión arterial sistólica y diastólica y la edad gestacional de parto. En este sentido, se conoce que la falta de un tratamiento dirigido a la(s) causa(s) de la preeclampsia, induce a una terminación pronta del embarazo como única estrategia que revierte la condición clínica (1,27). Sin embargo, esta acción no esta exenta de riesgo, ya que el parto prematuro conlleva a mayor morbi-mortalidad neonatal y fetal que agrava el cuadro clínico de preeclampsia (1,8). Precisamente, la tasa de mortalidad fetal en este grupo de estudio fue de 3,4%, lo que significó una relación de mortalidad fetal (número de muertes fetales/número de nacidos vivos) de 0,83 x 1000 nacidos vivos, una tasa inferior a las estadísticas nacionales que evidentemente excluye otras causas de mortalidad fetal y que probablemente constituya un subregistro dado que no se pudo revisar el universo de pacientes con SHE en el periodo entre el 2006 a 2008. Sin embargo, de los datos

disponibles es notorio el hecho que precisamente las muertes fetales se encontraron en los grupos de pacientes con rangos de presión arterial bajos (Grupo I) o moderados (Grupo II), mientras que no se tuvieron casos de mortalidad fetal en los casos de hipertensión severa (Grupo III). Estos resultados se contraponen a estudios nacionales (12) o internacionales (1), y podrían estar asociados a la decisión urgente de terminar el embarazo en casos de SHE severa por el equipo clínico (mayor número de partos <35 semanas en este grupo), o que la mortalidad en este grupo de embarazos supere la etapa neonatal (28 días), entre otras.

Adicionalmente, el peso y la talla del recién nacido fue menor en las mujeres con hipertensión severa, situación que no obedecería a las diferencias en la edad gestacional de parto. Estos hallazgos justifican el mayor porcentaje de diagnóstico de RCIU en las mujeres con hipertensión severa en nuestro estudio, corroborando también estadísticas internacionales (1,8,28,29) y nacionales (12,14). Además, la presión arterial sistólica o diastólica se correlacionó inversamente con el peso del recién nacido, sugiriendo que la reducción en el aporte sanguíneo placentario, producto de la vasoconstricción materna generalizada y en forma particular en las arterias uterinas, podría estar involucrado en la reducción del crecimiento fetal (30).

Es importante resaltar, que en la muestra estudiada no se encontraron registros de casos compatibles con síndrome de HELLP, cuya aparición ha sido anecdótica en el hospital (15). Adicionalmente, la falta de diferencias significativas en los parámetros bioquímicos analizados de las mujeres con SHE respecto a la función hepática, renal, o hemólisis, puede obedecer al número de casos analizados (aproximadamente 90), o al hecho que en nuestro estudio utilizamos únicamente el nivel de presión arterial para clasificar las pacientes, entre otras.

El conteo plaquetario fue significativamente menor en las pacientes con hipertensión severa. Este hallazgo ha sido asociado a un aumento en el recambio plaquetario subsiguiente a activación en la circulación materna (31,32). Adicionalmente, el número de plaquetas en la muestra analizada se correlacionó positivamente con el peso y la talla del recién nacido, corroborando resultados previamente mostrados por otro grupo (33). Por otro lado, la trombocitopenia materna en mujeres con preeclampsia se asocia también a trombocitopenia neonatal (33). Por lo dicho, es posible sugerir que el número de plaquetas en las mujeres con hipertensión arterial durante el embarazo, podría ser más

que un marcador de riesgo materno. De hecho, se conoce que la adecuada función plaquetaria podría estar participando en la regulación del flujo placentario (34) y por intermedio de ello probablemente en el crecimiento fetal.

El nivel de ácido úrico se correlacionó negativamente con el peso y la talla de los recién nacidos en forma independiente de la edad gestacional de parto. Además, las mujeres hipertensas con un nivel de ácido úrico alto (>p75), tuvieron hijos de menor peso y talla, y partos de menor edad gestacional que las mujeres con niveles de ácido úrico bajos (<p25) o medios (p25-75). Estos hallazgos se integran con otros estudios internacionales (7,35,36), en donde el nivel de ácido úrico se utilizó para caracterizar a mujeres con pre-eclampsia que presentan alto riesgo de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Particularmente, los niveles de ácido úrico elevados en mujeres con pre-eclampsia están asociados a parto pretérmino y RCIU (7). Precisamente, estas evidencias han llevado a proponer un rol patogénico del ácido úrico en las complicaciones fetales (37), particularmente relacionado con crecimiento fetal y el transporte de nutrientes (aminoácidos) a través de la placenta (38), inhibición del proceso de placentación (39) y como marcador de disfunción endotelial en la placenta (39,40). Pese a estas evidencias, los mecanismos fisiopatológicos de la asociación entre ácido úrico y mayor riesgo perinatal en embarazos con hipertensión u otros embarazos patológicos (41,42) todavía están bajo estudio.

Finalmente reconocemos la limitación de este estudio retrospectivo, en donde la información disponible no abarcó el universo de pacientes con SHE en el periodo estudiado. Por lo que es necesaria la realización de estudios prospectivos que permitan estimar el apego a los criterios diagnósticos, las características del manejo clínico y la incidencia real de complicaciones maternas y neonatales en mujeres con SHE en este hospital.

CONCLUSIÓN

Se determinó que para el diagnóstico de SHE en el Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán (2006-2008) se desestimó la utilización de la proteinuria. La presencia de SHE esta asociada a mayor morbilidad materna y neonatal como ha sido mostrado en otros estudios nacionales. Este estudio permitió detectar debilidades del Servicio y hacer recomendaciones sobre probables marcadores de riesgo perinatal (IMC materno, plaquetas, ácido úrico).

Agradecimientos. Al Dr. Rodrigo Avendaño, Director del Hospital Herminda Martín y por su intermedio al personal administrativo y de estadística por facilitar la revisión de las fichas clínicas. Este trabajo fue financiado por la Dirección de Investigaciones, Universidad del Bío-Bío, proyecto 0965091/RS y el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico proyecto FONDECYT 1100684.

BIBLIOGRAFÍA

- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365(9461):785-99.
- ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1):159-67.
- Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005;46(6):1243-9.
- Duley L, Meher S, Abalos E. Management of preeclampsia. *BMJ* 2006;332(7539):463-8.
- Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(6):514.e1-9.
- Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Toohar JM, Hennessey A. The role of proteinuria in defining preeclampsia - clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37(4):466-70
- Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005;46(6):1263-9.
- Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqel H, *et al.* Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions?. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):921-31.
- Teran E, Escudero C, Vivero S, Molina G, Calle A. NO in early pregnancy and development of preeclampsia. *Hypertension* 2006;47(4):e17.
- Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33(3):130-7.
- Pedrasa D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. Editores. Guías Clínicas. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universidad de Chile. 2005: 329-36.
- Parra M, San Martín A, Valdés E, Quiroz L, Schepeler M, Pérez S, *et al.* Espectro clínico de la preeclampsia: estudio comparativo de los distintos grados de severidad. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(3):169-75.
- Donoso E. ¿De qué mueren las madres chilenas en el siglo XXI? Cambios del perfil epidemiológico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74(4):2007-8.
- Molina M, Casanueva V, Pérez R, Ferrada C, Cisternas J, Cid L, *et al.* [Impact of hypertensive disease of pregnancy on intrauterine growth retardation]. *Rev Med Chil* 1998;126(4):375-82.
- Ribbeck G, Muñoz C, Gutiérrez S. Mola incompleta, eclampsia y síndrome de HELLP: un caso clínico. *Rev Chil Ultrasonog* 2006;9(2):62-6.
- Muñoz M, Oliva P. Los estresores psicosociales se asocian a síndrome hipertensivo del embarazo y/o síntomas de parto prematuro en el embarazo adolescente. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74(5):281-5.
- Ministerio de Salud. Departamento de estadísticas e información de salud. 2005 Hallado en: http://163.247.51.54/EGRESOS1/egreso2005/mujeres/egre_causa.php
- Hadad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia: Onset at 28.0 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183 (6):1475-9.
- González RP, Gómez RM, Castro RS, Nien JK, Merino PO, Etchegaray AB, *et al.* [A national birth weight distribution curve according to gestational age in Chile from 1993 to 2000]. *Rev Med Chil* 2004;132(10):1155-65.
- Chamy V, Madrid E, Aránguiz N, Guerra V, Cárcamo K, Rejas A. Perfil clínico de embarazadas con preeclampsia y embarazos no complicados. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69(5): 361-7.
- Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernández V, Muñoz H, *et al.* Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(4):1486-91.
- Madan J, Chen M, Goodman E, Davis J, Allan W, Dammann O. Maternal obesity, gestational hypertension, and preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(1):82-8.
- Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(1):28-35.
- Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(4):170-8.
- Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care* 2009;32(6):1076-80.
- Rajasingam D, Seed PT, Briley AL, Shennan AH, Poston L. A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4):395.e1-e9.
- Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA* 2006;296(11):1357-62.
- Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, *et al.*; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(1):66-71.
- Xiong X, Buekens P, Pridjian G, Fraser WD. Pregnancy-induced hypertension and perinatal mortality. *J Reprod Med* 2007;52(5):402-6.
- Friedman EA, Neff RK. Hypertension-hypotension

- in pregnancy. Correlation with fetal outcome. *JAMA* 1978;239(21):2249-51.
31. Romero R, Duffy TP. Platelet disorders in pregnancy. *Clin Perinatol* 1980;7(2):327-48.
 32. Dunder O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA, Muhcu M, Ergur AR, *et al.* Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28(11): 1052-1056.
 33. Bhat YR, Cherian CS. Neonatal thrombocytopenia associated with maternal pregnancy induced hypertension. *Indian J Pediatr* 2008;75(6):571-3.
 34. Tsao PN, Wei SC, Su YN, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS. Excess soluble fms-like tyrosine kinase 1 and low platelet counts in premature neonates of preeclamptic mothers. *Pediatrics* 2005;116(2):468-72.
 35. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Tests in prediction of Pre-eclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006; 113(4): 369-78.
 36. Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Mol BW. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146(1):8-14.
 37. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008;29(Suppl A):S67-S72.
 38. Bainbridge SA, von Versen-Höynck F, Roberts JM. Uric acid inhibits placental system amino acid uptake. *Placenta* 2009;30(2):195-200.
 39. Bainbridge SA, Roberts JM, von Versen-Höynck F, Koch J, Edmunds L, Hubel CA. Uric acid attenuates trophoblast invasion and integration into endothelial cell monolayers. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;297(2):C440-C50.
 40. Anceschi MM, Piazzze JJ, Maranghi L, Ruozzi-Berretta A, Cosmi EV. Maternal serum uric acid as predictor of fetal acidemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(1):35-6.
 41. Laughon SK, Catov J, Provins T, Roberts JM, Gandley RE. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(4):402.e1-e5.
 42. Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006;48(1):45-50.
-

Trabajos Originales

CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGICA Y MORBIMORTALIDAD NEONATAL: APROXIMACIÓN AL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL

M. Inmaculada Rincón Ricote ¹, Fernando Magdaleno Dans ¹, Marta Sancha Naranjo ¹, Félix Omeñaca Teres ¹, Antonio González González. ¹

¹ Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, España.

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) es una entidad relacionada con la presencia de inflamación intrauterina y suele asociarse a infección intraamniótica. Su consecuencia más grave es la lesión cerebral y posterior desarrollo de parálisis cerebral. *Objetivo:* Evaluar la relación entre el síndrome de respuesta inflamatoria fetal y el desarrollo de complicaciones neonatales. *Método:* Estudio descriptivo y retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, buscando una aproximación al SRIF desde la corioamnionitis histológica/funiculitis. El grupo de estudio constituido por 35 gestaciones simples pretérmino recogidas durante el primer semestre de 2008 y en las que la anatomía patológica de la placenta y anexos ovulares demostró la presencia de una corioamnionitis histológica y/o funiculitis. *Resultados:* Siete casos (20%) presentaban clínica sospechosa de infección intraamniótica, si bien en 28 gestantes (80%) existían factores de riesgo asociados al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Mortalidad perinatal en el grupo estudiado fue de 11,4% (4 casos). Sólo en 2 pacientes (5,7%) se pudo relacionar la muerte con el SRIF. En 28 recién nacidos (80%) se encontró algún tipo de patología, siendo la misma inherente a dicho síndrome en 17 casos (48,6%), destacando sepsis neonatal (40%), leucomalacia periventricular (14,3%) y displasia broncopulmonar (5,7%). *Conclusión:* Se comprueba el alto riesgo neonatal del SRIF. El conocimiento de esta condición, abre una serie de controversias diagnósticas y terapéuticas que obliga a una reevaluación de los protocolos actuales de manejo de la amenaza de parto pretérmino y la rotura prematura de membranas de pretérmino.

PALABRAS CLAVE: *Corioamnionitis, parálisis cerebral, leucomalacia periventricular, síndrome de respuesta inflamatoria fetal*

SUMMARY

Background: The fetal inflammatory response syndrome (FIRS) is an entity related to intrauterine inflammation which is commonly associated with intraamniotic infection. The most serious consequence is the neurologic damage and the subsequent development of cerebral palsy. *Aims:* To evaluate the relationship between the fetal inflammatory response syndrome and the development of neonatal complications. *Method:* Descriptive and retrospective study realized in "La Paz" University Hospital of Madrid, looking for an approximation to the FIRS from histologic chorioamnionitis/funisitis. Group of study constituted by 35 single preterm gestations collected during the first semester of 2008 and in which the pathologic anatomy study of the placenta and annexes showed the presence of histological chorioamnionitis and / or funisitis. *Results:* Suspicious clinic was found in 7 cases (20%) but in 28 cases (80%) risk factors associated to

FIRS were present. Perinatal mortality found was 11.4% (4 cases). Only in 2 cases (5.7%) the cause was related with FIRS. Pathology associated was found in 28 newborn (80%), being 17 cases (48.6%) pathology associated with the fetal inflammatory response syndrome, enhancing neonatal sepsis (40%), periventricular leukomalacia (14.3%), and bronchopulmonar dysplasia (5.7%). *Conclusion:* It is verified that FIRS entails a high neonatal risk. The knowledge of this entity opens some diagnostic and therapeutic controversies. Current management protocols of preterm labor and preterm premature rupture of membranes should be revised.

KEY WORDS: *Chorioamnionitis, cerebral palsy, periventricular leukomalacia, fetal inflammatory response syndrome*

INTRODUCCIÓN

La corioamnionitis es la causa más frecuente de mortalidad fetal en la segunda mitad de la gestación y se asocia a prematuridad, siendo un motivo importante de morbilidad materna y perinatal (1). Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar parálisis cerebral en recién nacidos pretérmino con corioamnionitis clínica es entre dos y tres veces superior que en ausencia de esta infección (2,3).

El 10-15% de los casos de amenaza de parto pretérmino (APP) tienen un cultivo de líquido amniótico positivo, llegando al 25% cuando se desencadena el parto pretérmino (4). Por otra parte, en las gestaciones pretérmino con rotura prematura de membranas (RPM) el 30-50% tienen una corioamnionitis asociada (5).

Los gérmenes aislados en el líquido amniótico habitualmente son colonizadores de la vagina. Al respecto, en un estudio realizado por Ovalle y cols (6), en 80 pacientes con RPM pretérmino, los autores encuentran que existe infección intramniótica en el 50% de las gestaciones, que ésta es polimicrobiana en el 42% de los casos, y que los micoplasmas son los gérmenes más frecuentes, seguidos de varias especies de estreptococos aeróbicos y anaeróbicos, teniendo escaso protagonismo las bacterias gram negativas y los hongos (Tabla I).

Es también importante destacar que el parto pretérmino es la causa más frecuente de morbimortalidad perinatal, excluyendo las malformaciones, con un importante impacto social y económico (7). Ahora bien, ¿la prematuridad en sí misma conlleva mayor frecuencia de lesiones? o, sin embargo, ¿es el parto pretérmino la respuesta del feto para protegerse de un ambiente intrauterino que le está dañando? En este sentido, numerosas investigaciones sobre el parto pretérmino y la RPM pretérmino sugieren que durante el desarrollo de la infección intrauterina el feto puede responder con la producción intrauterina de una serie de marcadores inflamatorios, tales como citocinas (interleucinas 1, 6, 8 y factor de necrosis tumoral), factor de activación

Tabla I
MICROORGANISMOS AISLADOS EN
PACIENTES CON RPM PRETÉRMINO (6)

Microorganismo	% del total con cultivo de LA (+)
Ureaplasma urealiticum	27 (67,5)
Mycoplasma hominis	6 (15,0)
Streptococcus agalactiae	4 (10,0)
Streptococcus viridans	4 (10,0)
Gardnerella vaginalis	4 (10,0)
Peptostreptococcus	4 (10,0)
Haemophilus influenzae	3 (7,5)
Enterococcus sp.	3 (7,5)
Bacteroides	2 (5,0)
Fusobacterium	1 (2,5)
Candida albicans	1 (2,5)
Flora mixta	17 (42,5)

plaquetario, metaloproteasas y elastasas, que producen daño tisular fetal y que son los responsables, en definitiva, del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Todos estos factores se elevan en el plasma del feto que desarrolla un SRIF, el cual puede afectar tanto a fetos pretérmino como a término, aunque estos últimos presentan un menor desarrollo de factores inflamatorios y morbilidad neonatal (7).

Sin embargo, en un gran número de casos este cuadro es asintomático, fundamentándose su diagnóstico en la demostración de unos niveles de interleucina-6 superiores a 11 pg/ml en plasma fetal (8). Su correlación histológica es la funiculitis y la corioamnionitis (9,10), siendo la funiculitis un factor de riesgo independiente para el desarrollo de parálisis cerebral (OR: 5,5; IC95%: 1,2-24,5) (11).

El SRIF se asocia íntimamente con la existencia de infección intraamniótica, pero entre el 20 y 30% de los fetos con este síndrome tienen cultivos de líquido amniótico negativos. Este hecho supone que

pueden existir otras condiciones capaces de evocar una respuesta inflamatoria fetal sistémica, como pudieran ser la trombosis, isquemia, infecciones por virus o mecanismos inmunológicos (8,12,13).

Se estima que en el 50% de los casos de corioamnionitis se desarrolla un SRIF (14). Ahora bien, el 80% de los mismos cursan de forma asintomática, sólo el 15% de las pacientes con corioamnionitis presentan síntomas de APP y únicamente el 30% de las RPM pretérmino se asocian a un cuadro de corioamnionitis clínica (15). Por tanto, la corioamnionitis clínica es un marcador poco sensible de compromiso infeccioso intrauterino y muchos fetos estarán expuestos a desarrollar un SRIF y sus consecuencias en ausencia de síntomas maternos que permitan sospecharlo.

El concepto de SRIF sugiere que el proceso fisiopatológico que precede al desarrollo de complicaciones neonatales, tradicionalmente atribuidas a la prematuridad, puede tener su origen antes del parto y podría explicar la asociación entre la presencia de un proceso inflamatorio intrauterino y el desarrollo de sepsis neonatal (16), distrés respiratorio, displasia broncopulmonar (17) y lesiones de la sustancia blanca cerebral, en especial leucomalacia periventricular (LPV) (18), que condiciona el posterior desarrollo de parálisis cerebral hasta en el 60-80% de los casos (19,20). La LPV es una lesión cerebral caracterizada por focos de necrosis en la sustancia blanca próxima a los ventrículos laterales, y aunque clásicamente se consideraba de origen isquémico, recientemente se ha demostrado el papel de la infección en su patogenia (3,18,21,22). En definitiva, las consecuencias más graves del SRIF son las lesiones cerebrales y la consiguiente parálisis cerebral.

Tradicionalmente, se ha considerado que la alta incidencia de secuelas neurológicas asociadas a la prematuridad se debía a una mayor frecuencia de hemorragia intraventricular secundaria a asfixia perinatal. No obstante, cada vez es más discutible la relación causal entre hipoxia fetal y daño neurológico, habiéndose demostrado que el 80% de los casos tienen una base etiológica no relacionada con el parto (infección intramniótica, alteraciones metabólicas, enfermedades neuromusculares, trastornos de la coagulación, enfermedades genéticas, etc.), siendo la hipoxia intraparto sólo responsable de menos del 20% de la morbilidad neurológica (23). Es más, el 75% de las parálisis cerebrales tienen una etiología incierta, siendo mayor su prevalencia cuanto menor es la edad gestacional y la evidencia actual sugiere que el factor de riesgo identificable más importante de parálisis cerebral es el desarrollo de LPV en relación con la exposición a factores inflamatorios intraamnióticos en el

contexto del SRIF (24).

En resumen, desde que en 1978 Nelson y Ellenberg (25) apreciaron que el riesgo de parálisis cerebral en recién nacidos pretérmino era entre 3 y 4 veces superior en los casos de corioamnionitis, numerosos autores han demostrado que existe una clara correlación entre corioamnionitis, LPV y parálisis cerebral (2,3,21,26). Abundando en lo mismo, diferentes publicaciones (18,19,27-30) constatan que las interleucinas mediadoras de la reacción inflamatoria son las responsables del desarrollo de LPV y posterior parálisis cerebral. Así se confirma la hipótesis de Leviton, que postulaba que la infección intrauterina puede desencadenar una reacción inflamatoria que facilite el desarrollo de LPV y el desencadenamiento del parto pretérmino; apreciando, de igual manera, la relación entre parálisis cerebral y parto pretérmino (31).

