

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 C.



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, desde 2004.

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

¿Está aumentando la mortalidad perinatal en Chile?

Información emanada desde el Ministerio de Salud de Chile a través de la prensa, señala que la mortalidad perinatal en Chile en el período 2002-2010 subió de 8,3/1000 nv en 2002 a 12,6/1000 nv en 2010 (1), proyectando un aumento del indicador de 25% al 2020, según cifras del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) (2).

Las explicaciones dadas por los representantes ministeriales, para esta importante variación, se debería al aumento del embarazo en adolescentes, al retraso de la maternidad a edades maternas mayores, como también por el aumento de la natalidad en mujeres inmigrantes, las que no controlarían su embarazo por temor a su condición de ilegalidad de muchas de ellas. Esto trajo la preocupación de la Sociedad Chilena de Pediatría, que insta al Ministerio de Salud para que tome las medidas preventivas para controlar esta situación de acuerdo a los cambios epidemiológicos, demográficos y sociales del país (3).

La mortalidad perinatal considera las muertes ocurridas entre las 22 semanas de gestación y los 27 días posteriores al nacimiento. Resume el efecto de las diferentes causas de muerte del niño, atribuibles al proceso reproductivo. Es así que las principales causas de mortalidad perinatal son las malformaciones congénitas, la restricción del crecimiento intrauterino, las alteraciones cromosómicas, la prematuridad, la asfisia perinatal, el bajo peso al nacer, la infección perinatal, entre otras. Su magnitud es un reflejo de la calidad del control prenatal, de la atención profesional del parto y del recién nacido, como también de las políticas sanitarias destinadas al cuidado de la salud materna e infantil, de ahí la preocupación ministerial sobre la tendencia ascendente del indicador.

Estadísticamente se considera nacido vivo al producto de la concepción independiente de la duración de la gestación, que manifieste cualquier sig-

no de vida, una vez extraído o expulsado completamente del cuerpo materno, esté o no seccionado el cordón umbilical. De igual forma se considera muerte fetal a la ocurrida con anterioridad a la expulsión completa o extracción desde el cuerpo materno, independiente de la duración de la gestación.

El principal determinante del peso del recién nacido es la edad gestacional, siendo excepcional la sobrevida con un peso al nacer inferior a 500 gramos o con menos de 22 semanas de edad gestacional. Por su excepción, las estadísticas no se alteran mayormente por la incorporación de niños que sobreviven con peso menor a 500 gramos al nacer, pero si se alteran si estos nacen muertos o mueren posteriormente. Al analizar las estadísticas ministeriales proporcionadas por el DEIS (2), estimo que se habría considerado a los niños nacidos vivos y muertos con peso inferior a 500 gramos, los que han tenido una creciente y significativa notificación, de acuerdo a la actual normativa sanitaria (Tabla I).

Si restamos esos casos (<500 g) a la natalidad, mortalidad fetal y neonatal, proporcionada por los Anuarios de Estadísticas Vitales del Instituto Nacional de Estadísticas, correspondiente al período 2000-2008 (4), observamos que la tasa de mortalidad fetal y neonatal no presentaron cambios significativos en su tendencia, ni en su resultante que es la mortalidad perinatal (Tabla II).

Estos resultados también son preocupantes y coincidentes con la tendencia estacionaria de las muertes maternas a partir del 2000 (5). Hay suficiente información que señala el significativo descenso de la natalidad y del envejecimiento poblacional de la mujer chilena en edad fértil (6), el aumento de los nacimientos en mujeres mayores de 40 años (7), como también el aumento de la natalidad en adolescentes (8), que confiere a la población obstétrica chilena un mayor riesgo materno-perinatal.

Tabla I
TENDENCIA DE LA NATALIDAD, DE LAS MUERTES FETALES, NEONATALES Y PERINATALES
CON PESOS <500 gramos, CHILE 2000-2008.

| Año | Nacidos vivos <500 g | Muerte fetal <500 g | Muerte neonatal <500 g | Muerte perinatal <500 g |
|----------|-------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 2000 | 38 | 6 | 37 | 43 |
| 2001 | 47 | 31 | 50 | 81 |
| 2002 | 41 | 66 | 41 | 107 |
| 2003 | 89 | 240 | 87 | 327 |
| 2004 | 122 | 425 | 114 | 539 |
| 2005 | 126 | 699 | 125 | 824 |
| 2006 | 159 | 895 | 158 | 1053 |
| 2007 | 165 | 988 | 163 | 1151 |
| 2008 | 188 | 934 | 181 | 1115 |
| r | 0,978 | 0,969 | 0,979 | 0,973 |
| Valor p< | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |

r: coeficiente de correlación de Pearson (2 colas). Fuente: Anuarios de Estadísticas Vitales 2000-2008, INE.