El objetivo de esta investigación es evaluar la relación entre SRIF y el desarrollo de complicaciones neonatales.

MATERIAL Y MÉTODO

Para evaluar la relación entre el SRIF y el desarrollo de las complicaciones neonatales a las que se asocia, se realizó un estudio en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, buscando una aproximación al SRIF desde la corioamnionitis histológica/funiculitis. Se trata de un análisis descriptivo y retrospectivo, estando el grupo de estudio constituido por 35 gestaciones simples pretérmino recogidas durante el primer semestre de 2008 y en las que la anatomía patológica de la placenta y anexos ovulares demostró la presencia de una corioamnionitis histológica y/o funiculitis. En este sentido, cabe resaltar que en el citado hospital se practica estudio anatomopatológico sistemático de las placentas y anexos ovulares de los partos pretérmino y de aquellas gestaciones con sospecha de corioamnionitis. Se revisaron las historias clínicas de las gestantes y neonatos, analizando los datos epidemiológicos y estudiando el seguimiento del embarazo, parto y evolución del neonato. La información fue procesada mediante el programa informático para bases de datos Microsoft EXCEL y fue analizada mediante el programa estadístico SPSS 12.0 para Windows.

RESULTADOS

De las citadas 35 gestaciones simples, se obtuvieron 35 recién nacidos vivos. De ellos, 26 eran varones (74,3%) y 9 mujeres (25,7%). La edad media gestacional al nacimiento fue de 28+4 semanas, con un rango comprendido entre las semanas 24

y 36+6. El peso medio al nacimiento era de 1.205 g, con un rango entre 604 y 2.335 g. El pH en arteria umbilical fue de 7,28 como media, siendo de destacar que en ningún caso el pH era inferior a 7,05. Con respecto al test de Apgar a los 5 minutos, ningún recién nacido presentó una puntuación inferior a 3.

En cuanto a la clínica materna se refiere, es importante reseñar que 21 gestantes (60%) no presentaban sintomatología alguna. Asimismo, otras 7 embarazadas (20%) mostraban unas manifestaciones clínicas un tanto anodinas e inespecíficas, ya que en 2 casos sólo existía una leucocitosis aislada y 5 mujeres tenían una infección extragenital (urinaria, gastrointestinal o respiratoria). Finalmente, y esto es lo más destacable, sólo 7 gestantes (20%) presentaban una sospecha clínica de corioamnionitis (Figura 1).

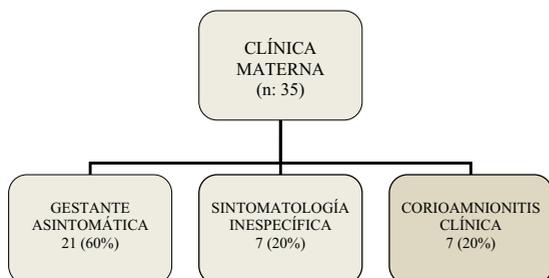


Figura 1. Sintomatología clínica materna.

Diferentes investigadores, (4,6-8,13,20,32), recogen una serie de factores de riesgo asociados a la infección intraamniótica y al SRIF, siendo los principales la RPM pretérmino, la metrorragia del II-III trimestre de causa desconocida, la fiebre de origen desconocido y la APP con bolsa íntegra asociada a determinados factores negativos (gestación menor de 28 semanas, APP refractaria al tratamiento, bolsa prolapsada, foco infeccioso extragenital, portadora de DIU o cerclaje, cérvix menor de 15 mm y analítica sospechosa) (Tabla II).

En el global de la casuística analizada, se encontraron uno o más de estos factores de riesgo en 28 gestaciones, lo que supone el 80% del total, no estando presentes en sólo 7 mujeres (20%). Al correlacionar la existencia o no de factores de riesgo de SRIF y la sospecha o no de corioamnionitis clínica, se aprecia que aquéllos estaban presentes en el 85,7% de las sospechas clínicas de corioamnionitis, aunque también en un porcentaje muy alto, en el 78,6%, de las gestaciones sin evidencia clínica de infección intraamniótica (Figura 2). Esta circunstancia viene a demostrar, en primer lugar, que un alto

porcentaje de corioamnionitis histológicas cursan de manera silente, hecho perfectamente contrastado, y en segundo, que estos factores negativos orientan adecuadamente sobre un mayor riesgo de corioamnionitis y de SRIF, haciendo posible una mejor aproximación diagnóstica, así como una más correcta conducta obstétrica.

De los factores de riesgo estudiados, los más importantes resultaron ser la RPM pretérmino (51,4%), la APP por debajo de la semana 28 (31,4%) y la APP refractaria al tratamiento tocolítico (20%) (Figura 2). En concreto, sobre 13 APP recogidas, en 11 pacientes (84,6%) ésta se producía antes de la semana 28 y en 7 casos (53,8%) no hubo una adecuada respuesta a la tocolisis.

Tabla II
GRUPOS DE RIESGO PARA INFECCIÓN INTRAAMNIÓTICA Y SRIF (4,6-8,13,20,32)

RPM pretérmino

Metrorragia del II-III trimestre de causa desconocida

Fiebre de origen desconocido

APP con bolsa íntegra y factores negativos asociados:

Gestación < 28 semanas

Refractaria al tratamiento

Bolsa prolapsada

Foco infeccioso extragenital

Portadora de DIU o cerclaje

Cérvix < 15 mm

Analítica sospechosa

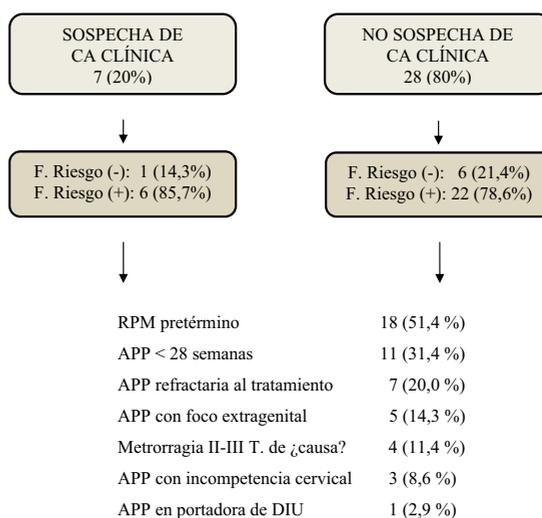


Figura 2. Correlación entre corioamnionitis clínica y factores de riesgo.

Con respecto a la mortalidad perinatal, es de destacar que no se registró ninguna muerte fetal anteparto. Por el contrario, la mortalidad neonatal fue del 11,4%, a expensas de 4 muertes precoces, aunque sólo 2 de las mismas (5,7%) guardaban una relación directa con el SRIF, en el contexto de una corioamnionitis severa. Los otros 2 (5,7%) se debieron a otras patologías (cuadro polimalformativo y complicaciones de la prematuridad extrema, respectivamente).

El estudio de la morbilidad neonatal demostró que sólo 7 (20%) recién nacidos no presentaron complicaciones significativas y que 28 (80%) sí tenían patología asociada (Figura 3). En numerosos neonatos, la morbilidad no era patognomónica de infección intraamniótica e incluía anemia severa (22 casos), membrana hialina (19 casos), hipercogenicidad periventricular (11 casos), hemorragia intraventricular (7 casos) y enterocolitis necrotizante (4 casos). Ahora bien, en casi la mitad de los casos, en concreto en 17 recién nacidos (48,6%), se encontró patología encuadrada dentro del SRIF. En 10 casos (28,6%) existía sepsis neonatal; en 4 (11,4%) sepsis neonatal y LPV; en 2 (5,7%) displasia broncopulmonar, y en 1 (2,9%) LPV aislada.

En definitiva, en la casuística estudiada, la morbilidad asociada al SRIF fue del 48,6%, siendo la mortalidad directamente relacionada con esta patología del 5,7%.

DISCUSIÓN

El análisis de los resultados de este estudio corrobora el carácter subclínico del SRIF, ya que sólo el 20% de las mujeres presentaron sintomatología sugestiva de una infección intraamniótica. Teniendo en cuenta este comportamiento silente de la enfermedad, es evidente que sería de gran

utilidad conocer qué fetos están desarrollando un SRIF. Es más, es importante destacar que no existen pruebas diagnósticas no invasivas que permitan saberlo, puesto que la única opción de diagnóstico de certeza es la obtención de sangre fetal por cordocentesis para determinar concentraciones de factores inflamatorios, como interleucina-6, lo que no parece indicado como conducta habitual.

No obstante, parece sensato el intentar seleccionar determinados grupos de riesgo para la infección intraamniótica y sus complicaciones; grupos que se podrían beneficiar de la realización de una amniocentesis diagnóstica, practicándose cultivo bacteriológico, e incluso medición de los niveles de determinadas interleucinas. Asimismo, el resultado de la amniocentesis sería de gran ayuda para decidir la conducta clínica a seguir. En este sentido, y como ya ha sido expuesto anteriormente, diferentes autores (4,6-8,13,20,32), han establecido cuáles son los principales factores de riesgo de infección intraamniótica y SRIF (Tabla II).

Dichos factores de riesgo estaban presentes en el 80% de las gestaciones englobadas en nuestra casuística, siendo los principales la RPM pretérmino, la APP por debajo de la semana 28 y la APP refractaria al tratamiento tocolítico. Por otra parte, en el estudio se encontraron entre uno y cinco factores de riesgo en el 85,7% de los casos con sospecha de corioamnionitis y en el 78,6% de aquellos en los que no se sospechaba. Estos resultados parecen confirmar la validez de los citados grupos de riesgo y apoyan la utilidad de evaluar mediante amniocentesis los casos con factores de riesgo asociados, puesto que menos del 20% de los embarazos quedarían excluidos del estudio atendiendo a este criterio.

La respuesta inflamatoria sistémica del feto se puede considerar un mecanismo de adaptación fetal de supervivencia frente a un ambiente intrauterino adverso (33). Por ello, se debe tener presente que el feto de pacientes con APP y/o RPM puede padecer un proceso fisiopatológico grave y numerosas veces silente, lo que exige que el manejo clínico de estas entidades sufra una reconsideración, sobre todo en los casos que precisan tocolisis recurrente. En este trabajo, el 54% de los casos de APP no respondieron al tratamiento tocolítico. Esta situación hace aconsejable el reevaluar las indicaciones y protocolos actuales de tocolisis, siendo preciso revisar la conducta clínica habitual en las APP, en especial en casos de RPM pretérmino y APP refractaria al tratamiento, ya que muchas de ellas podrían coexistir con un feto afectado, que podría tener mejor pronóstico fuera del útero a pesar de la prematuridad (7).

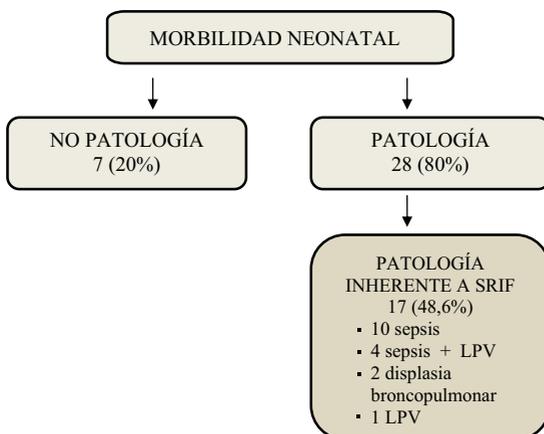


Figura 3. Morbilidad neonatal.

En estos tiempos, en los que la judicialización de la Obstetricia es la norma, la descripción del SRIF posibilita un nuevo enfoque de la etiopatogenia del daño neurológico fetal y neonatal y, desde luego, permite desterrar el mito de que la asfixia intraparto es la causa fundamental de parálisis cerebral. Igualmente, el conocimiento de este síndrome sugiere que la prevención de la parálisis cerebral se ha de llevar a cabo intraútero, ya que el daño neurológico desarrollado en este contexto tiene lugar durante la gestación y previamente al parto.

En varios ensayos (18,19,27-30) se ha demostrado que la elevación de citocinas en el feto está relacionada con el daño neurológico posterior, justificado por un efecto tóxico directo del agente infeccioso y por la respuesta inflamatoria secundaria a la infección intraamniótica, comprobándose (34) que la elevación de interleucina-6 es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LPV. Ahora bien, otros autores (35,36) no han encontrado esta relación, apreciando que los criterios de inclusión no son homogéneos y que las repercusiones varían con la edad gestacional y con la severidad y duración de la corioamnionitis. Además, se ha constatado que el nivel de interleucina-6 sirve para confirmar el diagnóstico, pero sin que su valor absoluto guarde una adecuada correspondencia con la morbilidad neurológica (37).

CONCLUSIÓN

Es importante reseñar que el conocimiento del SRIF abre una serie de controversias diagnósticas y terapéuticas en el terreno de la Obstetricia y obliga a una reevaluación de los protocolos actuales de manejo de la APP y RPM pretérmino. En los momentos actuales, es preciso pensar en su existencia e intentar una aproximación a su diagnóstico, lo que podría conllevar la práctica de un mayor número de amniocentesis. De igual manera, se hace necesaria la modificación de algunas de las estrategias terapéuticas habituales en la APP y RPM pretérmino, que abarcaría aspectos tales como momento de inicio, duración y pauta de antibióticos; indicaciones de la tocolisis y número adecuado de ciclos; asociación de fármacos moduladores de la respuesta inflamatoria; momento de finalización de la gestación; y, finalmente, posibles excepciones a la conducta activa en determinados casos de corioamnionitis subclínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toti P, De Felipe C. Chorioamnionitis and fetal/neonatal brain injury. *Boil Neonate* 2001;79:201-4.
2. Murphy DJ, Sellers S, Mackenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-Control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346:1.449-54.
3. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1.417-24.
4. Romero R, Quintero R, Oyarzun E. Infection and labor: Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:817-24.
5. Romero R, Quintero R, Oyarzun E. Intra-amniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:661.
6. Ovalle A, Gómez R, Martínez R, Rubio R, Valderrama O, Lira P, Romero R. Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes: a prospective randomized, placebo-controlled study with microbiological assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *J Perinat Neonat Med* 1997;2:123-6.
7. Becker Valdivieso J, Gómez Mora R. Síndrome Inflamatorio Fetal. *Obstetricia y Medicina Materno-Fetal*. Editorial Panamericana. Cabero L, 2007:597-9.
8. Gómez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B, Mazor M, Berry S. The fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.
9. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, Ghezzi F, Berry SM, Romero R. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Mat Fetal Neonatal Med* 2002;11:18-25.
10. Yoon BH, Romero R, Park JS, *et al*. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1.124-9.
11. Yoon BH, Romero R, Park JS, *et al*. Fetal exposure to an intraamniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:675-81.
12. Romero R, Mazor M, Muñoz H, Gómez R. The preterm labor syndrome. *The human endometrium* New York: Annals New York Academy of Sciences: Bullett C, Gudipe E, Flamigni C, 1994:419-29.
13. Gómez R, Galleguillos G, Sáez V, Camus A, González R. Daño neurológico de origen intrauterino: tan lejos, tan cerca. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2000;65:495-503.
14. Gómez R, Ghezzi F, Romero R. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S14-Z32.
15. Gómez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intrauterine infection: clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995;2:281-342.
16. Buck C, Bundschu J, Gallati H. Interleudin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994;93:54-8.
17. Ghezzi F, Gómez R, Romero R. Evidence that the

- injury responsible for the development of bronchopulmonar dysplasia may begin in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S47.
18. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK. Interleukin 6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesion associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1.433-40.
 19. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gómez R, Choi JH, Kim IO. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin 6, interleukin 1 beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):19-26.
 20. Gómez R. Infección intrauterina y daño neurológico fetal. *Parto Prematuro*. Editorial Médica Panamericana: Cabero L., 2004:77-82.
 21. Bejar R, Woxniak P, Allard M, *et al*. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:357-63.
 22. Leviton A, Paneth N, Reuss L, *et al*. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999;4:566-575.
 23. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley FJ. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy. The Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1.554-8.
 24. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110(20):124-7.
 25. Nelson KB, Ellenberg JH. Epidemiology of cerebral palsy. *Adv Neurol* 1978;19:421-35.
 26. Dammann O, Allred EN, Veelken N. Increased risk of spastic diplegia among very low birth weight children alter preterm labor or prelabor rupture of membranes. *J Pediatr* 1998;132:531-5.
 27. Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM; Walsh E, Kohler S, Satyanarayana G, *et al*. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2003;53:600-7.
 28. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1996;174:1.433-40.
 29. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, *et al*. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:406-11.
 30. Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S. Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor alpha in neonatal leukomalacia. *Pediatr Neurol* 1996;14:13-6.
 31. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the Messing link? *Dev Med Child Neurol* 1993;95:553-8.
 32. Gómez R, Romero R, Nien JK. Idiopathic vaginal bleeding during pregnancy as the only clinical manifestation of intrauterine infection. *J Matern Fetal Neonat Med* 2005;18:31-7.
 33. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim JC, Blackwell SC, Yoon BH, Gomez R. Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1.178-82.
 34. Martínez E, Figueroa R, Garry D, *et al*. Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Investig* 1998;8:101-7.
 35. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Pääkkö E, Kingsmore S, Vainionpää T, *et al*. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatric Res* 2006;59:478-83.
 36. Wu IW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. *JAMA* 2000;284(11):1.417-24.
 37. Samper Villagrasa, Rodríguez Martínez G, Ventura Faci MP, Lasierra Díaz MP, Larrad Mur L, Pérez González JM. Corioamnionitis materna y riesgo neurológico en el recién nacido pretérmino. *Acta Pediatr Esp* 2008;66(4):176-80.
-

Trabajos Originales

PAPEL DE LA MEDICIÓN DE LA VELOCIDAD SISTÓLICA MÁXIMA EN ARTERIA CEREBRAL MEDIA EN LA ISOINMUNIZACIÓN RHESUS

Nayara López C. ¹, Roberto Rodríguez G. ¹, Antonio González G. ¹, Jesús Díez S. ^a

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

^a Estadístico, Departamento de Bioestadística, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

RESUMEN

Objetivo: Evaluación del papel de la velocidad sistólica máxima en arteria cerebral media (VSM-ACM) en casos de isoimmunización Rh. **Métodos:** 67 casos de isoimmunización Rh, en el Hospital La Paz desde febrero del 2006 hasta agosto del 2009, con título de anticuerpos $\geq 1:32$, afectación en embarazo previo y/o casos de isoimmunización anti-Kell, en los que se ha realizado medición de la VSM-ACM. **Resultados:** La capacidad de detección de anemia moderada-severa en base a la medición de VSM-ACM presenta: sensibilidad 80% (IC95%: 59,8-100), especificidad y valor predictivo positivo 100%, y valor predictivo negativo 85,7% (IC95%: 70,7-100). El coeficiente de correlación de Pearson entre la hemoglobina estimada y la real es de 0,71. **Conclusión:** La medición de VSM-ACM predice casos de anemia moderada y severa que son los clínicamente cruciales por la necesidad de actuación obstétrica activa en forma de transfusión intrauterina o finalización del embarazo.

PALABRAS CLAVE: *Anemia fetal, isoimmunización Rh, arteria cerebral media, transfusión intrauterina, cordocentesis*

SUMMARY

Objective: To evaluate the fetal middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV) in the management of Rh isoimmunized pregnancies. **Methods:** 67 pregnancies complicated by Rh isoimmunization, in La Paz Hospital (Madrid) since 2006 February until 2009 August 2009, with maternal antibody titers $\geq 1:32$, affected in previous pregnancies and/or anti-Kell isoimmunization, in which MCA-PSV has been measured. **Results:** For the detection of moderate-severe fetal anemia, Doppler ultrasonography of the middle cerebral artery had a sensitivity of 80% (CI95%: 59.8-100), a specificity and positive predictive value of 100%, and a negative predictive value of 85.7% (CI95%: 70.7-100). The Pearson correlation coefficient between estimated hemoglobin and real hemoglobin is 0.71. **Conclusion:** The measurement of MCA-PSV predicts moderate-severe fetal anemia cases, which are the most important in the clinical management because of the need of active treatment with intrauterine transfusion or induction labor.

KEY WORDS: *Fetal anemia, Rh isoimmunization, middle cerebral artery, intrauterine transfusion, cordocentesis*

INTRODUCCIÓN

La etiología más frecuente de anemia fetal sigue siendo la aloinmunización de células rojas. Si bien tras la sistematización de la profilaxis con gammaglobulina anti-D disminuyó el número de casos, no se ha eliminado el problema. Ésta no es válida para el resto de antígenos irregulares y, debido a la inmigración, están reapareciendo en España casos de isoimmunización anti-D.

En embarazos complicados con isoimmunización Rh, el feto puede desarrollar una anemia hemolítica que progresivamente desemboque en graves complicaciones sistémicas llegando al hidrops y muerte fetal (1). Si la anemia es diagnosticada y tratada precozmente con transfusiones intrauterinas, la tasa de supervivencia puede alcanzar el 90% (2).

La cordocentesis y la amniocentesis han sido los métodos empleados tradicionalmente en el seguimiento, pero ponen en riesgo también a fetos que no requerirán tratamiento intraútero. Hasta un 70-80% de los fetos sometidos a pruebas invasivas, sólo padecían anemia leve o carecían de anemia (2,3).

Todo ello propició la búsqueda de marcadores ecográficos no invasivos. Los parámetros estáticos son consecuencia clínica de una anemia muy severa y se alejan del diagnóstico precoz buscado (4). Son los marcadores dinámicos la clave actual para la predicción de anemia fetal. La arteria cerebral media (ACM) es el vaso más idóneo para medir la velocidad de flujo tanto porque responde rápidamente a la hipoxemia, como por ser fácilmente visible con un ángulo de insonación cercano a 0° entre el haz de ultrasonidos y la dirección del flujo sanguíneo.

Los parámetros de flujo se apoyan en una base fisiopatológica: el estado circulatorio hiperdinámico que conlleva la anemia. Así la capacidad de detección de anemia mediante medición de la velocidad sistólica máxima en arteria cerebral media (VSM-ACM) se limita a casos de anemia moderada y severa (2). Es a medida que la anemia se acentúa, cuando los mecanismos compensatorios actúan para mantener el equilibrio de oxígeno y nutrientes (4). Por otra parte, la relación entre VSM-ACM y hemoglobina fetal sigue una función cúbica por lo que la medición del pico sistólico es apropiada para casos de anemia moderada-severa, que son los que se corresponden con el tramo lineal de la curva (5). Son estos casos de anemia moderada y severa los clínicamente útiles al requerir una conducta activa.

El objetivo del estudio es evaluar el papel de la medición de la VSM-ACM en el manejo de fe-

tos con riesgo de anemia debido a isoimmunización Rhesus.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de los casos de isoimmunización Rh seguidos en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, desde febrero de 2006 hasta agosto de 2009. Incluye 67 gestantes con 68 fetos con riesgo de anemia; 66 embarazos únicos con 1 gestación gemelar bicorial biamniótica.

Casos: Los casos recogidos presentan un título de anticuerpos $\geq 1:32$, antecedente de afectación en gestación previa y/o son casos anti-Kell. Se excluyeron las gestaciones en las que se demostró la ausencia de posibilidad de afectación fetal por la prueba de Coombs directo. La edad gestacional de medición de VSM-ACM abarca desde la semana 19 de gestación hasta la 39, determinada por la historia menstrual confirmada por biometría fetal ecográfica.

Estudio Doppler: Las mediciones de VSM-ACM han sido realizadas obedeciendo las siguientes premisas (2,3,5,6,7): 1. Estudio del feto en periodo de descanso y ausencia de movimientos respiratorios. 2. Sección axial del cerebro, a nivel del esfenoides, paralelo y caudal al diámetro biparietal, en un corte que incluya tálamo y septum pellucidum. La arteria cerebral media se detecta por Doppler color, examinándola a 1-2 mm de su origen en la carótida interna y con zoom de más del 50% de la pantalla. 3. Ángulo de insonación lo más cercano posible a 0°, evitando corrección de ángulo. 4. Repetición de la medición al menos 3 veces, tomando la más alta puntuación como VSM-ACM (cm/s). 5. Equipo ecográfico apropiado para uso obstétrico (Voluson 730 Pro), con sonda abdominal de 4 a 8 MHz. Volumen de muestra en 2 mm.

Interpretación de resultados: Se han seguido las curvas de normalidad publicadas por Mari y cols (2), para interpretar los valores medidos de VSM-ACM y predecir la anemia fetal que requiere una actitud obstétrica activa. Basado en las mismas, en la actualidad existe un programa en la página web de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia que permite estimar el grado de anemia fetal a partir de los datos de VSM-ACM, número de transfusiones previas y edad gestacional (1). Según esta estimación, se han obtenido las cifras de hemoglobina calculada.

El test de referencia usado en el diagnóstico de anemia es la medida de las cifras de hemoglobina, bien de sangre fetal si se realiza cordocentesis previa a transfusión intrauterina, o bien las cifras neonatales de sangre de cordón o a las pocas horas

del nacimiento si no se realiza cordocentesis. Así se obtienen los valores de hemoglobina real.

El grado de anemia fetal se ha determinado en base a la clasificación descrita por Mari y cols (2), en la que se considera anemia leve si la cifra de hemoglobina es $<0,84$ MoM, moderada si $<0,65$ MoM y severa si $<0,55$ MoM.

Los valores de hemoglobina y de VSM-ACM son expresados como múltiplos de la mediana (MoM) para ajustar el efecto de la edad gestacional en la medición.

En cuanto a la VSM-ACM, se ha considerado alta si la medición es $\geq 1,50$ MoM para edad gestacional y en límite alto de la normalidad si es $\geq 1,29$ MoM, correlacionándose respectivamente con anemia moderada-severa y con anemia leve. En fetos previamente transfundidos los puntos de corte empleados son diferentes: picos sistólicos $\geq 1,32$ MoM predicen anemia moderada-severa (8).

Análisis estadístico: Los datos se procesaron mediante SPSS versión 11.

Estudio descriptivo: para variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar y para las cualitativas, frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentaje.

Estudio univariante: las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizó mediante pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney) y entre variables cualitativas mediante la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher. La correlación entre variables cuantitativas continuas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El valor de $p < 0,05$ indica la significación estadística.

RESULTADOS

De 10.000 partos anuales una media de 22 ± 4 embarazos se complican con isoimmunización Rh, lo que supone una incidencia del 0,2 %. El 75,8% de los casos evaluados, engloba los tipos de isoimmunización anti-D, anti-E, anti-c y anti-K (Figura 1). El 10,3% de las gestantes en estudio era nuligesta. El 7,35% tenía antecedente de transfusión previa en el marco de accidentes de tráfico, siendo sólo una nuligesta. El 35,3% de las pacientes tenía historia de afectación en gestaciones anteriores y sólo el 5,9% había recibido inmunoprofilaxis completa en embarazos previos.

Seguimiento del embarazo: Durante la gestación estudiada, el 24,2% presentó signos ecográficos de afectación fetal compatibles con anemia, llegando al hidrops en el 10,3% de los casos (Figura 2). La semana de inicio de medición de la VSM-ACM presentó una media de $26,6 \pm 5,4$ semanas. La periodicidad de medición osciló entre 1 y 3 semanas

en casos de puntuación alta y entre 2 y 5 semanas si los resultados se mantuvieron dentro de la normalidad.

De las 67 pacientes, a 8 se le administraron varios ciclos de inmunoglobulina hiperinmune (11,7%) recibiendo 4 también tratamiento con plasmaféresis (5,8%).

Un total de 15 fetos (22%), requirieron transfusión intrauterina (TIU) (Figura 3). La semana media de realización de la primera TIU fue de $25,7 \pm 3,4$; de $27,6 \pm 3,8$ para la segunda, de $26 \pm 3,6$ para la tercera y de $26 \pm 2,8$ para la cuarta.

Un total de 22,9% desarrolló alguna complicación secundaria a la TIU funicular: el 3,8% hematoma de cordón, el 11,5% bradicardia mantenida que requirió cesárea urgente y el 7,6% pérdida fetal en las 48 horas posteriores.

En cuanto a la última VSM-ACM evaluada durante la gestación, en el 63% de los casos se halló dentro de la normalidad y en el 22% fue alto para edad gestacional. La semana de gestación media a la que se realizó la última medición fue de $33,2 \pm$

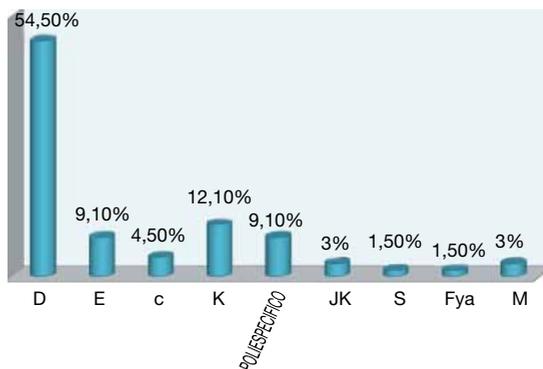


Figura 1. Tipos de isoimmunización (67 casos).

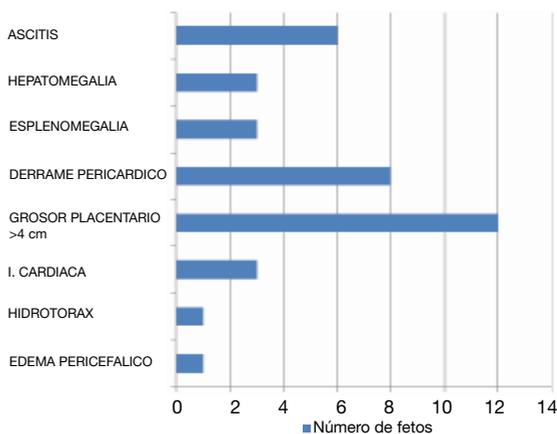


Figura 2. Signos ecográficos de afectación fetal por isoimmunización.

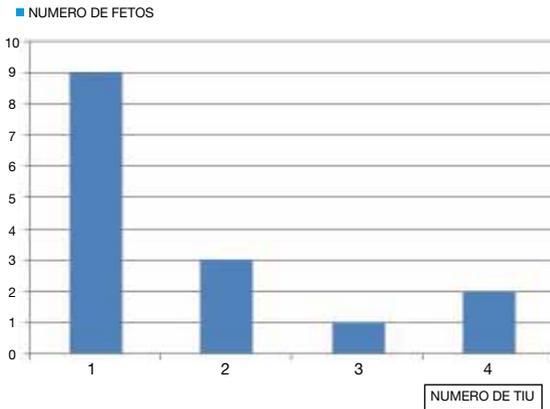


Figura 3. Número de transfusiones intrauterinas por feto.

3,9. En el 24,2% de los casos la medición se realizó por encima de la semana 35 y en el 31,8% con un intervalo de tiempo superior a 2 semanas entre la última medición y el parto.

La capacidad de detección de anemia moderada-severa de la medición de la VSM-ACM presenta, en base a los resultados obtenidos (Tabla I; Figura 4): sensibilidad del 80% (IC95%: 59,8-100); especificidad del 100%; valor predictivo positivo del 100%; valor predictivo negativo del 85,7% (IC95%: 70,7-100).

Hubo tres falsos negativos. En todos se detectó anemia, pero sin correlación de grado exacta. La medición del pico sistólico estaba en el límite alto de la normalidad y predecía una anemia leve. En todas estas pacientes se llevó a cabo una conducta obstétrica activa basada en la VSM-ACM y otras consideraciones claves en isoimmunización. Todas fueron casos de isoimmunización anti-D. En una de ellas se realizó TIU por la existencia de un título de anticuerpos en ascenso, a pesar de varios ciclos semanales de inmunoglobulinas, unido al pico sistólico en límite alto de la normalidad. En los dos casos restantes, el antecedente de afectación en gestación previa, unido al hallazgo de signos ecográficos e hidrops, propició la indicación de finalizar

la gestación tras la administración de corticoterapia a las 33 y 34 semanas respectivamente. Los dos neonatos desarrollaron anemización progresiva durante el ingreso y precisaron transfusión posterior.

Tomando la muestra de sangre obtenida por cordocentesis como referencia, la VSM-ACM detectó el 91% de los casos de anemia moderada-severa en la primera TIU; el 83,3% de los casos en la cordocentesis previa a la segunda transfusión, el 67% de los casos en la tercera y el 100% en la cuarta TIU. Se predijo anemia en todos los casos, pero la estimación falló en la correlación de grado. Los clasificó como anemia leve y la anemia real era moderada-severa.

Resultados neonatales: De 34 neonatos nacidos en el hospital, el 26,5% presentó ictericia, el 2,9% anemia y el 38,2% anemia con ictericia. El 17,6%

Hb Calculada

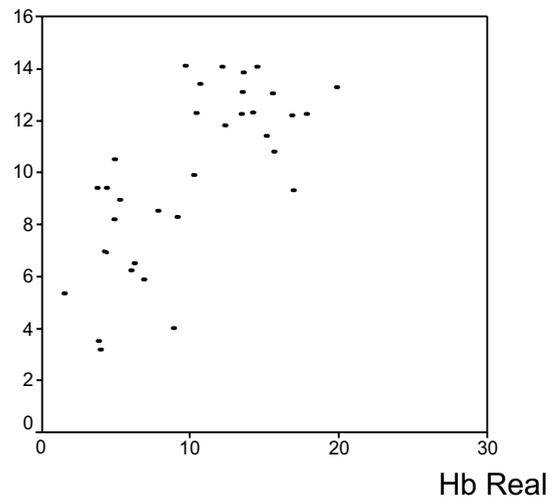


Figura 4. Correlación de la hemoglobina calculada en base a la medición de la VSM-ACM con la hemoglobina real, tras cordocentesis si se realiza transfusión intrauterina, o sangre de cordón si no se realiza. El coeficiente de correlación de Pearson es de 0,71.

Tabla I

CORRELACIÓN DE GRADO ENTRE LA HEMOGLOBINA CALCULADA Y LA HEMOGLOBINA REAL

		Anemia real	
		No o leve	Moderada o severa
Anemia calculada	No o leve	18 (85,7%)	3 (14,3%)
	Moderada o severa	0 (0%)	12 (100%)

murió intraútero, siendo la supervivencia global del 82,4%. Se dispone de la evolución neonatal completa en 24 recién nacidos. De ellos, el 62,5% sufrió anemia progresiva y el 58,3% requirió transfusión (Tabla II). El 45,8% de los neonatos precisó fototerapia y/o gammaglobulina y el 54,2% restante exanguinotransfusión, con o sin fototerapia y/o gammaglobulina.

DISCUSIÓN

El incremento de casos de isoimmunización Rh junto con la instauración de la medición de VSM-ACM de forma sistemática propició el desarrollo del trabajo.

El periodo de tiempo estudiado incluye todos los casos con mediciones de la VSM-ACM realizadas por el servicio de fisiopatología fetal, desde las primeras mediciones en fetos enviados al final del embarazo, hasta la medición periódica en gestaciones seguidas desde el inicio.

El diseño ideal de un estudio para evaluar la correlación entre hemoglobina calculada según la medición de la VSM-ACM y hemoglobina real sería por cordocentesis, prueba considerada como patrón oro. Sin embargo, ello supondría someter a fetos sanos a los riesgos de una prueba invasiva siendo precisamente esto lo que se busca evitar al apostar por un test no invasivo. Ya existen trabajos con resultados al respecto por lo que este estudio

se ha centrado en contrastar nuestros resultados con los disponibles en la bibliografía y evaluar la actuación obstétrica seguida (2,6,9).

Se evalúan algunos fetos en más de una ocasión, si han sido sometidos a varias TIU y cuando se dispone también de datos de evolución perinatal. Para evitar esta limitación y respetar la asunción de independencia clave en el análisis estadístico, a la hora de correlacionar la hemoglobina calculada con la real, sólo se toman datos bien de la primera TIU si se realiza, o bien de sangre de cordón en los restantes casos. Así además se logra aumentar la potencia del estudio, al incluir tanto a fetos que requieren TIU sin datos neonatales, como a fetos que no necesitan TIU y de los que sí disponemos de datos al nacimiento.

La ventaja principal que aporta la medición de VSM-ACM es el seguimiento de fetos con riesgo de anemia de forma no invasiva. Sin embargo, es primordial emplearla solamente en estos casos de riesgo anémico, puesto que el pico sistólico es reflejo de una situación hemodinámica que, sacada de contexto, puede conducir a una actuación iatrogénica (5). De ahí que éste haya sido uno de los criterios de inclusión del estudio.

La finalidad fundamental de esta técnica es identificar aquellos fetos con anemia moderada-severa que requieren TIU y someter solamente a estos fetos a los riesgos de una técnica invasiva (10,11,12).

La medición de la VSM-ACM se plantea como

Tabla II

CORRELACIÓN DE LA ÚLTIMA MEDICIÓN DE LA VELOCIDAD SISTÓLICA MÁXIMA EN ARTERIA CEREBRAL MEDIA CON LA PRESENCIA O NO DE ANEMIA Y/O ICTERICIA, ANEMIZACIÓN DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN Y NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN NEONATAL

		PATOLOGÍA NEONATAL		ANEMIZACIÓN EN INGRESO		TRANSFUSIÓN NEONATAL	
		NO	SI	NO	SI	NO	SI
Último pico sistólico	Normal	10 90,9%	1 9,1%	6 54,5%	5 45,5%	7 63,6%	4 36,4%
	Límite alto	2 40%	3 60%	3 60%	2 40%	3 60%	2 40%
	Alto	1 14,3%	6 85,7%	0 0%	7 100%	0 0%	7 100%

El análisis χ^2 demuestra una relación estadísticamente significativa entre las variables último pico sistólico y patología neonatal ($p < 0,01$), con asociación lineal entre ambas ($p < 0,01$). La relación entre la última medición de la VSM-ACM media y el desarrollo de anemia durante el ingreso es estadísticamente significativa en el análisis χ^2 ($p < 0,05$), con asociación lineal entre ambas ($p < 0,05$). Todos los neonatos que presentaron el último pico sistólico alto requirieron transfusión durante su hospitalización, resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$), con una tendencia lineal significativa entre ambas ($p = 0,01$).

una parte imprescindible del seguimiento de pacientes con isoimmunización Rh, pero unido a la valoración de los antecedentes obstétricos, la determinación de anticuerpos y los signos ecográficos (2,3,6,13,14,15).

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con los datos publicados y confirman que existe una correlación inversa entre la hemoglobina fetal y VSM-ACM y que es una técnica válida para predecir anemia fetal moderada y severa junto con las consideraciones obstétricas descritas (2,3,4,6,7). Todos los fetos sin anemia o con anemia leve presentaron una VSM-ACM <1,50 MoM. A pesar de incluir en el estudio mediciones de VSM-ACM por encima de la semana 35 de gestación, al correlacionar la hemoglobina calculada con la real, no se obtienen falsos positivos. Ello difiere de lo publicado en diversos estudios (16). También, a pesar de existir un porcentaje no despreciable de pacientes en las que el tiempo transcurrido desde la estimación de la hemoglobina hasta el nacimiento fue \geq a 14 días, no se obtienen falsos positivos ni negativos (17). Si bien es cierto que todos son casos en los que no existe anemia o presentan sólo anemia leve, que es lo clínicamente importante, la correlación exacta de las cifras de hemoglobina es menos precisa en estas pacientes.

En el estudio se incluyen casos de isoimmunización anti-K, una gestación gemelar bicorial biamniótica y varios fetos a los que se somete a más de una TIU, corroborando así que la capacidad de la medición de la VSM-ACM para predecir anemia moderada-severa es aplicable a dichos casos, con las rectificaciones descritas en las TIU múltiples (8).

Entre los resultados conviene señalar que 2 de los 3 casos de falsos negativos presentan una anemia muy severa, en los que la sola presencia de hidrops es suficiente criterio de gravedad y reflejo de una situación hemodinámica severa y descompensada, que minimiza por innecesaria la poca precisión de la VSM-ACM en la determinación del grado de anemia.

CONCLUSIÓN

La medición de la VSM-ACM se plantea como un instrumento no invasivo clave en casos de anemia fetal moderada y severa que son los clínicamente cruciales por la necesidad de una actuación obstétrica activa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo de isoimmunización eritrocitaria. 2008. Hallado en: www.sego.es.
2. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, *et al*. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
3. Scheier M, Hernández-Andrade E, Carmo A, Dezelega V, Nicolaidis KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:432-6.
4. Dukler D, Oepkes D, Seaward G, *et al*. Noninvasive tests to predict fetal anemia: a study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1310-4.
5. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:323-30.
6. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, *et al*. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400-5.
7. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, *et al*. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156-64.
8. Detti L, Oz U, Guney I, *et al*. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1048-51.
9. Alshimmiri MM, Hamoud MS, Al-Saleh EA, Mujaiabel KY. Prediction of fetal anemia by middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus isoimmunization. *J Perinatol* 2003;23:536-40.
10. Bowman JM, Pollock JM. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1985;66:749-54.
11. Holzgreve W, Tercanli S, Surbek D, Miny P. Invasive diagnostic methods. *Fetal Medicine*. London: Churchill Livingstone 1999:417-33.
12. Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:85-90.
13. Nicolaidis KH, Bilardo CM, Campbell S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:209-12.
14. Nicolaidis KH, Rodeck Ch, Mibashan RS, Kemp JR. Have Liley charts outlived their usefulness? *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:90-94.
15. Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, *et al*. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. *Lancet* 1988;1:1073-5.
16. Zimmermann R, Durig P, Carpenter RJ, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:746-52.
17. Harrington K, Fayyad A. Prediction of fetal anaemia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:177-85.

Casos Clínicos

RESECCIÓN HISTEROSCÓPICA DEL TABIQUE VAGINAL EN EL SÍNDROME DE HERLYN - WERNER - WÜNDERLICH: REPORTE DE UN CASO

Paulina Daniels S. ¹, Manuel Donoso O. ², José Antonio Arraztoa V. ²

¹ Posgrado de Obstetricia y Ginecología, ² Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de los Andes.

RESUMEN

El síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich es una malformación uterina caracterizada por útero didelfo, hemivagina ciega total o parcial y agenesia renal ipsilateral. Los hallazgos clínicos son variables; en general se manifiesta después de la menarquia como dismenorrea progresiva, secundaria a la criptomenorrea, menos frecuentemente se asocia a infertilidad. Se presenta un caso clínico y su resolución mediante la resección del tabique vaginal por histeroscopia.

PALABRAS CLAVE: **Malformaciones uterinas, dismenorrea, criptomenorrea, infertilidad, histeroscopia**

SUMMARY

Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome is a uterine malformation characterized by uterus didelphys, unilateral blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Its clinical findings are variable; it generally appears after menarche as progressive dysmenorrhea, secondary to cryptomenorrhea, less frequently it's associated with infertility. We present a case report and its resolution by resection of the vaginal septum through hysteroscopy.