Tabla II
TENDENCIA DE LA NATALIDAD, MORTALIDAD FETAL, NEONATAL Y PERINATAL, CON PESOS
≥ 500 gramos, CHILE 2000 - 2008

| Año | Nacidos vivos ≥500 g | Muerte fetal ≥500 g | Muerte neonatal ≥500 g | TM fetal ≥500 g | TM neonatal ≥500 g | TM perinatal ≥500 g |
|----------|-------------------------|------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| 2000 | 252117 | 1110 | 1430 | 4,4 | 5,7 | 10,1 |
| 2001 | 248604 | 1247 | 1240 | 5,0 | 5,0 | 10,0 |
| 2002 | 240986 | 1131 | 1208 | 4,7 | 5,1 | 9,8 |
| 2003 | 236134 | 1164 | 1125 | 4,9 | 4,8 | 9,7 |
| 2004 | 232466 | 1085 | 1186 | 4,7 | 5,2 | 9,9 |
| 2005 | 231966 | 1142 | 1129 | 4,9 | 4,9 | 9,8 |
| 2006 | 232945 | 1229 | 1091 | 5,3 | 4,7 | 10,0 |
| 2007 | 241889 | 1177 | 1193 | 4,9 | 5,0 | 9,9 |
| 2008 | 248178 | 1233 | 1188 | 5,0 | 4,8 | 9,8 |
| r | -0,333 | 0,361 | -0,621 | 0,602 | -0,656 | -0,360 |
| Valor p< | 0,382* | 0,340* | 0,074* | 0,086* | 0,055* | 0,342* |

r: coeficiente de correlación de Pearson (2 colas). TM: tasa de mortalidad. *: no significativo. Fuente: Anuarios de Estadísticas Vitales 2000-2008, INE.

Actualmente, la población obstétrica chilena es de mayor riesgo de muertes fetales por malformaciones congénitas, alteraciones cromosómicas y restricción de crecimiento intrauterino, como también de muertes neonatales por prematurez y bajo peso al nacer. La mortalidad materna también está influenciada por la mayor edad materna, siendo las enfermedades crónicas pregestacionales la principal causa y estrechamente asociada al embarazo en mujeres de 40 o más años (9). Todo lo anterior

explica que la tendencia de la mortalidad perinatal, al igual que la mortalidad materna (5), estén estacionarias en esta década, por lo que se requieren políticas sanitarias que permitan el cuidado materno y perinatal adecuado a las actuales condiciones epidemiológicas, demográficas, sociales y culturales de Chile.

No se dispone de información científica que señale el mayor riesgo perinatal de las mujeres inmigrantes en Chile, por lo que es necesario que

se realicen estudios que comparen el pronóstico perinatal de la población nacional con la población inmigrante. Publicaciones de países desarrollados señalan el mayor riesgo perinatal de las madres inmigrantes comparadas con la población nacional (10-13).

Dr. Enrique Donoso S.
Editor Jefe.

Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

REFERENCIAS

1. Sandoval G. Cifras de mortalidad de recién nacidos arrojan sostenido aumento en el país. *La Tercera*, 24 de octubre de 2011.
2. Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Hallado en: <http://www.deis.cl/>. Acceso: 27 de octubre de 2011.
3. Moraga F. Mortalidad perinatal. *Cartas al Editor. La Tercera*, 29 de octubre de 2011.
4. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (INE). *Anuarios de Estadísticas Vitales 2000-2008*.
5. Donoso E. Mortalidad materna en Chile, 2000-2004. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:246-51.
6. Donoso E, Carvajal J, Domínguez MA. Fecundity reduction and aging in fertile women population in the period 1990-2004 in Chile. *Rev Med Chil*. 2009;137:766-73.
7. Donoso E, Becker J, Villarroel L. Evolución de la natalidad y del riesgo reproductivo en mujeres de 40 o más años en la década de los 90. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:139-42.
8. Donoso E, Becker J, Villarroel L. [Birth rates and reproductive risk in adolescents in Chile, 1990-1999]. *Rev Panam Salud Publica* 2003;14:3-8.
9. Donoso E. [The reduction in maternal mortality in Chile, 1990-2000]. *Rev Panam Salud Publica* 2004;15:326-30.
10. Gould JB, Madan A, Qin C, Chavez G. Perinatal outcomes in two dissimilar immigrant populations in the United States: a dual epidemiologic paradox. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):e676-82.
11. Gissler M, Alexander S, MacFarlane A, Small R, Stray-Pedersen B, Zeitlin J, Zimbeck M, Gagnon A. Stillbirths and infant deaths among migrants in industrialized countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:134-48.
12. Cacciani L, Asole S, Polo A, Franco F, Lucchini R, De Curtis M, Di Lallo D, Guasticchi G. Perinatal outcomes among immigrant mothers over two periods in a region of central Italy. *BMC Public Health* 2011;11:294
13. Zanconato G, Iacovella C, Parazzini F, Bergamini V, Franchi M. Pregnancy outcome of migrant women delivering in a public institution in northern Italy. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:157-62.