KEY WORDS: **Uterine malformations, dysmenorrhea, cryptomenorrhea, infertility, hysteroscopy**

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones Müllerianas son un grupo misceláneo de anomalías uterinas que resultan de alteraciones en el desarrollo, fusión o canalización de los conductos Müllerianos (paramesonéfricos). Estas estructuras son responsables de la formación de las tubas, el útero y los dos tercios superiores de la vagina. El desarrollo y las consiguientes anomalías del sistema reproductor femenino se verifican entre las 6 y 20 semanas de gestación durante la vida fetal. Estas malformaciones afectan en prome-

dio al 4,3% de las mujeres, cifra que varía ampliamente según la clasificación, población y método diagnóstico utilizados (1). Una revisión reciente de la literatura informa una prevalencia de anomalías uterinas congénitas de 6,7% en población fértil, de 7,3% en población infértil y de 16,7% en mujeres con historia de aborto recurrente (2).

La importancia de reconocerlas precozmente radica en prevenir sus complicaciones, como por ejemplo el algia pelviana, la infertilidad y el resultado obstétrico desfavorable.

Estas anomalías pueden ser agrupadas según

el tipo específico de alteración embriológica que las origina o según las similitudes en su presentación clínica. Existen varias clasificaciones descritas, siendo la más utilizada la propuesta por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) (3). Esta consiste en siete grupos generales, que a su vez se subdividen en grupos más pequeños (Tabla I).

Las malformaciones complejas del tracto genital femenino, es decir, aquellas malformaciones uterinas que comparten características de más de una clase descrita y además se acompañan de alteraciones del sistema urinario, no son tan frecuentes, siendo a menudo incorrectamente identificadas y tratadas en forma tardía. Según Ación y cols (4), las razones principales de esta situación son: 1) no pensar que una malformación sea causa de los síntomas de la paciente, y 2) subdiagnosticar estas malformaciones por no tener en cuenta el origen embriológico común de los diferentes elementos

que constituyen el tracto genitourinario.

El síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich (SHWW) corresponde a una de ellas. Es muy poco frecuente, de prevalencia indeterminada, hallándose en la literatura sólo reporte de casos, y se caracteriza por duplicación uterovaginal, obstrucción total o parcial vaginal unilateral, y agenesia renal ipsilateral (4). Actualmente también se le conoce con el nombre de síndrome OHVIRA por su sigla en inglés (uterine didelphys associated with Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly), término más amplio ya que también considera otro tipo de anomalías renales (5). Estas alteraciones son significativamente más frecuentes al lado derecho, sin existir una explicación clara de este hallazgo (6).

Sus síntomas dependen de la obstrucción vaginal, y en casi todos los casos el dolor cíclico es el síntoma predominante, el cual aparece con posterioridad a la menarquia, frecuentemente entre los 12 y 16 años. La presencia de menstruaciones normales confunde y retrasa el diagnóstico. También se presenta como masa pelviana asociada o no a la sintomatología descrita.

En este artículo describimos un caso de este síndrome, su forma de presentación, estrategia diagnóstica y resolución terapéutica.

Caso clínico

Paciente de 13 años, nuligesta, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos, derivada al policlínico de Ginecología del Centro Universitario de Especialidades Médicas de San Bernardo, dependiente de la Universidad de los Andes, por un cuadro caracterizado por dismenorrea severa y progresiva y tumor abdominal. La anamnesis reveló que su menarquia había sido a los 12 años, y que desde entonces presentaba ritmo menstrual de 30-150/VII, con dismenorrea primaria, que se había intensificado con los meses, llegando a ser refractaria al uso de antiinflamatorios no esteroideos por vía oral en dosis convencionales. Por otro lado, en los últimos 3 meses el dolor había experimentado un cambio, pasando de cíclico a permanente en el hemiabdomen inferior, con exacerbaciones durante la menstruación. Al examen físico destacaba un desarrollo puberal compatible con estadio Tanner IV, genitales externos de aspecto normal, himen intacto, y una masa sensible de consistencia aumentada, poco móvil, que ocupaba el hipogastrio y flanco derecho, de aproximadamente 8 cm, sin signos de irritación peritoneal. La ecografía transabdominal reveló un útero didelfo con cavidades endometriales de aspecto normal y hematocolpos, sin reconocerse con claridad la trayectoria vaginal. El

Tabla I

CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS MÜLLERIANAS SEGÚN LA ASRM (1988)

-
- I) Agenesia o hipoplasia Mülleriana
 - a) Vaginal
 - b) Cervical
 - c) Fundal
 - d) Tubal
 - e) Combinada
 - II) Útero unicorno (agenesia o hipoplasia de uno de los ductos Müllerianos)
 - a) Con un cuerno rudimentario comunicante
 - b) Con un cuerno rudimentario no comunicante
 - c) Con un cuerno rudimentario sin cavidad
 - d) Sin cuerno rudimentario
 - III) Útero didelfo (falla de la fusión lateral de la vagina y los ductos Müllerianos)
 - IV) Útero bicorne (fusión incompleta de los cuernos uterinos a nivel del fondo)
 - a) Completo
 - b) Parcial
 - V) Útero septado (reabsorción incompleta o ausente del septo uterovaginal)
 - a) Completo
 - b) Parcial
 - VI) Útero arcuato (indentación leve del fondo por una reabsorción casi completa del septo uterovaginal)
 - VII) Útero expuesto a dietilestilbestrol (DES)
-

TAC helicoidal de abdomen y pelvis demostró agenesia renal derecha y hematocolpos de 8 x 4 cm. La RNM de pelvis identificó un útero didelfo, atresia del canal vaginal derecho en su extremo distal y hematometra y hematocolpos derecho (Figura 1). Los hallazgos fueron compatibles con el SHWW.

Se decidió la resolución quirúrgica mediante resección del tabique vaginal por vía histeroscópica, con un abordaje vaginoscópico. Bajo anestesia general, se colocó a la paciente en posición de litotomía, y se identificó el extremo distal del tabique vaginal mediante ecografía transabdominal y vaginoscopia. Se utilizó como medio de distensión suero fisiológico y solución urológica. Se realizó una incisión del septo con asa recta, bajo guía ultrasonográfica, dando salida a abundante contenido hemático. Se amplió la resección del tabique vaginal con asa curva y tijera hasta obtener finalmente un canal vaginal amplio. El tiempo quirúrgico propiamente tal tuvo una duración de 25 minutos. No fue necesario utilizar material de sutura, y la paciente evolucionó con alivio del dolor abdominal, sin genitorragia, y fue dada de alta a las 48 horas de postoperatorio.

Fue controlada a los 6 meses con examen clínico y vaginoscopia, resultando ambos normales.

DISCUSIÓN

La corrección resectoscópica del tabique vagi-

nal en casos de obstrucción vaginal con hematocolpos secundario, ha sido descrita previamente en la literatura. Tsai y cols (7), publicaron el primer caso de resección de un tabique vaginal por esta vía, obteniendo un resultado efectivo y seguro tras un año de seguimiento, con un procedimiento de 45 minutos, sin embargo, enfatizan que el seguimiento a largo plazo es esencial para asegurar que no haya disminución del calibre vaginal en el tiempo. Por otro lado, Cicinelli y cols (8), reportan un caso de similares características, con la particularidad de utilizar una guía ultrasonográfica durante la cirugía; obtuvieron también un resultado favorable con la ventaja de la disminución del tiempo operatorio (duración de 20 minutos) y la mayor seguridad durante la resección.

Este abordaje terapéutico tendría ventajas sobre la técnica clásica, que implica disrupción del himen en pacientes vírgenes, uso de valvas vaginales, y dificultades técnicas para acceder al tabique vaginal por el estrecho campo operatorio.

En nuestra experiencia, la resección por vía histeroscópica mediante el uso de un resectoscopio, bajo la guía ultrasonográfica, otorgó un resultado exitoso, logrando corregir totalmente la permeabilidad vaginal a través de un procedimiento sencillo, con mejoría de la sintomatología de la paciente, y sin complicaciones a un año de seguimiento.

Es interesante destacar la reciente descripción en la literatura de una nueva técnica quirúrgica

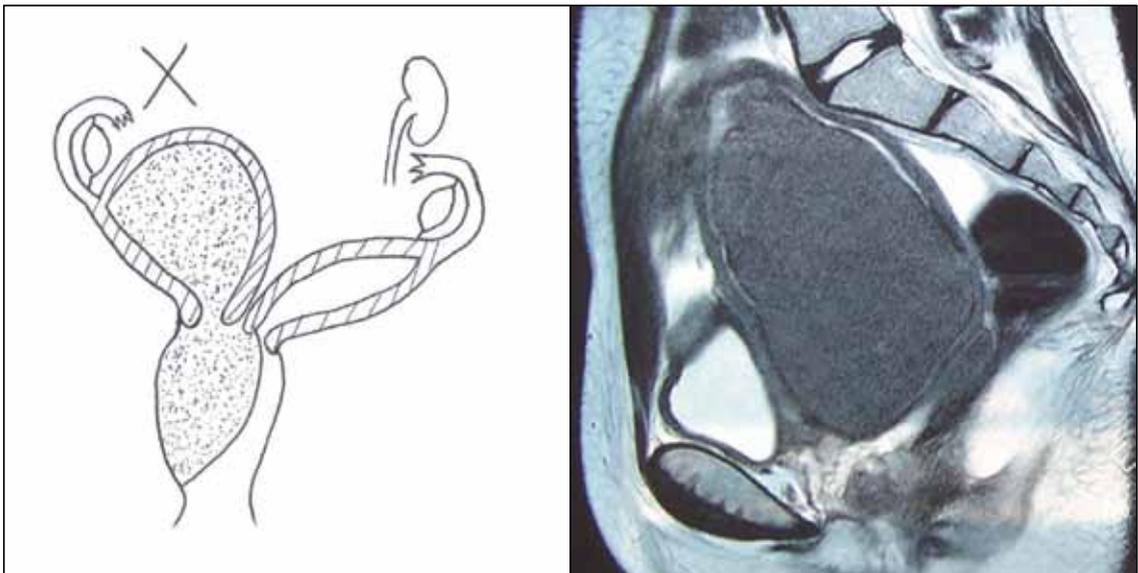


Figura 1. Izquierda: Diagrama de la malformación genital correspondiente a agenesia renal, y hemivagina ciega ipsilateral, con hematometra y hematocolpos secundario (corte frontal). Derecha: Corte sagital de RNM de abdomen y pelvis previa a la cirugía, donde puede apreciarse el gran hematocolpos, el tabique vaginal y el útero doble desplazado

consistente en el uso de una endoprótesis traqueobronquial para mantener la permeabilidad vaginal luego de la excisión del tabique vaginal, que se realizó en una paciente con síndrome de OHVIRA, con el fin de evitar la estenosis vaginal postquirúrgica. En dicho caso se obtuvo un resultado exitoso a un año plazo. Faltan estudios y seguimiento más prolongado para determinar la seguridad y efectividad de este procedimiento en la práctica clínica, como también su indicación precisa (9).

CONCLUSIÓN

El análisis de la literatura como nuestra propia experiencia clínica sugieren que el abordaje histeroscópico parece ser la mejor forma de resolución quirúrgica disponible en la actualidad para este tipo de defectos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-74.
2. Saravelos S, Cocksedge K, Li T. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):415-29.
3. American Fertility Society. Classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusions, tubal occlusions secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988;49(6):944-55.
4. Ación P, Ación M, Sanchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract: new types and revision of classification. *Hum Reprod* 2004;19(10):2377-84.
5. Smith NA, Laufer MR. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil Steril* 2007;87(4):918-22.
6. Vercellini P, Daguati R, Somigliana E, Viganò P, Lanzani A, Fedele L. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review. *Fertil Steril* 2007;87(4):719-24.
7. Tsai E M, Chiang P H, Hsu S C, Su J H, Lee J N. Hysteroscopic resection of vaginal septum in an adolescent virgin with obstructed hemivagina. *Hum Reprod* 1998;13(6):1500-1.
8. Cicinelli E, Romano F, Didonna T, Schonauer L M, Galantino P, Di Naro E. Resectoscopic treatment of uterus didelphys with unilateral imperforate vagina complicated by hematocolpos and hematometra: case report. *Fertil Steril* 1999;72(3):553-5.
9. Cooper A, Merritt D. Novel use of a tracheobronchial stent in a patient with uterine didelphys and obstructed hemivagina. *Fertil Steril* 2010;93:900-3.

Casos Clínicos

SIGNIFICADO DE FLUJO DIASTÓLICO AUSENTE O REVERSO EN EL DOPPLER DE ARTERIA UMBILICAL COMO ÚNICA ALTERACIÓN EN LA EVALUACIÓN DE BIENESTAR FETAL EN FETOS CON TRISOMÍA 21

Juan Carlos Manoli M. ¹, Jorge Carvajal C. ², PhD.

¹ Posgrado de Obstetricia y Ginecología, ² Departamento de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Medicina Materno Fetal, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

La evaluación del bienestar fetal es un desafío clínico. El hallazgo de flujo diastólico ausente o reverso (FDA/FDR) en la velocimetría Doppler de arteria umbilical es considerado un signo de insuficiencia placentaria. Sin embargo, en fetos con trisomía 21 es posible encontrar FDA/FDR en ausencia de insuficiencia placentaria. Se presenta un caso cínico de una embarazada en cuyo feto se sospecha Síndrome de Down, con velocimetría Doppler de la arteria umbilical con FDA/FDR, sin alteración en otras pruebas de evaluación del bienestar fetal y sin signos de hipoxia al nacer, pero con una cardiopatía congénita. Se han reportado escasos casos similares al expuesto, postulándose que un Doppler umbilical con FDA/FDR puede presentarse como consecuencia de una cardiopatía congénita. Expertos en medicina materno-fetal se han enfrentado a situaciones como la del caso reportado pero no conocen evidencia científica que avale la conducta expectante en estos pacientes. Concluimos que en fetos con Síndrome de Down y FDA/FDR en arteria umbilical debe evaluarse cuidadosamente la presencia de cardiopatías congénitas y mantener la sospecha de insuficiencia placentaria, adoptando decisiones en base a esa sospecha.

PALABRAS CLAVE: *Trisomía 21, flujo ausente o reverso en diástole, cardiopatía congénita*

SUMMARY

Evaluation of fetal well-being is a clinical challenge. The finding of absent or reverse diastolic flow (ADF/RDF) in the umbilical artery Doppler velocimetry is considered a sign of placental insufficiency. However, it is possible to find ADF/RDF without placental insufficiency in trisomy 21 fetuses. A clinical case of a pregnant woman having a suspected Down syndrome fetus, with ADF/RDF in the umbilical artery Doppler, without any other alteration in fetal well-being tests with no signs of hypoxia at birth, but with a congenital heart disease is reported. Few cases have been reported showing similar findings, postulating that umbilical artery Doppler with ADF/RDF may be caused by congenital heart disease. Maternal fetal medicine specialist have faced situations like this but they don't know scientific evidence supporting expectant management in these patients. We conclude that fetuses with Down syndrome and ADF/RDF in umbilical artery Doppler should be carefully evaluated by congenital heart disease but keeping a high suspicion of placental insufficiency and acting according to that.

KEY WORDS: *Trisomy 21, absent or reverse diastolic flow, congenital heart disease*

INTRODUCCION

La evaluación de la unidad feto-placentaria (UFP), o del "bienestar fetal", ha sido un desafío desde los comienzos de la obstetricia. A lo largo de la evolución de la especialidad se han desarrollado diferentes métodos y pruebas que pretenden, de la manera más exacta, predecir la presencia o ausencia de bienestar fetal intrauterino. La velocimetría Doppler de la arteria umbilical, en conjunto con otros métodos tradicionales como el registro basal no estresante (RBNE) y el perfil biofísico (PBF), han sido utilizados con éste objetivo para ayudar a definir alternativas de manejo en fetos de riesgo (1). Entre los métodos de evaluación de la unidad feto-placentaria antes descritos, el más importante y que ha permitido disminuir la mortalidad perinatal, es la velocimetría Doppler de la arteria umbilical, específicamente probado usando como medida de resultado el hallazgo de flujo diastólico ausente o reverso (FDA/FDR) (2).

El síndrome de Down es consecuencia de la trisomía del cromosoma 21 (Langdon Down, 1866) y es la única trisomía autosómica de la especie humana de la que sobrevive un número significativo de individuos más allá de un año después del nacimiento. La incidencia global de la trisomía 21 se aproxima a 1 de cada 700 nacimientos; sin embargo, el riesgo varía con la edad materna: ~ 1 en 2.000 nacidos vivos en madres de 25 años, 1 en 200 nacidos vivos en madres de 35 años y 1 en 40 nacidos vivos en madres de 40 años. Existen técnicas ecográficas que permiten precisar el riesgo de aneuploidía asignado por la edad materna, como la medición de translucencia nucal y de hueso nasal en la ecografía de 11-14 semanas. Además existen marcadores séricos que pueden sugerir la gestación de un feto con trisomía 21, como alfa-fetoproteína, estriol no conjugado y fracción libre de subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (3-5).

Se comenta que los fetos con aneuploidías, específicamente trisomía 21 (síndrome de Down), podían presentar alteraciones en el flujo Doppler de la arteria umbilical, con flujo ausente e incluso reverso en diástole, pero en ausencia de compromiso de la unidad feto-placentaria o de la oxigenación fetal, es decir, corresponder a un falso positivo del examen. Reportamos un caso que podría corresponder a esta situación y revisamos si existe evidencia científica que respalde esta aseveración.

Para ese objetivo realizamos una búsqueda en la base de datos PubMed con los siguientes términos Mesh: trisomy fetuses, assessment of fetal well-being y umbilical artery Doppler flow, encon-

trándose un reporte de casos clínicos. Como búsqueda secundaria se utilizaron los siguientes términos Mesh: congenital heart diseases, aneuploidy fetuses, umbilical artery Doppler flow. Además se realizó una búsqueda cruzada entre los términos antes mencionados. Se encontraron 136 artículos, de los cuales se seleccionaron 12 por su relación con el objetivo de éste artículo.

Se conversó con tres médicos obstetras, expertos en medicina materno-fetal y con una vasta experiencia en ecocardiografía fetal, quienes dieron su opinión respecto del manejo de este tipo de pacientes. Las preguntas realizadas fueron: ¿se ha enfrentado alguna vez a un feto con trisomía 21 y Doppler umbilical con FDA/FDR sin otra alteración en pruebas de evaluación de bienestar fetal?; ¿cree válido una conducta expectante o conservadora en este tipo de paciente?; ¿conoce literatura que avale esa conducta?

Caso clínico

Paciente de 40 años con antecedentes de hipertensión crónica sin requerimiento de hipotensores e hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 125 ug al día, con buen control médico. Multípara de 3, dos recién nacidos de término y el último de pretérmino con restricción de crecimiento intrauterino severo y flujo ausente en diástole a la velocimetría Doppler de la arteria umbilical que fue interrumpido a las 31 semanas, vía cesárea, por distocia de presentación.

Cursando un embarazo fisiológico con buen control obstétrico; ecografía fetal 11-14 semanas con translucencia nucal (TN) de 1,8 mm, lo que le confería un riesgo de aneuploidía según edad y corregido por translucencia nucal de 1:162. A las 29+3 semanas en control ecográfico rutinario se constató una estimación de peso fetal de 966 g, corresponde a percentil (pc) 10 según curva Juez y pc 10-25 según curva MINSAL, con imagen quística intraabdominal de 15x20 mm en relación a cámara gástrica, y flujo ausente en diástole al estudio Doppler de la arteria umbilical. Se hospitalizó para estudio, inducción de maduración pulmonar con corticoides y evaluación de la unidad feto-placentaria.

Se realizó ecografía fetal detallada que confirmó imagen de doble burbuja gástrica sugerente de atresia duodenal, hipoplasia de hueso nasal, micrognatia y clinodactilia. Se ofreció cariotipo en muestra de líquido amniótico, pero fue rechazado en decisión conjunta de la paciente y su familia. La ecocardiografía fetal mostró una anatomía sin alteraciones, con función cardíaca conservada y sin signos de hidrops fetal.

Evolucionó con FDA en arteria umbilical de modo persistente; perfil biofísico diario 8/8, líquido amniótico normal y registro basal no estresante diario reactivo hasta el parto.

Se realizó una biometría a las 31+4 semanas (15 días después de su ingreso), con estimación de peso fetal de 1.376 g (pc 2-5 según curva Juez, pc 10-25 según curva MINSAL). Nueva biometría a las 33+4 semanas de gestación constató estimación de peso fetal de 1.526 g (pc <2 según curva Juez, pc 5 según curva MINSAL).

Se constató trabajo de parto espontáneo avanzado a las 33+4 semanas y se asistió el parto vaginal sin incidentes. Recién nacido de sexo femenino, peso 1.240 g, talla 39 cm, perímetro craneano 28 cm, Apgar 8-9 y sin signos de asfixia fetal perinatal (pH en sangre de cordón umbilical 7,21). Al examen físico se constató pliegue simeano en ambas manos, macroglosia e implantación baja de ambos pabellones auriculares. Radiografía de abdomen y evolución clínica compatible con atresia duodenal. Ecocardiografía neonatal mostró comunicación interventricular (CIV), comunicación interauricular (CIA) y ductus arterioso persistente (DAP) con cierre espontáneo, todos sin repercusión hemodinámica. Estudio genético confirmó síndrome de Down.