Trabajos Originales

Recidivas de endometriomas ováricos tras cirugía laparoscópica

Nayara López C.¹, Lucía Paz R.¹, Alicia Hernández G.¹, Javier De Santiago G.¹, Belén San José V.^a

¹ Servicio de Ginecología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

^a Bioestadística.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las variables que influyen en la recurrencia tras la extirpación laparoscópica de endometriomas ováricos. **Métodos:** Se estudiaron retrospectivamente 214 pacientes, intervenidas por laparoscopia entre los años 2005 y 2006 en el Hospital La Paz y seguidas por 5 años. Como criterios de recurrencia se consideraron: dolor, hallazgo ecográfico y elevación de Ca 125. **Resultados:** El 30,8% (66/214) presentaron recurrencia del dolor, el 28% (60/214) recidiva ecográfica y el 16,8% (36/214) Ca 125 elevado. Las pacientes con recidiva sintomática presentaron mayor dismenorrea y dispareunia previas a la cirugía ($6,8 \pm 2,5$ y $1,3 \pm 2,5$ frente a $3,8 \pm 3,4$ y $0,2 \pm 1,0$ en las no recurrencias ($p=0,0001$; $p=0,0001$). La puntuación de dismenorrea y dispareunia previas también fue superior en recidiva ecográfica ($5,9 \pm 3,3$ y $1,2 \pm 2,5$ frente a $4,3 \pm 3,4$ y $0,2 \pm 1,1$ en ausencia de recidiva) ($p=0,003$; $p=0,002$). La recurrencia de dismenorrea fue mayor en jóvenes ($31,3 \pm 5,4$ años versus $34,3 \pm 7,8$; $p=0,02$), con quistectomía (35% versus 16,7% en anexectomía; $p=0,02$) y adherensiolisis (46,4% versus 23,4%; $p=0,001$) y con tratamiento médico posquirúrgico (41,5% frente 22,5%; $p=0,004$). El tiempo medio de no recurrencia sintomática fue 44 meses (IC95%: 41-47) y el de no recidiva ecográfica de 47 meses (IC95%:45-50). **Conclusión:** El grado de dismenorrea y dispareunia previas a la cirugía fue el factor más claramente asociado a la recidiva.

PALABRAS CLAVE: *Recurrencia, dolor, endometrioma, laparoscopia*

SUMMARY

Objective: To analyze the variables influencing recurrence after laparoscopic excision of ovarian endometrioma. **Methods:** We retrospectively studied 214 cases who underwent laparoscopic surgery between 2005 and 2006 in the Hospital La Paz and followed for 5 years. As recurrence criteria were considered: pain, ultrasound finding and Ca125 elevation. **Results:** 30.8% (66/214) of patients presented pain recurrence, 28% (60/214) ultrasound recurrence and 16.8% (36/214) Ca 125 elevation. Patients with symptomatic recurrence had a bigger degree of dysmenorrhea and dyspareunia before surgery (6.8 ± 2.5 and 1.3 ± 2.5 against 3.8 ± 3.4 and 0.2 ± 1.0 in no recurrence ones ($p=0.0001$; $p=0.0001$). Previous dysmenorrheal and dyspareunia punctuation was also greater in ultrasound recurrences (5.9 ± 3.3 and 1.2 ± 2.5 against 4.3 ± 3.4 and 0.2 ± 1.1 of those with no recurrence) ($p=0.003$; $p=0.002$). Dysmenorrhea recurrence was greater in young (31.3 ± 5.4 years old versus 34.3 ± 7.8 ; $p=0.02$), with cystectomy (35% versus 16.7% in adnexectomy; $p=0.02$), adhesiolysis (46.4% versus 23.4%; $p=0.001$) and with medical treatment after surgery (41.5% against 22.5%; $p=0.004$). The mean time of no symptomatic recurrence was 44 months (CI95%:41-47) and the no ultrasound recurrence was 47 months (CI95%:45-50). **Conclusion:** The degree of dysmenorrhea and dyspareunia before surgery was the factor most clearly associated with recurrence.