DISCUSIÓN

Las alteraciones cromosómicas son responsables de aproximadamente el 10% de casos de restricción de crecimiento fetal (RCF) (6). En el caso de los fetos con trisomía 21, en general la asociación es con restricciones de crecimiento de carácter leve a moderada (7). La RCF en el contexto de aneuploidía no es secundaria a insuficiencia placentaria.

En el caso presentado hubo una asociación de restricción de crecimiento intrauterino severa y FDA en el estudio Doppler del cordón umbilical. Clásicamente estos hallazgos orientarían a una insuficiencia placentaria como evento fisiopatológico desencadenante (8,9) y se esperaría que el FDA evolucionara a FDR en aproximadamente 7 días. En el caso presentado, el FDA no pareció deberse a insuficiencia placentaria pues permaneció estable por aproximadamente 4 semanas, sin oligohidramnios (OHA) y sin evidencia de disminución en la oxigenación fetal (pH 7,21). Es posible que el FDA fuera consecuencia de la cardiopatía congénita, detectada en el período neonatal.

Aneuploidía y FDA/FDR: Un estudio descriptivo en 192 fetos con cariotipo conocido y flujo diastólico ausente en la velocimetría Doppler de arteria umbilical, encontró que el 8,3% de los fetos tenían una aneuploidía (10). No existen reportes para conocer

qué porcentaje de fetos con aneuploidía tienen alguna alteración en el estudio Doppler.

Existe un reporte de 3 casos clínicos (11) de fetos con trisomía 21, restricción de crecimiento intrauterino, alteraciones en el estudio Doppler de arteria umbilical, evaluación de líquido amniótico normal y registro basal no estresante reactivo. El primer caso era un embarazo gemelar dicigoto, secundario a fertilización in vitro. El gemelo B presentó las alteraciones. Se confirmó trisomía 21 pero no se realizó evaluación cardiológica, inicialmente por falta de clínica sugerente y posteriormente por pérdida de seguimiento. En los otros dos casos se confirmó insuficiencia aórtica con ecocardiografía postnatal. En este trabajo se postuló que, si bien una de las principales causas de RCF y alteraciones en el Doppler es la insuficiencia placentaria, las alteraciones estructurales del corazón también podrían producir esas alteraciones en el estudio Doppler, situación que ha sido descrita previamente por otros autores (12). La disminución del flujo sanguíneo anterógrado en la aorta fetal durante el diástole podría explicar por qué hay flujo diastólico ausente o reverso en el estudio Doppler de la arteria umbilical (13).

La asociación entre cardiopatía congénita y alteración del Doppler umbilical ha sido reportada (14,15), pero en general en fetos con cardiopatías congénitas mayores, con alteraciones cromosómicas severas y mal resultado perinatal. En un estudio prospectivo observacional se evaluaron ocho fetos con malformaciones congénitas mayores y cromosomopatías incompatibles con la vida. Todos los fetos fueron seguidos con velocimetría Doppler de la arteria umbilical hasta su muerte intrauterina. En todos los fetos se encontró FDA/FDR, con un intervalo entre ésta alteración y la muerte fetal de 1-7 días (media 3,6 días) (14).

Otro estudio de cohorte evaluó la velocimetría Doppler de la arteria umbilical y cerebral media en 115 fetos con cardiopatía congénita previamente diagnosticada, divididos en 3 grupos. Grupo A, fetos con cardiopatía congénita aislada; Grupo B, fetos con cardiopatía congénita complicados con malformaciones extracardíacas, cromosómicas o no cromosómicas, disfunción uteroplacentaria o hidrops fetal no inmune no cardiogénico; Grupo C, control. Este estudio mostró que en fetos con cardiopatías congénitas muy severas o con malformaciones congénitas de origen cromosómico, el flujo ausente o reverso en diástole en la arteria umbilical puede ser un predictor de mal resultado perinatal, con muerte fetal intrauterina o postnatal (15).

La información reportada permite sospechar que en fetos con trisomía 21 y especialmente si

existe cardiopatía congénita, es posible encontrar FDA/FDR de arteria umbilical, que no sea causada por insuficiencia placentaria. Sin embargo esta información no permite una conducta expectante o conservadora en fetos con trisomía 21 y velocimetría Doppler de arteria umbilical con FDA/FDR como única alteración en las pruebas de evaluación de bienestar fetal, pues no es descartable la posibilidad de insuficiencia placentaria y así riesgo de hipoxemia fetal.

En la búsqueda de más información se realizó una entrevista a tres expertos médicos obstetras con una vasta experiencia en ecografía y ecocardiografía fetal para conocer como ellos abordan esta situación.

Dr. Cristian Belmar Jones (16): Refiere que se ha enfrentado a este tipo de pacientes con anterioridad en los cuales no existe alteración alguna en los test de evaluación de la unidad feto-placentaria a excepción del flujo ausente o reverso en el Doppler de arteria umbilical y posteriormente el resultado perinatal es favorable. A su parecer el manejo de estas pacientes debe ser con un seguimiento estricto de la unidad feto-placentaria, con velocimetría Doppler de la arteria umbilical, perfil biofísico y registro basal no estresante tal como se maneja una paciente con sospecha de insuficiencia placentaria, pues no existe evidencia (o por lo menos él no conoce) que sustente otra conducta.

Dr. Luis Medina (17): Refiere haberse enfrentado a esta situación con anterioridad. Su opinión es que es posible manejar de forma más conservadora este tipo de pacientes, solo si existe confirmación genética antenatal de trisomía 21. Si no tiene confirmación genética previa, un feto con flujo Doppler de arteria umbilical ausente o reverso como única anomalía en la evaluación de la unidad feto-placentaria debe ser manejado como una probable insuficiencia placentaria y ser interpretado como un signo de sufrimiento fetal, ya que la disminución en el volumen de líquido amniótico o un registro basal no estresante no reactivo son alteraciones tardías en la evaluación de bienestar fetal. Por último refiere que no tiene conocimiento de literatura que avale la conducta expectante en embarazadas con fetos con trisomía 21 y Doppler umbilical con flujo ausente o reverso en diástole.

Dr. Hernán Muñoz (18): Refiere que se ha enfrentado tanto a este tipo de pacientes como a fetos con FDA/FDR en Doppler de arteria umbilical sin otra alteración en las pruebas de evaluación de bienestar fetal y sin marcadores de aneuploidía. Si bien es cierto que en fetos con aneuploidía los hallazgos al Doppler descritos pueden deberse a cardiopatías congénitas y no a insuficiencia placentaria. Agree-

ga que si hablamos de trisomía 21 y no de otras aneuploidías, en general estos hallazgos al Doppler serían secundarios a una disfunción vascular placentaria y por lo tanto no se debería adoptar una conducta expectante o conservadora. Por último señala que, pese a que las conductas adoptadas en el hemisferio norte difieren de las adoptadas en el hemisferio sur respecto al manejo de trisomía 21, no conoce literatura que avale una conducta expectante.

CONCLUSIONES

Reportamos un caso de una embarazada cuyo feto presenta aneuploidía (síndrome de Down) y velocimetría Doppler de la arteria umbilical con FDA/FDR, sin alteración en otras pruebas de evaluación del bienestar fetal. El resultado perinatal sugiere que la RCF y la alteración del Doppler no fueron consecuencia de insuficiencia placentaria.

Los fetos con trisomía 21 pueden presentar alteraciones en el estudio Doppler de la arteria umbilical, ya sea con flujo ausente o reverso como única alteración en los test de evaluación de la unidad feto-placentaria, lo que pudiera deberse a una cardiopatía congénita que frecuentemente acompaña a estos fetos y no a insuficiencia placentaria.

Pese a ello, no existe evidencia en la literatura que avale una conducta expectante en el manejo obstétrico de pacientes con trisomía 21 y flujo ausente o reverso en el estudio Doppler de la arteria umbilical fetal. Es más, esta reportado que fetos con aneuploidías y los hallazgos descritos al Doppler umbilical, tienen malos resultados perinatales, secundario a las malformaciones congénitas mayores que presentan estos fetos.

Expertos en medicina perinatal confirman los hallazgos en la literatura y manifiestan que éstas pacientes no deben ser manejadas en forma expectante.

CONCLUSIÓN

Concluimos que, si bien es posible encontrar fetos con trisomía 21 y Doppler umbilical con FDA/FDR sin otra alteración en las pruebas de evaluación de bienestar fetal, éstos pacientes deben ser manejados en forma activa, como si se sospechara una insuficiencia placentaria. Recomendamos una evaluación exhaustiva de la anatomía cardíaca en fetos con aneuploidía que presenten FDA/FDR en la velocimetría Doppler de arteria umbilical, ya que una cardiopatía congénita pudiera ser la responsable de dicha alteración en los flujos sanguíneos fetales al Doppler.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vergani P, Andreotti C, Roncaglia N, Zani G, Pozzi E, Pezzullo JC, et al. Doppler predictor of adverse neonatal outcome in growth restricted fetus at 34 weeks' gestation or beyond. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1007-11.
2. Alfirievic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1379-87.
3. Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré M, et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetics in Medicine* 2009;11(9):611-6.
4. Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome – a short review. *Braz J Biol* 2008;68(2):447-52.
5. Wiseman F, Alford K, Tybulewicz V, Fisher E. Down syndrome – recent progress and future prospects. *Human Molecular Genetics* 2009;18(1):R75-R83.
6. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168: 547-55.
7. Kurjak A, Kirkinen P. Ultrasonic growth pattern of fetuses with chromosomal aberrations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:223-5.
8. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1534-42.
9. Salafia CM, Pezzullo JC, Minior VK, Divon MY. Placental pathology of absent and reverse end-diastolic flow in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 1997;90:830-6.
10. Rizzo G, Pietropoli A, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Chromosomal abnormalities in fetuses with absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors for an abnormal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:827-31.
11. Wong G, Levine D. Fetuses with trisomy 21 having conflicting findings on antenatal testing for fetal well-being. *J Ultrasound Med* 2005;24:1541-5.
12. Al-Gazali W, Chapman MG, Chita SK, Crawford DC, Allan LD. Doppler assessment of umbilical artery blood flow for the prediction of outcome in fetal cardiac abnormality. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:742-5.
13. Goldhaber SZ, Brown WD, Sutton MG. High frequency of mitral valve prolapsed and aortic regurgitation among asymptomatic adults with Down's syndrome. *JAMA* 1987;258:1793-5.
14. Hsieh FJ, Chang FM, Ko TM, Chen HY, Chen YP. Umbilical artery flow velocity waveforms in fetuses dying with congenital anomalies. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:478-82.
15. Meise C, Germer U, Gembruch U. Arterial Doppler ultrasound in 115 second and third-trimester fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:398-402.
16. Dr. Cristian Belmar Jones, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Profesor Auxiliar Escuela Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Estudios postdoctorales en Londres en las áreas de Cardiopatías Congénitas y Ecocardiografía Fetal.
17. Dr. Luis Medina Herrera, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Unidad de Alto Riesgo Obstétrico, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Staff en Centro de Diagnóstico e Investigaciones Perinatales (CEDIP), Estudios postdoctorales en Ecocardiografía anatómica y funcional en Perinatal Research Branch, National Institutes of Health (NIH).
18. Dr. Hernán Muñoz Salazar, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Profesor Asociado Universidad de Chile, Vicepresidente de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, Miembro del Task Force of Fetal Echocardiography, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).

Casos Clínicos

VAGINOSIS CITOLÍTICA: UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POCO FRECUENTE DE VULVOVAGINITIS MICÓTICA A REPETICIÓN

Paolo Ricci A. ¹, Luis Contreras M. ², Luis Contreras S. ^a

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

^a Alumno, Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello.

RESUMEN

Los síntomas compatibles con vaginitis y vaginosis, son la causa más frecuente de consulta al ginecólogo. La descarga vaginal abundante y el prurito, constituyen la primera sospecha de estas patologías. Sin embargo, debemos tener presente que el aumento significativo de lactobacilos, conocido como lactobacilosis, puede expresarse también con los mismos síntomas y signos de una vulvovaginitis micótica. Si esta condición se mantiene en el tiempo, puede provocar un grado de acidez anormal en la vagina, y puede llevar a una lisis de las células epiteliales que se conoce como vaginosis citolítica. Este diagnóstico, aunque es poco frecuente, debemos sospecharlo especialmente, en aquellas mujeres que relatan tener múltiples consultas por candidiasis vaginal, con escasa o nula respuesta frente a la terapia antimicótica.

PALABRAS CLAVE: *Vaginosis citolítica, vulvovaginitis, lactobacilos, lactobacilosis, citólisis, flora comensal, micosis vaginal*

SUMMARY

The symptoms consistent with vaginitis and vaginosis are the most common cause of the visit to the gynecologist. Heavy vaginal discharge and pruritus are the first suspicion of this pathology. However, the significant increase in lactobacilli, known as lactobacillosis can be expressed also with the same symptoms and signs of a fungal vulvovaginitis. If this condition is maintained over time, can cause abnormal acidity in the vagina, and may lead to epithelial cell lysis, which is known as cytolytic vaginosis. This diagnosis, although rare, should be suspected especially in women who reported having multiple consultations for vaginal candidiasis, with little or no response to antifungal therapy.

KEY WORDS: *Cytolytic vaginosis, vulvovaginitis, lactobacilli, lactobacillosis, citolysis, commensal flora, vaginal mycosis*

INTRODUCCIÓN

La vaginosis y vaginitis son patologías extremadamente frecuentes. Los síntomas vaginales constituyen la razón más común para consultar al ginecólogo (1). La mayoría de los casos son debido a *Candida Sp.* (2) y se presentan con flujo aumentado y prurito vaginal.

El lactobacilo es la bacteria que encontramos en mayor cantidad en la vagina. Su contribución principal es sobre el pH vaginal, para así mantener el equilibrio y protección contra bacterias eventualmente patógenas (3-5).

La presencia de 5 bacilos por cada 10 células escamosas en el flujo de descarga vaginal, ha sido definido como un factor protector para candidiasis vaginal (6). Otro mecanismo de protección otorgado por los lactobacilos, es la inhibición de la adherencia de la *Candida* a las células epiteliales vaginales, a través de la producción de sustancias antimicrobianas (peróxido de hidrógeno, bactericidas y biosurfactantes), competencia por nutrientes (arginina deiminasa) y competencia por receptores (adhesión al epitelio) (7-9). Se han identificado 20 tipos diferentes de lactobacilos en la vagina humana (10).

Debido a todo lo anterior, el lactobacilo es considerado una bacteria comensal, cuya presencia es un factor protector en la vagina. Sin embargo, se han registrado y descrito casos en la literatura médica, de mujeres con un aumento excesivo de lactobacilos, lo que se conoce como lactobacilosis (11). Esta condición provoca una acidificación extrema del medio vaginal, lo cual puede llevar a la consecuente lisis de las células epiteliales. Esta entidad patológica se conoce como vaginosis citolítica (12-14) y generalmente se confunde con la vulvovaginitis micótica por *Candida albicans* (13,14).

A continuación describimos un caso clínico correspondiente a vaginosis citolítica.

Caso clínico

Mujer de 35 años, nulípara, que consulta por flujo vaginal abundante, tipo leucorrea y prurito. Relata que ha acudido a cuatro ginecólogos durante el último año, recibiendo tratamiento en todas las consultas, por una sospecha de vulvovaginitis micótica, sin respuesta frente a los medicamentos empleados. Ha utilizado fluconazol oral, clotrimazol y miconazol-tinidazol en óvulos, pomadas de clotrimazol y nistatina, en múltiples ocasiones. La descarga de flujo es abundante y aumenta aún más en forma cíclica. En uno de los controles se encontró un ectropión, que fue tratado con crioterapia, sin embargo, no hubo disminución del flujo vaginal.

Además relata que en los últimos meses presenta sensación de quemadura en la mucosa vaginal y se ha agregado dispareunia. Relata que en algunas ocasiones el flujo forma verdaderas costras de color blanco, sobre las paredes vaginales.

Al examen ginecológico destacaba un flujo abundante de color blanco y eritema sobre las paredes vaginales.

Debido al antecedente de múltiples tratamientos con antimicóticos sin respuesta, se tomó una muestra de flujo para PCR y se realizó un examen directo al fresco, tinción de gram y cultivo. Los exámenes descartaron la presencia de *Candida* y bacterias como *Gardnerella*, *Trichomonas* y *Chlamidia*, entre otras. Las pruebas demostraron solamente la presencia de lactobacilos en abundancia.

Se tomaron biopsias de la mucosa vaginal, que mostraron lisis de células epiteliales, destacando la fragmentación de células y salida de núcleos. Además de una gran cantidad de lactobacilos alargados (Figura 1 a 4).

Se midió el pH vaginal en ambas fases del ciclo, variando entre 3 y 4, encontrándose mayoritariamente en el valor más bajo. Debido a la clínica, examen ginecológico y pruebas de laboratorio, se cumplieron los criterios para realizar el diagnóstico de vaginosis citolítica. Se inició tratamiento para controlar la población de lactobacilos, con antibióticos. Se utilizaron duchas vaginales de bicarbonato de sodio, para controlar el pH. Las mediciones de pH de control, demostraron la efectividad del tratamiento, encontrándose entre 5 y 6 mayoritariamente.

DISCUSIÓN

La vaginosis citolítica (VC) es una condición patológica muy poco frecuente, y que en la mayoría de las veces queda olvidada. Se trata de mujeres

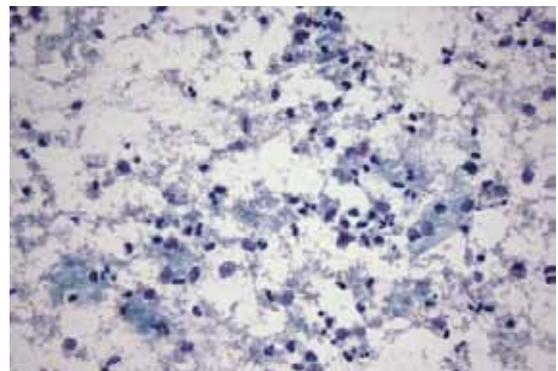


Figura 1. Frotis citológico con marcada citolisis en células escamosas y presencia de numerosos lactobacilos. Citología Papanicolaou, aumento 400x.

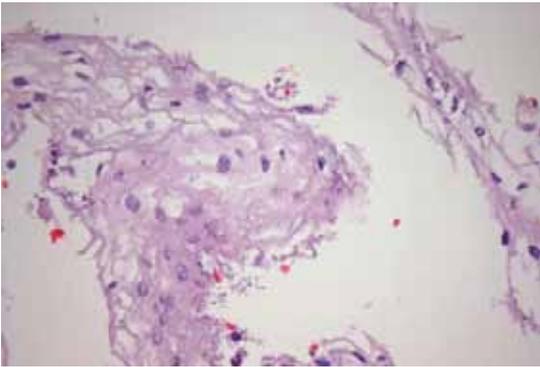


Figura 2. Corte de cuello uterino con presencia de numerosos lactobacilos sobre la superficie epitelial. Tinción Hematoxilina-Eosina, aumento 400x.

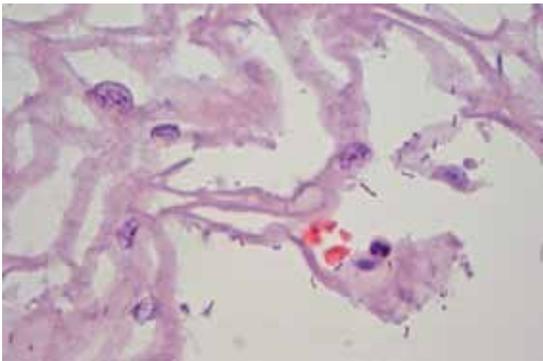


Figura 3. Corte de cuello uterino con presencia de numerosos lactobacilos sobre la superficie epitelial. Tinción Hematoxilina-Eosina, aumento 1000x.

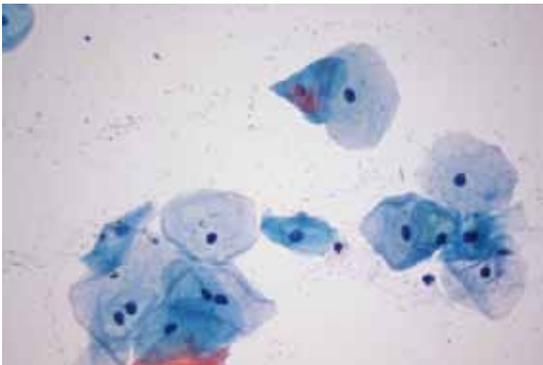


Figura 4. Células intermedias y superficiales en frotis vaginal de control con menor cantidad de lactobacilos que en frotis ilustrado en Figura 1. Papanicolaou, aumento 400x.

en edad reproductiva, que generalmente consultan múltiples veces al ginecólogo, debido a un flujo vaginal persistente. No infrecuente que se les recete un antimicótico local, al confundirse con una micosis corriente por *Candida albicans*. Tampoco es infrecuente, que ante la nula respuesta frente al tratamiento, se cambien de médico, continuando con diferentes antimicóticos. Tal como sucedió en el caso descrito. Por lo tanto debemos sospecharla en quien nos relata que a pesar de múltiples tratamientos antimicóticos, continúa con los síntomas. La vaginosis citolítica se presenta con prurito, ardor y frecuentemente con dispareunia. Estos síntomas aumentan durante la fase lútea.

El exceso de lactobacilos se conoce como lactobacilosis, la cual puede llevar a bacteremia (15) e incluso a septicemia en pacientes inmunocomprometidos (16). Deficiencias o alteraciones del complemento o de inmunoglobulinas, podrían ser la causa del desarrollo de VC. La lactobacilosis vaginal se asocia generalmente a lactobacilos extremadamente largos, y conocidos como leptothrix. La causa de esta transformación morfológica es desconocida y se asocia a descarga de flujo abundante, 7 a 10 días después de la menstruación (17).

Algunos estudios han demostrado que los lactobacilos son más abundantes en aquellas mujeres con glicemia elevadas (18,19), y esta condición podría deberse al aumento de glicógeno en las paredes vaginales.

Los criterios diagnósticos incluyen la ausencia de tricomonas, gardnerella y *Candida*, un aumento de los lactobacilos, presencia escasa de leucocitos, evidencia de citólisis, presencia de descarga excesiva de flujo y un pH vaginal entre 3,5 y 4,5 (14). La descarga de flujo vaginal, el prurito y muchas veces una sensación de quemadura, suelen ser cíclicas (19) (Tabla I).

La VC frecuentemente se confunde con candidiasis vaginal (20). Un estudio demostró que en estas pacientes, se demuestran sobre 200 colonias de lactobacilos, con un score de Nugent de cero (21).

La VC puede ser causa de vulvodinia (22), que si no se sospecha e identifica, retrasará el tratamiento, provocando dispareunia, que teóricamente podría llevar al desarrollo de un vaginismo.

Importante en la confirmación diagnóstica es la observación por microscopía, ya que nos permitirá demostrar la presencia de citólisis (13). Característica es la observación de células epiteliales fragmentadas y/o núcleos libres debido a la lisis (20). La citólisis es producto de la presencia abundante de flúor, probablemente debido a la mayor

cantidad de ácido láctico, como también a la mayor producción de peróxido de hidrógeno (21). Los lactobacilos adheridos a las células fragmentadas pueden confundirse con las llamadas "clue cells" de las vaginosis bacterianas (22).

Tabla I
CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO
DE VAGINOSIS CITOLÍTICA

Síntomas y signos: Prurito y/o ardor vaginal. Aumento de la descarga de flujo vaginal. Frecuentemente aumentan en la fase lútea, por lo que se trata de síntomas y signos que se exacerban cíclicamente.

Examen ginecológico: Descarga abundante de flujo de aspecto de leucorrea e irritación de la mucosa vaginal.

Cultivo vaginal: Desarrollo de flora comensal (lactobacilos). Ausencia de otros microorganismos patógenos como *Candida albicans*, *Trichomonas*, clamidias, entre otros patógenos, como causantes de los signos y síntomas vaginales.

Estudio de gram: Compatible con identificación de lactobacilos abundantes. Ausencia o escasos leucocitos.

Medición del pH vaginal: Anormalmente ácido, entre 3,5 y 4,5. Teniendo presente que el pH normal es entre 4,5 y 5,5.

Estudio por microscopía: Demostración en biopsia o extendido citológico, de lisis en las células epiteliales. Destaca la fragmentación celular y la presencia de núcleos fuera de la célula. Observación de abundantes lactobacilos, sueltos y adheridos a las células epiteliales.

Características frecuentes de los lactobacilos: Se observan cambios morfológicos, destacando la presencia de lactobacilos alargados (*leptothrix*).

Por otro lado, actualmente se han identificado toxinas específicas, con actividad citolítica en diferentes bacterias vaginales. Un ejemplo es la *Gardnerella vaginalis*. Se trata de la *vaginolisina*, un citolítico específico del epitelio vaginal humano (23,24). Tal vez, estos lactobacilos asociados a VC, que se sabe pueden tener cambios morfológicos, también son capaces de producir toxinas específicas, que pueden provocar la lisis celular.

En un estudio con 101 mujeres entre 15 y 50 años, que consultaron por flujo vaginal y/o mal olor, vaginosis bacteriana se diagnosticó en el 34% y candidiasis en el 23%, *Clamidia tracomatis* 15%, *Trichomonas* 9%, *Herpes* 7% y *Neisseria gonorrhoeae* 1%; entre estas mujeres destaca que en el 5% se diagnosticó VC (25). Un estudio de 210

mujeres con flujo vaginal y otros signos y síntomas que sugerían una vulvovaginitis micótica, demostró que en el 7,1% de los casos correspondía a una VC (20). Otro estudio de 2.947 frotis vaginales, evidenció que en el 1,8% de los casos se cumplía con los criterios citológicos de una vaginosis citolítica (26). Una revisión efectuado en trabajadoras sexuales, detectó VC en el 1,9% (27).

Entre las medidas más importantes en el tratamiento, debemos controlar el pH ácido, para lo cual podemos utilizar lavados con bicarbonato de sodio. (13,14,22). Un seguimiento de 47 mujeres con VC, demostró que después de 2 ciclos de duchas vaginales con bicarbonato de sodio, 32 mujeres presentaron una mejoría en sus síntomas y signos (21). Otra medida importante es el tratamiento con antibióticos, que pueden controlar o disminuir la población aumentada de lactobacilos (17,20).

Algunos estudios han demostrado que ciertas mutaciones genéticas, pueden otorgar resistencia frente a algunos antibióticos. Un estudio realizado este año, demostró que una mutación en 23S rRNA, se asocia a resistencia a la eritromicina (28). Esta mutación también ha sido identificada en otras bacterias, tanto de la vagina (29) como de otros órganos, otorgando la misma resistencia a macrólidos (30).

Diferentes estudios han demostrado que el uso de probióticos, conteniendo lactobacilos, pueden disminuir la probabilidad de presentar vaginosis bacteriana, candidiasis vulvovaginal e infecciones urinarias (31,32). Sin embargo, el uso indiscriminado de estos productos podría ser la razón del aumento anormal de lactobacilos vaginales, que eventualmente llevan a una vaginosis citolítica. En la literatura se han descrito algunos casos de sepsis por lactobacilos, asociados a terapias con prebióticos (33,34).

CONCLUSIÓN

En casos de vulvovaginitis a repetición o de múltiples consultas por sospecha de micosis vaginal, con escasa respuesta frente a antimicóticos, debemos sospechar la presencia de vaginosis citolítica. La lactobacilosis y la vaginosis citolítica, son diagnósticos que pueden confundirse con vulvovaginitis micótica, debido a la similitud de síntomas y signos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. JAMA 2004;291(11):1368-79.
2. Spiegel CA. Vaginitis/vaginosis. Clin Lab Med 1989;9(3):525-33.

3. Eschenbach DA. Vaginal infection. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26(1):186-202.
4. Garg KB, Ganguli I, Das R, Talwar GP. Spectrum of *Lactobacillus* species present in healthy vagina of Indian women. *Indian J Med Res* 2009;129(6):652-7.
5. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008;30(3):453-68.
6. Osset J, García E, Bartolomé RM, Andreu A. Role of *Lactobacillus* as protector against vaginal candidiasis. *Med Clin (Barc)* 2001;117(8):285-8.
7. Osset J, García E, Bartolomé RM, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 2001;183(3):485-91.
8. Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect* 2000;2(5):543-6.
9. Lepargneur JP, Rosseau V. Protective role of the Doderléin flora. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002;31(5):485-94.
10. Dimitonova SP, Bakalov BV, Aleksandrova-Georgieva RN, Danova ST. Phenotypic and molecular identification of lactobacilli isolated from vaginal secretions. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41(6):469-77.
11. Libalová Z, Cepický P, Malina J, Stanslický K, Kuzeľová Z, Medalová Z, et al. Vulvovaginitis. Occurrence and importance of mixed and unclassifiable pictures. *Ceska Gynekol* 2007;72(1):32-7.
12. Ramírez-Santos A, Pereiro Jr M, Toribio J. Vulvovaginitis de repetición. Valoración diagnóstica y manejo terapéutico. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:190-8.
13. Secor RM. Cytolytic vaginosis: a common cause of cyclic vulvovaginitis. *Nurse Pract Forum* 1992;3(3):145-8.
14. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(4 Pt 2):1245-9.
15. Husni RN, Gordon SM, Washington JA, Longworth DL. *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis: review of 45 cases. *Clin Infect Dis* 1997;25(5):1048-55.
16. Shopova E. *Lactobacillus* spp. as part of the normal microflora and as pathogens in humans. *Akush Ginekol (Sofia)* 2001;42(2):22-5.
17. Horowitz BJ, Mårdh PA, Nagy E, Rank EL. Vaginal lactobacillosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):857-61.
18. Galask RP. Vaginal colonization by bacteria and yeast. *Am J Obstet Gynecol* 1998;158(4):993-5.
19. Hutti MH, Hoffman C. Cytolytic vaginosis: an overlooked cause of cyclic vaginal itching and burning. *J Am Acad Nurse Pract* 2000;12(2):55-7.
20. Cerikcioglu N, Beksac MS. Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12(1):13-6.
21. Shopova E, Tiufekchieva E, Karag'ozov I, Koleva V. Cytolytic vaginosis-- clinical and microbiological study. *Akush Ginekol (Sofia)* 2006;45 Suppl 2:12-3.
22. Paavonen J. Vulvodynia --a complex syndrome of vulvar pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(4):243-7.
23. Gelber SE, Aguilar JL, Lewis KL, Ratner AJ. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *J Bacteriol* 2008;190(11):3896-903.
24. Randis TM, Kulkarni R, Aguilar JL, Ratner AJ. Antibody-based detection and inhibition of vaginolysin, the *Gardnerella vaginalis* cytolysin. *PLoS One* 2009;4(4):e5207.
25. Wathne B, Holst E, Hovellius B, Mårdh PA. Vaginal discharge-comparison of clinical, laboratory and microbiological findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73(10):802-8.
26. Demirezen S. Cytolytic vaginosis: examination of 2947 vaginal smears. *Cent Eur J Public Health* 2003;11(1):23-4.
27. Amaral R, Giraldo PC, Gonçalves AK, Junior JE, Santos-Pereira S, Linhares I, et al. Evaluation of hygienic douching on the vaginal microflora of female sex workers. *Int J STD AIDS* 2007;18(11):770-3.
28. Begovic J, Huys G, Mayo B, D'Haene K, Florez AB, Lozo J, et al. Human vaginal *Lactobacillus rhamnosus* harbor mutation in 23S rRNA associated with erythromycin resistance. *Res Microbiol* 2009;160(6):421-6.
29. Pereyre S, Gonzalez P, De Barbeyrac B, Carnige A, Renaudin H, Charron A, et al. Mutation in 23S rRNA account for intrinsic resistance to macrolides in *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma fermentans* and for acquired resistance to macrolides in *M. hominis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(10):3142-50.
30. Lee SY, Ning Y, Fenno JC. 23S rRNA point mutation associated with erythromycin resistance in *Treponema denticola*. *FEMS Microbiol Lett* 2002;207(1):39-42.
31. Abad CL, Safdar N. The role of *Lactobacillus* probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. *J Chemother* 2009;21(3):243-52.
32. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(2):266-72.
33. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;115(1):178-81.
34. Zein EF, Karaa S, Chemaly A, Saidi I, Daou-Chahine W, Rohban R. *Lactobacillus rhamnosus* septicemia in a diabetic associated with probiotic use: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008;66(2):195-8.

Casos Clínicos

QUISTE DE INCLUSIÓN EPIDÉRMICO VULVAR COMO COMPLICACIÓN TARDÍA DE CIRCUNCISIÓN RITUAL

Jorge Andrés Robert S. ¹, Roberto Yazigi I. ¹, Paolo Ricci A. ¹, Antonio Piottante B. ²

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, ² Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes.

RESUMEN

Presentamos un caso de quiste de inclusión epidérmico, como complicación tardía, en una mujer africana con antecedente de mutilación genital tipo II o clitoridectomía total, durante su infancia.

PALABRAS CLAVE: *Quiste de inclusión epidérmico vulvar, quiste para-clitorideo, quiste vulvar, pseudohipertrofia de clitoris*

SUMMARY

We report a case of epidermal inclusion cyst as a late complication in an African woman with history of ritual genital mutilation type II or total excision during childhood.

KEY WORDS: *Vulvar epidermoid inclusion cyst, para-clitoris cyst, vulvar cyst, pseudo-hypertrophy of the clitoris*

INTRODUCCIÓN

Los tumores benignos y malignos constituyen el 22% de la patología vulvar. Entre los más frecuentes se encuentran: quiste de inclusión epidérmico, léntigo, quiste por obstrucción del conducto excretor de la glándula de Bartholino, carcinoma in situ, nevus melanocítico, acrocordón, quiste mucoso, hemangioma, hiperpigmentación post-inflamatoria, queratosis seborreica, várices, hidroadenomas, verrugas y carcinoma de células basales. Entre los menos frecuentes destacan los neurofibromas, implantación de tejidos ectópicos, siringomas y abscesos (1). La gran variedad de tumores que pueden afectar la vulva, en la mayoría de los casos hace indispensable la biopsia para confirmar un diagnóstico.

Aunque infrecuentes, entre los diagnósticos diferenciales se encuentran los quistes como complicación de una circuncisión del clitoris. El origen

de la paciente, y el antecedente de la exposición a esta práctica ritual durante la etapa infantil, lo que aún ocurre en algunos países del continente africano, debe hacer sospechar esta posible etiología.

Se presenta un caso de quiste de inclusión epidérmico vulvar como complicación tardía de una circuncisión genital femenina.

Caso clínico

Mujer de 38 años, originaria de Eritrea, multípara de 2 cesáreas, que consulta en octubre del 2009 por aumento de volumen en la región vulvar de varios años de evolución. Relata que no le produce interferencia con la micción ni con la actividad sexual, sin embargo tiene molestias ocasionadas por el volumen del tumor. No se registran otros antecedentes médicos de importancia. El examen físico general es normal. Al examen ginecológico

destaca en la región supra-clitorídea, un aumento de volumen ovalado, de aproximadamente 3 x 2 x 2 cm, quístico e indoloro a la palpación (Figura 1). No se visualizó el clítoris, en cuyo lugar estaba el tumor descrito. Los labios menores y mayores eran de aspecto normal. La observación de la vagina y del cuello uterino no reveló alteraciones.



Figura 1. Tumor observado en la posición normal del clítoris.

La ecografía ginecológica confirmó la presencia de útero y ovarios de aspecto normal. El tumor demostró un contenido homogéneo denso semejante al de los quistes endometriósicos y sin evidencia de flujo sanguíneo en su interior (Figura 2).

Con anestesia regional y en posición ginecológica, se realizó la extirpación completa del tumor, disecando con tijeras el plano entre la superficie del tumor y el celular subcutáneo/piel (Figuras 3 y 4). La biopsia intra-operatoria demostró que se trataba de un quiste de inclusión epidérmico, sin atipias, lo que fue confirmado en la biopsia diferida (Figura 5). Se resecó la piel redundante y se suturó con monocril 5/0 subcuticular (Figura 6).

Concluida la cirugía y con el diagnóstico anatómo-patológico de quiste de inclusión epidérmica y la confirmación de ausencia de clítoris sumado al



Figura 2. Visión ecográfica del tumor.



Figura 3. Se observa el quiste durante su extirpación.

origen étnico de la paciente, se le preguntó directamente por el antecedente de clitoridectomía ritual durante la infancia, lo cual fue confirmado. Fue dada de alta al día siguiente y controlada a los catorce días, con un examen de la zona operatoria normal.



Figura 4. Detalle del quiste una vez extirpado.

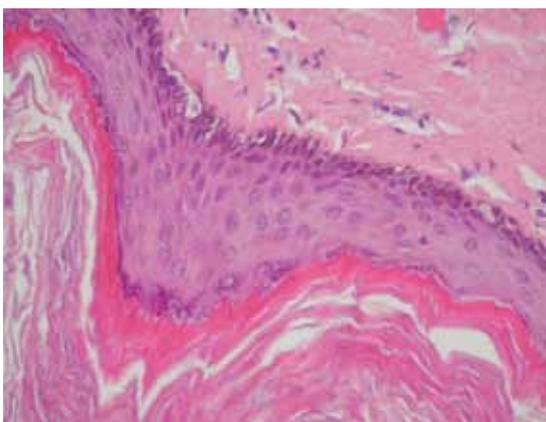


Figura 5. Quiste revestido por epitelio escamoso maduro, con áreas de acantosis (engrosamiento) y queratinización acentuada (en la cavidad se ven numerosas escamas córneas desprendidas).



Figura 6. Resultado final.

DISCUSIÓN

Aunque inhabituales, se han reportado algunos casos de quistes de inclusión epidérmicos como complicación tardía después de una mutilación genital femenina (2-4). La mayoría de estos informan casos que corresponden a mujeres con antecedente de circuncisión del clítoris, efectuada como costumbre ritual lo que se conoce como "sunna" (del musulmán, tradición o deber), en que se reseca parte o todo el clítoris. Menos frecuente, algunos casos corresponden a la llamada "circuncisión simbólica", en la que no se remueve el clítoris y sólo se hace sangrar "simbólicamente". En estas últimas mujeres no se genera un daño a largo plazo y el clítoris queda intacto. La gran mayoría de los reportes de la literatura corresponden a mujeres con antecedente de este tipo de mutilación ritual, por lo que se describe la extracción del quiste y la preservación del clítoris. En el caso que reportamos, no se encontró el clítoris, por lo que se deduce que fue mutilado en conjunto con el "capuchón" o prepucio protector, tratándose de una mutilación completa o clitoridectomía.

La clitoridectomía constituye tal vez la práctica menor de este ritual al que se ven forzadas unas 6000 mujeres cada día en el mundo (5,6). Los casos más radicales constituyen la llamada infibulación o circuncisión faraónica (7). En estas mujeres se extirpa el clítoris, labios menores y parte de los mayores. Luego se suturan ambos lados de la vulva y se dejan unidos, permaneciendo un pequeño orificio para la salida de la orina y la menstruación. Las piernas, permanecen vendadas y unidas entre sí por un período de tiempo prolongado para facilitar la cicatrización.

La mutilación genital femenina constituye una práctica ritual, forzada, que es realizada aún en por lo menos 28 países, mayoritariamente africanos, en niñas entre los 2 y 7 años de edad. Es una práctica social ritual y no religiosa, cuya persistencia en muchos lugares pretende ser explicada dando una fundamentación religiosa. El objetivo es evitar que las mujeres tengan placer en la relación sexual, para asegurar que no "serán infieles" (8). Hoy la práctica de esta mutilación es ilegal en muchos países de África, donde a pesar de esto, continúa como una costumbre frecuente. Sin embargo, algunos reportes indican que a partir de la década del 40, con la creación de leyes en su contra, se comenzaron a realizar las denominadas mutilaciones "intermedias", que son extirpaciones de diferente cuantía entre la sunna y la infibulación faraónica.

La mutilación genital femenina es más frecuente en África, aunque se ha extendido a países vecinos

y musulmanes de Asia. Los países en que se observa esta práctica son Egipto, Etiopía Eritrea, Sierra Leona, Somalia, Sudán, Benin, Djibouti, Chad, Gambia, Guinea, Kenia, Liberia, Mali, Nigeria, Burkina Faso y Togo, entre otros, y con una menor frecuencia en Malasia e Indonesia. Se cree que por lo menos 130 millones de mujeres han sido sometidas a esta práctica en el mundo (ONU-UNICEF) (8).

Otra forma de clasificación de la mutilación genital femenina ritual, ampliamente utilizada en las publicaciones científicas, es la numérica: la tipo I o remoción sólo del prepucio y/o una pequeña parte del clítoris; la tipo II o remoción completa del clítoris; la tipo III o extirpación del clítoris y labios menores y la tipo IV que corresponde a la infibulación faraónica. Los escasos reportes en la literatura corresponden a quistes de inclusión epidérmica en mujeres con mutilación tipo I. El caso que se presenta, corresponde a un quiste de inclusión en una mujer con mutilación genital de tipo II.

Los síntomas y signos que se describen como causa de la consulta médica en las mujeres que tienen estos quistes de inclusión vulvar son dolor, prurito y aumento de volumen localizado, que según el tamaño, puede interferir en la deambulación o en la actividad física (9). Con menos frecuencia se han descrito mujeres con descarga intermitente o esporádica de flujo desde la zona de cicatriz. También se han descrito casos de ruptura espontánea (7). En la década del setenta se informó un caso infectado con *actinomyces israelii* (10).

El signo que identifica a estos quistes es la presencia de implantación dermoide en el estudio de anatomía patológica en el quiste (7). En su etiopatogenia, estos quistes se producen como complicación tardía a una mutilación efectuada cruentamente, en la clandestinidad, con pocas medidas higiénicas y con instrumental inapropiado para procedimientos quirúrgicos. Muchas de las mujeres expuestas a estas extirpaciones mueren por complicaciones infecciosas inmediatas como el tétano.

Los quistes de inclusión epidérmica pueden ser adquiridos o congénitos. Los adquiridos se pueden observar en la vulva, incluyendo el clítoris, como resultado de la implantación profunda de un trozo de epidermis, debido a una herida penetrante o una incisión quirúrgica. Los congénitos corresponden a los pilonidales, que son producto del cierre incompleto de los pliegues genitales donde habitualmente se desarrollan (11).

Debemos mencionar que también se han descrito estos quistes de inclusión epidérmica vulvar en mujeres sin antecedente de circuncisión ritual, probablemente asociados a traumas (12). En una revisión de 40 casos de quistes benignos de vulva,

el 25% correspondió a quistes de inclusión epidérmica (13). Algunos casos de quistes contienen en su interior calcificaciones como parte de la respuesta inflamatoria (14).

Finalmente, debemos mencionar que a simple vista, los quistes de inclusión que afectan al clítoris pueden simular una hipertrofia de éste (2,15). Otros diagnósticos diferenciales del quiste de inclusión clitorideano que debemos tener presente principalmente en mujeres jóvenes, son la hipertrofia verdadera de clítoris por hiperplasia adrenal y la neurofibromatosis (16).

CONCLUSIONES

Entre los diagnósticos diferenciales de tumor vulvar debemos considerar el quiste de inclusión epidérmico. Aunque es poco frecuente, debe sospecharse si existen antecedentes de circuncisión ritual, cirugías previas y/o traumas, que puedan haber facilitado la inclusión y secuestro en profundidad de epidermis. La circuncisión ritual, que puede comprender desde la clitoridectomía hasta la amputación completa de labios menores y parcial de los labios mayores, que en su grado mayor es conocida como infibulación faraónica, es una práctica de violencia contra mujeres jóvenes que, a pesar de ser ilegal, aun se realiza en algunos países de África.

BIBLIOGRAFÍA

- Hood AF, Lumadrué J. Benign vulvar tumors. *Dermatol Clin* 1992;10(2):371-85.
- Rizk DE, Mohammed KH, Joshi SU, Al-Shabani AY, Bossmar TR. A large clitoral epidermoid inclusion cyst first presenting in adulthood following childhood circumcision. *J Obstet Gynaecol* 2007;27(4):445-8.
- Yoong WC, Shakya R, Sanders BT, Lind J. Clitoral inclusion cyst: a complication of type I female genital mutilation. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(1):98-9.
- Rouzi AA, Sindi O, Radhan B, Baáqeel H. Epidermal clitoral inclusion cyst after type I female genital mutilation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(3):569-71.
- Kelly E, Hillard PJ. Female genital mutilation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(5):490-4.
- Darkenoo E. 6000 girls at risk every day. Female genital mutilation, although illegal, is still widely practiced. *Womens Health News* 1993;20:10-1.
- Hanly MG, Ojeda VJ. Epidermal inclusion cysts of the clitoris as a complication of female circumcision and pharaonic infibulation. *Cent Afr J Med* 1995;41(1):22-4.
- Utz-Billing I, Kentenich H. Female genital mutilation: an injury, physical and mental harm. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2008;29(4):225-9.
- Kroll GL, Miller L. Vulvar epithelial inclusion cyst as a late complication of childhood female traditional genital

- surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(2):509-10.
10. McElroy JY, Gorens ME, Jackson LN, Stigger D, Becker T, Sheiner E. *Actinomyces israelii* may produce vulvar lesions suspicious for malignancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;2006:48269.
 11. Charte Alegre ME, Bono Ariño A, Berné Manero JM, Vera Álvarez J, Sanz Vélez JI. Intraescrotal epidermal inclusion cysts. *Actas Urol Esp* 2000;24(9):771-3.
 12. Oonk MH, Pelinck MJ. Diagnostic image (389). A woman with a multicyst vulvar mass. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152(37):2015.
 13. Kondi-Pafiti A, Grapsa D, Papakonstantinou K, Kairi-Vassilatou E, Xasiakos D. Vaginal cysts: a common pathologic entity revisited *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008;35(1):41-4.
 14. Al-Maghrabi J, Kanaan H, Bondagji N. Postcircumcision epidermoid inclusion cyst of the vulva containing multiple stones. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90(2):155-6.
 15. Egger H. Epidermal inclusion cyst presenting as hypertrophy of the clitoris 14 years after vulvar trauma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1973;33(8):672-3.
 16. Cost NG, Sanchez FS, Weinberg AG, Koral K, Baker LA. Neurofibromatosis presenting as painless clitoromegaly. *Urol J* 2009;6(3):220-2.
-

Casos Clínicos

NUEVA TERAPIA CON INMUNOGLOBULINAS EN UN CASO DE HEMOCROMATOSIS NEONATAL

¹ Mireia Cruceyra Betriu, ¹ Nuria Martínez Sánchez, ¹ María De la Calle Fernández-Miranda, ¹ María del Mar González Arlanzón, ² Aurora Viejo Llorente, ³ Esteban Frauca Remacha, ¹ Antonio González González.

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, ² Servicio de Hematología, ³ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

RESUMEN

La hemocromatosis neonatal es una enfermedad hepática muy severa del recién nacido y se asocia a una alta mortalidad. Se cree que su etiología es de tipo aloimmune, debido a la presencia de un anticuerpo materno hasta ahora desconocido que interfiere con el metabolismo férrico del feto, llegando a producir gran morbimortalidad. Basándonos en esta teoría, el tratamiento materno con inmunoglobulinas intravenosas en gestaciones sucesivas podría prevenir el desarrollo de un nuevo cuadro de hemocromatosis neonatal. Se describe el caso de una gestante con un hijo anterior diagnosticado y fallecido neonatalmente por hemocromatosis, a la que en el embarazo actual se le trató con inmunoglobulinas intravenosas consiguiendo un hijo sano y vivo. Es el primer caso descrito en España y demuestra el éxito de esta terapia, tal como describe la literatura.

PALABRAS CLAVE: *Hemocromatosis neonatal, inmunoglobulinas, enfermedad hepática neonatal aloimmune*

SUMMARY

Neonatal hemochromatosis is a severe neonatal liver disease with a high mortality and recurrence rate. It is supposed to be a gestational alloimmune disease because of the existence of maternal antibodies against fetal hepatic metabolism. On the basis of this hypothesis, the administration of intravenous immunoglobulin has been reported as a successful treatment during the following pregnancy. We describe the first case of this treatment in Spain which confirms the data available in the literature.

KEY WORDS: *Neonatal hemochromatosis, immunoglobulin, neonatal alloimmune liver disease*

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis neonatal (HN) es una extraña enfermedad congénita cuyas manifestaciones clínicas son una severa afectación de la función hepática asociada a hemosiderosis hepática y extrahepática (1,2).

La HN presenta una baja incidencia (3), sin embargo, es la causa más frecuente de fallo hepático en el recién nacido y la indicación más común de trasplante hepático en los primeros tres meses de vida (3).

La etiopatogenia de la HN todavía no se conoce, y aunque se han postulado diversas teorías

(infecciones, tóxicos, genético, metabólico), la que ha cobrado mayor importancia en los últimos años es la teoría aloinmune (4). Esta teoría se basa en la existencia de un anticuerpo materno de tipo IgG, aún por determinar, que al atravesar la placenta, se dirigiría contra el hígado fetal interfiriendo con el metabolismo férrico.

Existen varios factores asociados a la enfermedad que apoyarían este origen aloinmune. En primer lugar, la HN tiene un inusual y alto índice de recurrencia. La descendencia de una mujer con un hijo previo afecto tiene hasta el 80% de probabilidades de sufrir la enfermedad; siendo este índice demasiado alto como para ser explicado según los patrones de herencia mendeliana (1,5). En segundo lugar, no existían antecedentes familiares de la enfermedad en ningún caso. Otro aspecto importante, es que mientras que los hombres no vuelven a tener hijos afectados si cambian de pareja, esto sí sucede en las mujeres, que tienen hijos afectados con diferentes parejas. Por último, el patrón de recurrencia se asemeja al de aquellas enfermedades gestacionales aloinmunes establecidas como la enfermedad hemolítica perinatal y la trombocitopenia aloinmune (4). Todo esto y la falta de evidencia de otras etiologías conducen a la aceptación cada vez mayor de la teoría aloinmune como causa de la HN.

Basándose en esta teoría, se establece el tratamiento materno con inmunoglobulinas. Se trata de un tratamiento empírico con inmunoglobulinas intravenosas a partir de la semana 18 de gestación, que se administran en gestantes con un antecedente de un hijo previo con HN. El momento del inicio del tratamiento con inmunoglobulinas se ha establecido en la semana 18, porque es cuando comienza el transporte de las mismas a través de la placenta. La dosis propuesta en la literatura es de 1g/kg semanal hasta el final del embarazo (5,6).

El mecanismo de acción de las inmunoglobulinas se lleva a cabo de tres formas: bloqueando la respuesta inmune materna a los antígenos fetales, produciendo una saturación del mecanismo de transporte placentario de la IgG con anticuerpos inespecíficos, y a través de la unión de los anticuerpos inespecíficos con los antígenos fetales impidiendo así la unión de los anticuerpos aloinmunes reactivos (7).

La literatura actual demuestra el éxito de la terapia con inmunoglobulinas obteniendo unos excelentes resultados perinatales en comparación a los obtenidos con las terapias convencionales con antioxidantes o quelantes del hierro (1).

Caso clínico

Gestante tercigesta de 28 años con antecedente de un parto normal con un hijo vivo en el año 2004, y otro parto vaginal con un recién nacido que falleció al mes y medio de vida en el año 2007. Dicho recién nacido fue trasladado al mes y 4 días de vida a la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital La Paz de Madrid, presentando signos evidentes de fallo hepático sin un diagnóstico claro del origen. Tras descartar la etiología infecciosa como probable causa del fallo hepático, se le realizó una sesión de exanguinotransfusión, tratamiento con antioxidantes y quelantes del hierro. Fue candidato a trasplante hepático, falleciendo el día 22 de ingreso por fallo multiorgánico, sin haber encontrado donante disponible. La necropsia del recién nacido, confirmó el diagnóstico de sospecha de HN, observándose depósito multivisceral de hierro en hígado, corazón, páncreas, tiroides y más débilmente en paratiroides y suprarrenales.

En 2008 la paciente es derivada de nuevo a nuestro Hospital, a la Unidad de Tocología de Alto Riesgo, por presentar una nueva gestación. Los controles analíticos y ecográficos del primer trimestre son normales. En la semana 16 se realiza una amniocentesis con resultado normal de cariotipo masculino 46XY.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura sobre la HN y por su alta tasa de recurrencia en gestaciones posteriores, en sesión multidisciplinaria (Servicios de Obstetricia, Hematología y Pediatría) se decide conjuntamente el tratamiento de la gestante con altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas, dados los esperanzadores resultados descritos.

A partir de la semana 18 de embarazo, se inicia la administración semanal de 1g de inmunoglobulinas intravenosas por kilogramo de peso en infusión lenta (6 horas) para evitar reacciones alérgicas. Con el mismo fin, una hora antes de dicho tratamiento se le suministra una premedicación consistente en 100 mg de hidrocortisona, 1 ampolla iv de dexametasona y 1g de paracetamol.

Se realizan controles ecográficos y analíticos a lo largo de la gestación siendo normales. Los ultrasonidos muestran un hígado fetal con una ecogenicidad homogénea de aspecto normal. El tratamiento con inmunoglobulinas se administra semanalmente hasta la semana 38, en la que se produce el parto, que se desarrolla de forma eutócica, naciendo un varón de 2.850 gramos. La valoración

neonatal inmediata muestra un Apgar 7-9, con un pH en arteria umbilical 7,34 y reanimación tipo III. El recién nacido presenta un cuadro de distrés respiratorio inmediato con maladaptación pulmonar por lo que precisa tratamiento con diuréticos y dispositivo de presión positiva en vía aérea (CPAP) durante 48 horas. Ante el riesgo de desarrollar hemocromatosis neonatal se le administran inmunoglobulinas intravenosas a razón de 1 g/kg de peso el primer día y 0,5 g/kg los tres días siguientes, además de N-acetilcisteína.

El recién nacido evoluciona en buenas condiciones y es dado de alta al cuarto día de vida sin signos de afectación hepática, ni alteración en el metabolismo del hierro. Se realiza un último control a los 3 meses de vida siendo todas las pruebas normales.

DISCUSIÓN

La HN continúa siendo una enfermedad catalogada como "rara", tanto por su baja prevalencia como por su origen desconocido. De acuerdo con la teoría aloinmune, y de la misma forma que en las enfermedades aloinmunes gestacionales más conocidas como la isoimmunización Rh y la trombopenia autoinmune, se generarían anticuerpos maternos contra un antígeno hepático fetal que atacarían al hígado del feto produciendo las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El objetivo en el futuro sería lograr identificar dicho antígeno y así poder diseñar un test serológico para el diagnóstico de la HN. Dicho test permitiría diagnosticar la enfermedad en la madre antes que en el recién nacido, pudiendo aplicar tratamientos profilácticos y no paliativos en el hijo afecto (4). Se dispondría así de una herramienta para identificar a las mujeres con riesgo de tener hijos afectados de HN, que podrían ser tratadas antes de que eso ocurra, de manera similar al manejo de las gestantes Rh negativas.

De momento, y a la espera de la aparición de una prueba diagnóstica precoz, la terapia materna con inmunoglobulinas ha demostrado ser la más eficaz para evitar la HN tal y como ponemos de manifiesto en nuestro caso. Este es el primer caso publicado en España y se añade a la escasa lista de casos exitosos publicados en la literatura mundial, corroborando así la teoría aloinmune como etiología de la HN.

CONCLUSIÓN

Hacen falta más estudios que nos orienten a identificar a las gestantes con riesgo y en ellas poder establecer un protocolo de actuación con seguimiento específico serológico, ecográfico y terapéutico en caso necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulins. *Pediatrics* 2008;121(6):1615-21.
2. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:877-89.
3. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl* 2003;9:783-8.
4. Whittington PF, Padmini M. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:544-9.
5. Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 2004;364:1690-8.
6. Timpani G, Foti F, Nicolò A, Nicotina PA, Nicastro E, Iorio R. Is exchange transfusion a possible treatment for neonatal hemochromatosis? *J Hepatol* 2007;47(5):732-5.
7. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med* 2001;345(10):747-55.

Casos Clínicos

EXPERIENCIA COMUNICACIONAL EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO ANTENATAL DE NUDO DEL CORDÓN UMBILICAL

Jorge Hasbun H. ¹, Hugo Muñoz C. ¹, Waldo Sepúlveda L. ²

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico, Universidad de Chile. ² Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.

RESUMEN

Se comunica caso clínico de una madre que consulta en semana 31 de gestación por ausencia de movimientos fetales, y cuyo ultrasonido (US) con escala de grises, Doppler color y tridimensional (3D), demostró imágenes altamente sugerentes de nudo verdadero de cordón umbilical. Se efectuó vigilancia con prueba de movimientos fetales diaria, monitoreo electrónico, hemodinamia fetal y umbilical con doppler, alternados cada tres días, durante siete semanas, demostrando bienestar fetal. Se efectuó operación cesárea cumplida la semana 37 por antecedente de cicatriz uterina previa. El hallazgo intraoperatorio fue una aglutinación de asas del cordón y recién nacido sano. Se discute el diagnóstico falso positivo de nudo por US, el manejo antenatal orientado a la pesquisa oportuna de una eventual oclusión vascular y la experiencia comunicacional con la paciente, que permitió esperar la madurez fetal sin incidentes y con aceptabilidad de la madre, pese al riesgo implícito del diagnóstico presuntivo. *Conclusión:* En el manejo de alto riesgo se requiere experiencia, apoyo tecnológico y técnicas de comunicación adecuadas con las pacientes, para que una alianza empática permita alcanzar la mayor edad gestacional y la comprensión de un falso positivo.

PALABRAS CLAVE: *Cordón umbilical, nudo verdadero, ultrasonido prenatal*

SUMMARY

We report a case of a pregnant woman who presented with absence of fetal movement at the 31st gestational week. The ultrasound (US) images (gray scale, color Doppler and 3 dimensional) clearly suggested a true knot of the umbilical cord. A close surveillance regime with daily fetal movement test, fetal electronic monitoring and umbilical hemodynamics with Doppler, alternated every three days, was kept for seven weeks, showing fetal wellbeing. At week 37, a cesarean section was performed because of a previous uterine scar. The intraoperative finding confirmed agglutinated and twisted loops, but not a knot of the umbilical cord. The antenatal management is discussed with a close fetal monitoring to detect eventual vascular occlusion in a tight knot and the communication experience with the mother in order to understand and accept a false positive US diagnosis. *Conclusion:* During a maternal and fetal high risk management is important the professional experience and technological support. On the other hand, the best medical patient communication through an empathetic alliance is required in order to reach a psychological support, longer gestational age and better understanding a false positive test.

KEY WORDS: *Umbilical cord, true knot, prenatal ultrasound*

INTRODUCCIÓN

El nudo verdadero del cordón umbilical es infrecuente, presentando una incidencia de 0,3 a 2,1% (1), y se presenta habitualmente como hallazgo en el parto. En la mayoría de las observaciones es laxo, sin embargo, se asocia a una mortalidad perinatal aproximada de 6% (2,3), cuando la constricción del nudo por movimientos fetales o por el descenso de la presentación ocluye la circulación en sus vasos. El diagnóstico antenatal, accesible por imágenes en algunos casos, es aún difícil e incierto, influye en la vigilancia fetal, lo que puede ser determinante de interrupción y genera gran ansiedad en la familia.

El objetivo de esta comunicación es presentar un caso clínico en que la observación de imágenes altamente sugerentes de nudo verdadero hizo plantear el diagnóstico de sospecha, determinando una vigilancia antenatal especial y un manejo comunicacional con la paciente y su familia.

Caso clínico

Paciente de 32 años, gesta 2 para 0, antecedente de trombofilia (factor Leyden), en tratamiento con heparina de bajo peso molecular (Fragmin 5000 UI/d) y antecedente de miomectomía intramural con entrada a la cavidad uterina.

En la semana 31 consulta por ausencia de movimientos fetales. El examen clínico fue normal y el ultrasonido demuestra un feto vivo, quieto, flujo umbilical arterial normal y crecimiento fetal en percentil 50. Placenta de aspecto ecogénico e inserción normal. La exploración cuidadosa del cordón en escala de grises demostró una gran aglutinación de asas umbilicales en el lago amniótico proyectado en el cuadrante superior derecho del útero, en cuyo centro se identificó imagen similar a la descrita para el diagnóstico de nudo (4) (Figura 1). Al Doppler se observó asas aglutinadas con flujo multidireccional y multicolorado, con índices de resistencia normales (Figura 2). Se elaboró imagen tridimensional (3D) que confirmó asas con entrecruzamientos perpendiculares entre sí haciendo más sugerente el diagnóstico de nudo verdadero (Figura 3).

Se informó a los padres de esta complicación con el carácter de sospecha a confirmar en el parto, y se indicó una vigilancia antenatal frecuente orientada a pesquisar un eventual compromiso circulatorio y determinar la interrupción del embarazo.

Con el propósito de evitar reacciones emocionales que pudieran interferir una vigilancia de duración no definida, en una situación clínica muy infrecuente, se estableció una cuidadosa relación



Figura 1. Imagen sugerente de nudo verdadero: asa de cordón rodeando circunferencialmente una sección funicular transversa. Obsérvese aglutinación de asas.

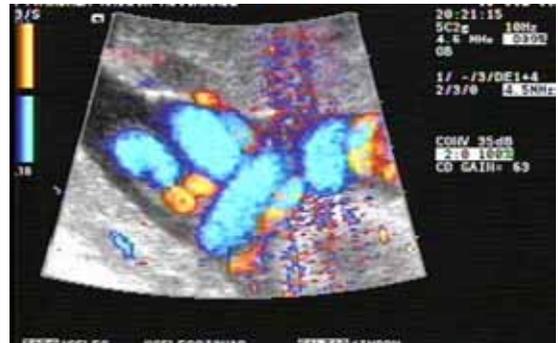


Figura 2. Asas aglutinadas, perpendiculares con flujo multidireccional.

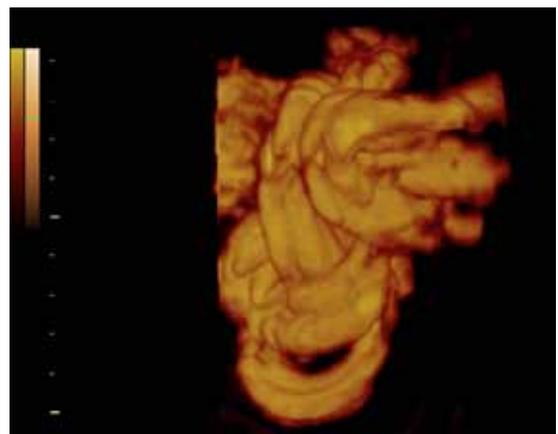


Figura 3. Imagen tridimensional ultrasonido Doppler-poder sugerente de nudo de cordón (falso positivo).

médico-paciente basada en la guía comunicacional de Calgary-Cambridge (5), la que incorpora elementos de comunicación efectiva permanente en anamnesis, examen físico, diagnóstico, tratamiento y evaluación. Está orientada a satisfacer las necesidades afectivas y de información de la madre, por lo que en el caso se resaltó la seguridad de la vigilancia, los beneficios del cuidado continuo y los daños a evitar.

Los objetivos de la vigilancia fueron evaluar los movimientos del feto como indicador de bienestar, definir periódicamente la reactividad cardiaca, identificar los signos hemodinámicos de redistribución circulatoria y la aparición de pulsaciones en vena umbilical, sugerentes de compresión vascular.

El manejo antenatal incluyó el conteo materno diario postprandial de los movimientos fetales en treinta minutos por tres veces, la exploración Doppler dos veces por semana con evaluación de arteria umbilical, vena umbilical y arteria cerebral media. El monitoreo electrónico de la frecuencia cardiaca fetal se indicó cada siete días y en caso de disminución de los movimientos o inicio de contracciones. Esta vigilancia se mantuvo por siete semanas, confirmando movimientos fetales estables, sin ningún evento hemodinámico de riesgo fetal, en controles que fueron aceptados por la paciente con disposición muy favorable (Figura 4).

Cumplida la semana 37 se procedió a la interrupción del embarazo por cesárea (antecedente de cicatriz uterina). Se obtuvo un recién nacido de 2900 g, Apgar 9-9, adecuado para la edad gestacional y evolución neonatal fisiológica. Placenta de aspecto normal de 310 g. El cordón umbilical estaba dispuesto en el plano horizontal y presentaba aglutinación de asas y al estirarlo no presentaba nudo en su trayecto (Figura 5).

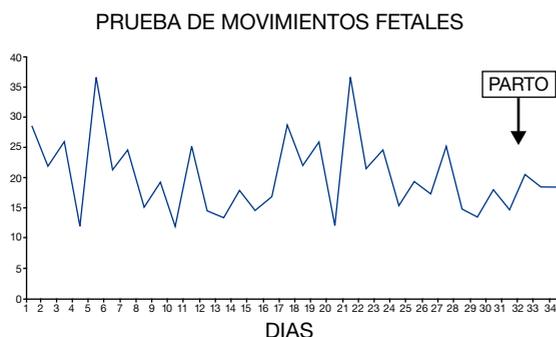


Figura 4. Vigilancia fetal con conteo materno diario de movimientos, monitoreo electrónico y doppler bisemanal.



Figura 5. Asas aglutinadas del cordón umbilical, sin nudo.

DISCUSIÓN

Analizaremos el caso orientado en tres aspectos: el diagnóstico de nudo del cordón umbilical, el manejo antenatal y la experiencia comunicacional. *Diagnóstico ultrasónico de nudo:* los signos descritos (imagen en hoja de trébol con cuatro hojas, imagen multicolorada al Doppler color) son inseguros y deben considerarse sugerentes, pero inespecíficos para el diagnóstico (6,7). En el falso positivo, la imagen sospechosa de nudo se origina por aposición de múltiples asas aglutinadas en planos perpendiculares y puede ser transitoria, pero en este caso, fue persistente y sin variaciones en todas las exploraciones del período de observación. En el falso negativo, la limitación es la exploración incompleta del trayecto del cordón y el carácter tridimensional de una estructura flotante desplazable que es observada con ultrasonido bidimensional. López Ramón y Cajal (4), comunica en cinco casos de nudo verdadero, la observación de una imagen de una sección transversa del cordón con sus tres vasos, rodeada por un asa completa y que denomina "hanging noose sign" (Figura 6). La compresión externa y transabdominal del nudo, puede traducirse en la imagen del flujo en la vena umbilical y sería visible en escala de grises y en el Doppler color, siendo esto altamente sugerente del diagnóstico.

En el caso presentado identificamos una imagen similar que fue reforzada por las imágenes del examen con Doppler color, también semejantes a las descritas y que nos llevó a una exploración tridimensional en la que se observó conglomerado de asas, cuya recomposición reveló en su centro, múltiples asas apuestas con ejes perpendiculares y entrecruzadas entre sí, sugiriendo el diagnóstico. En el parto se confirmó la aglutinación observada pero ausencia de nudo.



Figura 6. Imagen de nudo (hanging noose sign) descrita por López Ramón y Cajal (referencia 4).

Las imágenes descritas representan un falso positivo, porque la aglomeración de asas puede imitar la imagen de nudo, y su hallazgo debe asumirse con cautela en la información que se entrega a la paciente y también en la conducta, ya que estas imágenes no son determinantes de interrupción del embarazo.

La estrategia de cuidado fetal es necesaria ante la sospecha, ya que por la infrecuencia del problema se desconoce la sensibilidad diagnóstica de las imágenes (verdaderos positivos). Sherer y cols (7), publican un caso de gemelar monocoriónico biamniótico, que por septostomía espontánea se hizo monoamniótico y generó una imagen interpretada como nudo verdadero, que se mantuvo entre las semanas 26 y 34, período en que se efectuó una vigilancia similar a la del caso presentado, confirmando en el parto solo aglutinación de asas. Así, este es el segundo caso de falso positivo que se comunica para el signo descrito.

La evaluación con ultrasonido 3D ha sido utilizada al observar el trayecto continuo de la vena umbilical, en el segmento del cordón comprometido en el probable nudo (8), y su interrupción hace muy probable el diagnóstico. Dado que la confirmación en el parto alcanza solo al 60% con esta técnica, es necesaria una estrecha vigilancia del crecimiento y bienestar fetal para mantener el embarazo en evolución, o para pesquisar una eventual oclusión vascular y decidir su interrupción. El diagnóstico de nudo verdadero por ultrasonido es posible en algunos casos, aunque éste es difícil, ya que el problema es de muy baja prevalencia y el examen del cordón en toda su longitud consume demasiado tiempo para incluirlo en forma rutinaria.

Hershkovitz y cols (1), identificaron factores de riesgo asociados con nudo (diabetes gestacional, hidroamnios, casos de amniocentesis genética),

proponiendo en estos casos exploración dirigida. El diagnóstico también debe sospecharse cuando se detecta compromiso fetal en ausencia de patología materno-fetal. Son necesarios más estudios para precisar el diagnóstico y reducir las complicaciones en esta infrecuente patología.

Manejo prenatal: la presencia o sospecha de nudo verdadero requiere la evaluación fetal con los métodos disponibles, y la conducta puede ser la interrupción del embarazo si se detectan signos de hipoxia, o un manejo conservador si no hay compromiso fetal, de gran valor en casos de edad gestacional temprana.

En nuestro caso, la evaluación fetal se orientó a la detección de un efecto circulatorio de la constricción vascular en el nudo, ya que en estos casos el monitoreo electrónico anormal, la presencia de meconio, el sufrimiento fetal y la muerte fetal son más frecuentes.

Los métodos se utilizaron diariamente (conteo de movimientos fetales) o seriadamente cada tres días (combinando el monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca fetal y la evaluación hemodinámica con Doppler en forma alternada) para asegurar la detección oportuna de un evento hipóxico o su descarte, logrando así la mayor madurez fetal.

La evaluación hemodinámica tuvo dos objetivos: detectar el inicio de hipoxia fetal (demostró IP normales en arterias umbilical y cerebral media en todos los controles) y detectar precozmente un efecto estenótico en el cordón, por la aparición de pulsaciones en vena umbilical transmitidas desde las arterias umbilicales comprimidas por la tracción y con aumento de la velocidad del flujo venoso (9). No fueron visualizadas pulsaciones venosas y la velocidad del flujo permaneció constante en 15 cm/s, sin la aceleración descrita por efecto estenótico (Figura 7).



Figura 7. Flujo en vena umbilical sin pulsaciones y velocidad constante (15cm/s).

La ausencia o disminución de movimientos fetales en período de 12 horas ha demostrado utilidad para reducir a la mitad la muerte fetal (10,11,12). La prueba dio gran tranquilidad a la madre que involucró su propia percepción en el cuidado de su hijo, conocedora que los movimientos obtenidos en cada medición aseguraban el bienestar fetal. Esto generó un contexto de optimismo durante las evaluaciones hemodinámicas. En nuestra opinión el conteo de movimientos fue de gran apoyo a la paciente durante el período de siete semanas en observación con un diagnóstico presuntivo, confirmando la experiencia personal que tenemos con este método (13,14).

En resumen, se efectuaron doce exámenes de Doppler, siete registros basales y recuento materno diario de movimientos. La metodología es discutible en su frecuencia y no orienta a cuál método puede ser más recomendable, pero en conjunto confirmaron un bienestar fetal continuo y dieron seguridad en la conducta médica.

Experiencia comunicacional: en la práctica médica actual existen limitaciones que determinan finalmente insatisfacción en la relación entre pacientes y médicos: sobreuso y subuso de tecnología, manejo inadecuado de la comunicación e información, temores legales, etc. La situación clínica inédita, de incertidumbre diagnóstica y de resultado perinatal, tenía un potencial negativo porque un diagnóstico presuntivo erróneo pudo llevar a una interrupción prematura iatrogénica o a los riesgos de una eventual complicación aguda, surgida durante el período de vigilancia si el diagnóstico presuntivo era correcto. Para la paciente es una situación incómoda de ansiedad prolongada por la incertidumbre ante los riesgos implícitos. Evitar estos inconvenientes requirió de una alianza médico-paciente empática, alentadora, identificando sus emociones, expectativas y temores. Para ello fueron útiles las técnicas de comunicación apropiadas, considerando las ideas y sentimientos de la paciente y expresando conocimiento y deseo de ayudar.

En el caso presentado, el diagnóstico presuntivo con imágenes fue asumido como probabilidad y no de certeza, decidiéndose con la paciente un manejo de vigilancia basado en los beneficios demostrados con los métodos de evaluación de la unidad feto-placentaria. El diseño de esta vigilancia fue empírico, pero cubriendo con la mayor posibilidad el diagnóstico oportuno de una eventual oclusión funicular.

El diagnóstico y el manejo fueron informados en el contexto de comunicación de riesgos (15), cuyos principios son entregar información en términos sencillos, con entrevistas de duración suficiente y

satisfacción de todas las dudas de la paciente y su familia. La información de riesgos fue cualitativa, orientada al caso, evitando los datos numéricos por la escasez de evidencias (16,17), enfatizando las posibilidades de éxito y no el riesgo de muerte o daño. El buen resultado (neonato sano y maduro) fue una meta a obtener en etapas progresivas confirmando el bienestar fetal cada semana, única forma de evitar el error de conducta o la consecuencia de una complicación aguda.

Durante el manejo, exclusivamente ambulatorio, hubo adherencia materna a la vigilancia, con ansiedad controlada y una expectativa optimista, sin necesidad de hospitalización antenatal. Al epílogo se percibió satisfacción familiar y notablemente no hubo ninguna expresión de reparo por la presunción errónea sugerida por las imágenes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hershkovitz R, Silberstein T, Sheiner E, Shoham I, *et al.* Risk factors associated with true knots of the umbilical cord. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:36-9.
2. Arias U, Heinonen S. Clinical significance of true umbilical knots: a population-based analysis. *Am J Perinatol* 2002;19:127-32.
3. Sherer DM, Anyaegbunam A. Prenatal ultrasonographic morphologic assessment of the umbilical cord. A review. Part II. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:515-23.
4. Lopez Ramon y Cajal C, Ocampo Martínez R. Prenatal diagnosis of true knot of umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:99-100.
5. Kurtz SM, Silverman JD, Benson J, Draper J. Marrying content and process in clinical method teaching: enhancing the Calgary-Cambridge Guides. *Acad Med* 2003;78:802-9.
6. Sepulveda W, Shennan AH, Bower S, Nicolaidis P, Fisk NM. True knot of the umbilical cord: a difficult prenatal ultrasonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:106-8.
7. Sherer DM, Bitton C, Stimphil R, Dalloul M, Khoury-Collado F, Abulafia O. Cord entanglement of monochorionic diamniotic twins following spontaneous antepartum septostomy sonographically simulating a true knot of the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:676-8.
8. Hasbun J, Alcalde JL, Sepulveda W. Three dimensional power doppler sonography in the prenatal diagnosis of a true knot of the umbilical cord: value and limitations. *J Ultrasound Med* 2007;12:15-20.
9. Gembruch U, Baschat AA. True knot of the umbilical cord: transient constrictive effect to the umbilical venous flow demonstrated by doppler sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:53-6.
10. Elbourne D, Grant A. Study results vary in count-to-10 method of fetal movement screening. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:264-5.
11. Moore TR, Piacquadio K. A prospective evaluation of

- fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. Study results vary in count to 10 method. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1075-80.
12. Sadovsky F. Mothers count fetal activity at least for 30-60 minutes, two or three times daily; movement alarm sign: no movement for 12 hours. *Int J Gynaecol Obstet* 1974;12:75-9.
 13. Molina R, Hasbun J, Van Cauwelaert R, Thambo S, Nazer J, Fernández P. Transplante renal y embarazo. Tres casos clínicos de donante vivo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1983;48:238-43.
 14. Hasbun J. Experiencia con la Prueba de Movimientos Fetales en el Consultorio La Pincoya. Comunicación personal (no publicada).
 15. Moore P, Rivera S, Corbalán J. Como transmitir la evidencia a los pacientes: El médico como comunicador de riesgo. *Rev Med Chile* 2006;134:385-90.
 16. Bascuñan ML. Cambios en la relación medico-paciente y nivel de satisfacción de los médicos. *Rev Med Chile* 2005;133:11-6.
 17. Edwards A, Elwyn G, Covey J, Mathew E, Pill R. Presenting risk information a review of the effects of framing and others manipulations on patients outcomes. *J Health Comm* 2001;6:61-82.
-

Revista de Revistas

Vitaminas C y E para la prevención de las complicaciones de la hipertensión en el embarazo. (1)

Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. *N Engl J Med* 2010;362(14):1282-91.

Análisis crítico: Angie Vergara R.¹, Jorge Carvajal C. PhD², Claudio Vera PG, MSc.^{2,3}

¹ Posgrado de Obstetricia y Ginecología, ² Departamento de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Medicina Materno Fetal, ³ Unidad de Medicina Basada en Evidencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN (1)

Introducción: El estrés oxidativo ha sido propuesto como un mecanismo para relacionar una pobre perfusión placentaria, característica de la preeclampsia, con las manifestaciones clínicas de este desorden. Medimos los efectos de la suplementación con antioxidantes con vitaminas C y E, iniciados precozmente en el embarazo, en el riesgo de eventos adversos severos, maternos, fetales y neonatales, relacionados con hipertensión asociada al embarazo. **Métodos:** Conducimos un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, incluyendo mujeres nulíparas quienes tuvieran bajo riesgo de preeclampsia. Las mujeres fueron asignadas al azar a recibir suplementación diaria con 1000 mg de vitamina C y 400 UI de vitamina E, o placebo, entre la 9 y 16 semanas de embarazo. El evento de interés primario fue hipertensión severa asociada al embarazo o hipertensión leve o severa con aumento de enzimas hepáticas, trombocitopenia, aumento de los niveles de creatinina sérica, eclampsia, parto prematuro por indicación médica, restricción de crecimiento fetal, o muerte perinatal. **Resultados:** Un total de 10.154 mujeres fueron randomizadas. Los dos grupos fueron similares con respecto a las características basales y la adherencia a la droga del estudio. Resultados disponibles para 9.969 mujeres. No hubo diferencias entre los grupos de vitaminas y el placebo en la tasa del resultado primario (6,1% y 5,7%), respectivamente; *RR grupo vitamina*: 1,07; 95%IC: 0,91-1,25), o en la tasa de preeclampsia

(7,2% y 6,7%, respectivamente; *RR*: 1,07; 95%IC: 0,93-1,24). La tasa de eventos adversos perinatales no difiere significativamente entre los grupos. **Conclusiones:** La suplementación con vitaminas C y E iniciada en las semanas 9-16 del embarazo, en una corte no seleccionada de bajo riesgo, mujeres nulíparas, no reduce la tasa de eventos adversos maternos o perinatales relacionados a hipertensión asociada al embarazo.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

La mayoría de las investigaciones se han centrado en población de alto riesgo de desarrollar preeclampsia, es interesante conocer el impacto de suplementación con vitaminas antioxidantes en población de bajo riesgo de síndrome hipertensivo del embarazo.

Escenario clínico: El estrés oxidativo podría relacionar la deficiencia en la perfusión placentaria que presentan las pacientes con preeclampsia con los síntomas clínicos de la enfermedad. En los años 90, varios estudios en población de alto riesgo de desarrollar preeclampsia, asociaron a la administración de antioxidantes con menor incidencia de la enfermedad. Sin embargo, revisiones sistemáticas de los estudios clínicos, tanto seguimiento de cohortes, como en estudios randomizados no han evidenciado beneficio del tratamiento con vitaminas antioxidantes (2-4).

B. EL ESTUDIO (1)

Objetivo: Determinar si la suplementación de vitamina C y E en población de bajo riesgo de desarrollar preeclampsia, previene las complicaciones asociadas a la hipertensión en el embarazo. **Diseño:** Estudio clínico randomizado, con ocultamiento de la secuencia, multicéntrico, estratificado por centros y ciego para pacientes e investigadores. **Pacientes:** Se incluyó nulíparas, que no hubiesen tenido un embarazo mayor a 19 semanas, cursando embarazo único de 9 a 16 semanas. Se excluyeron pacientes con PAS >135 mmHg, PAD >85 mmHg, proteinuria de 24 horas >300 mg/dl, antecedente de uso de hipotensores, uso de vitamina C >150 mg al día o vitamina D >75 UI. Pacientes con diabetes pregestacional, antecedentes de uso de AINES o de antiplaquetarios también fueron excluidas. Pacientes con antecedentes de metrorragia en el embarazo actual, malformación uterina. También se excluyeron pacientes con enfermedades concurrentes, aneuploidias fetales o malformaciones graves, embarazo por FIV y aquellas con antecedentes

de abuso de drogas. **Intervención:** Suplementación con vitamina C (1000 mg) y vitamina E (400 UI) versus placebo. **Resultado primario:** Evento compuesto de síndrome hipertensivo del embarazo severo o bien moderado más uno de los siguientes: elevación de enzimas hepáticas (transaminasas o LDH), plaquetopenia, creatinina elevada, eclampsia, parto <32 semanas, restricción del crecimiento fetal, óbito >20 semanas, muerte neonatal. **Como resultados secundarios:** Preeclampsia moderada y otros eventos adversos maternos y fetales como muerte materna. **Resultados:** 31.917 pacientes eran posibles candidatas para participar en el estudio, de estas 13.113 fueron enroladas para evaluar adherencia al placebo; 2.959 pacientes se excluyeron, por no adherencia a tratamiento, rechazo voluntario al estudio, cumplieron algún criterio de exclusión, o no se presentaron al seguimiento; 10.154 pacientes fueron randomizadas; 5.088 al grupo de la intervención y 5.066 al grupo placebo. El seguimiento fue de 98%. Como se observa en la Tabla I, no hubo diferencias significativas en el resultado primario medido, ni en ninguno de los resultados secundarios.

Tabla I
ANÁLISIS DE RIESGO

Resultado	Vitaminas (%)	Placebo (%)	RR [IC 95%]	RAR [IC 95%]
Primario Compuesto	6,1	5,7	1,07 [0,91 a 1,25]	-0,004% [-0,013 a 0,005]
Hipertensión severa	4,2	4,1	1,03 [0,85 a 1,24]	-0,001 [-0,009 a 0,007]
Hipertensión moderada o severa más:				
Enzimas hepáticas elevadas	0,5	0,7	0,79 [0,47 a 1,31]	0,002 [-0,001 a 0,005]
Trombocitopenia	0,4	0,6	0,68 [0,39 a 1,17]	0,002 [-0,001 a 0,005]
Creatinina >1,5 mg/dl	0,1	0,2	0,63 [0,25 a 1,63]	0,001 [-0,001 a 0,003]
Eclampsia	0,2	0,1	2,49 [0,78 a 7,94]	-0,001 [-0,003 a 0,001]
Parto <32 sem	0,3	0,3	0,81 [0,39 a 1,68]	0,000 [-0,002 a 0,002]
Restricción de crecimiento	1,2	0,9	1,30 [0,89 a 1,90]	-0,003 [-0,007 a 0,001]
Muerte fetal o neonatal	0,2	0,2	1,09 [0,48 a 2,46]	0,000 [-0,002 a 0,002]

RR = Riesgo Relativo, IC = Intervalo de confianza, RAR= Reducción absoluta de riesgo. Calculos realizados con Catmaker®, version 1,1 2004, disponible en www.cebm.net.

C. ANÁLISIS CRÍTICO

Validez interna: Este estudio tiene muy bajo riesgo de sesgo, ya que las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a los grupos, la asignación de pacientes a los distintos grupos fue oculta. Además durante el estudio fueron ciegos pacientes e investigadores. El seguimiento hasta el parto fue del 98% y los datos fueron analizados con intención de tratar. No hubo co-intervenciones y el estudio no fue detenido prematuramente. La tasa esperada del evento de interés compuesto se obtuvo de un estudio anterior "*Prevención de la preclampsia en mujeres sanas nulíparas con bajas dosis de aspirina*". Se calculó el tamaño muestral de 10.000 pacientes con un poder de 90% para mostrar una disminución del 30% en el evento de interés primario. *Conclusión:* El estudio tiene un diseño apropiado y no se detectaron fuentes de potencial sesgo. Así este estudio, de alta calidad metodológica, nos permite concluir que la suplementación con vitamina C y E, iniciada entre las 9 y 16 semanas del embarazo, no reduce la frecuencia de hipertensión severa y/o complicaciones graves secundarias a la

hipertensión en el embarazo, en pacientes de bajo riesgo de desarrollar preclampsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, Pearson GD, Wapner RJ, Varner MW, Thorp JM Jr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Smith WJ, Saade G, Sorokin Y, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:1282-91.
2. Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, *et al.* Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(3):202-6.
3. Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto E Silva JL, *et al.* Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1311-8.
4. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS; ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006 Apr 27;354(17):1796-806.