KEY WORDS: *Recurrence, pain, endometrioma, laparoscopy*

INTRODUCCIÓN

La endometriosis afecta al 5-12% de mujeres en edad reproductiva, llegando hasta el 50% en infértiles (1,2). La cirugía es la terapia más adecuada en la endometriosis ovárica ya que el tratamiento médico aislado resulta insuficiente (3,4). La laparoscopia es la técnica de elección por su baja morbilidad, alta tolerancia y bajo coste y en relación a la mejora de los síntomas (5). Uno de los puntos más frustrantes es la alta tasa de recurrencia y, actualmente, pocos factores de riesgo han sido consistentemente identificados. La recurrencia ecográfica oscila entre un 8-16% a los 2-3 años llegando al 32% a los 5 años, mientras que la recidiva sintomática se aprecia en el 10-76% de las pacientes (1,2,6).

El objetivo de este estudio es analizar los factores implicados en la recurrencia tras la extirpación laparoscópica de endometriomas ováricos. Y como objetivo secundario, evaluar las características, evolución y tratamiento de las recidivas.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron retrospectivamente 214 pacientes con endometrioma ovárico intervenidas por laparoscopia entre los años 2005 y 2006, en el Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. El ovario fue la única localización de la endometriosis. Se efectuó un seguimiento durante 5 años, con revisión a los 3 meses poscirugía, luego semestral los 2 primeros años y anual posteriormente. Fueron consideradas infértiles las pacientes con deseo genésico y búsqueda infructuosa de gestación de 6 meses a 1 año.

Como características previas a la cirugía, se evaluaron: edad, síntomas (dismenorrea [escala de 0-10], dispareunia [escala de 0-10], infertilidad), Ca-125 (mUI/ml), hallazgo ecográfico de miomas o adenomiosis, número de quistes, tamaño y lateralidad. Se estudió la administración de tratamiento médico pre y pos quirúrgico, tipo de intervención (quistectomía, anexectomía), cirugía realizada por médico adjunto o residente como primer cirujano, realización de adherensiolisis y la asociación a rotura del quiste e implantes peritoneales superficiales. También se analizaron las características de la recidiva, su evolución y tratamiento.

Se consideró como hallazgo ecográfico sugestivo de endometrioma a la formación ovárica predominantemente quística >1,5 cm, con pared de 1-4 mm y contenido principalmente sonoluscente, pero con ecos en su interior de baja ecogenicidad y distribución más o menos homogénea. El Ca 125 se consideró alto por encima de 35 UI/ml, límite establecido por el laboratorio del hospital.

La recurrencia fue definida en tres términos: reaparición de dismenorrea, hallazgo ecográfico persistente sugestivo de endometrioma o nueva elevación de Ca 125 en los casos que previamente estaban altos. La indicación de la segunda cirugía estuvo basada en el tamaño del quiste (>4 cm) y en sintomatología intensa.

Los datos se procesaron mediante el programa estadístico SPSS versión 11. Para el estudio descriptivo se utilizó la media con la desviación estándar para variables cuantitativas continuas y frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentaje para las cualitativas. Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron mediante pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis, U- Mann-Whitney) y entre cualitativas mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher. El tiempo de no recurrencia se evaluó mediante curvas de Kaplan-Meier y de Hazard. El valor $p < 0,05$ indicó diferencia estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Las características de las pacientes previas a la cirugía se detallan en la Tabla I. Recibieron tratamiento médico previo a la intervención el 10,7% de las pacientes (23/214). De ellas, el 91,3% (21/23) recibió anticonceptivos orales y el 8,7% (2/23) análogos de GnRh. El tiempo medio de tratamiento fue de $17,5 \pm 33,5$ meses.

El 43,9% (94/214) recibieron tratamiento poscirugía. El 56,4% (53/94) recibió anticonceptivos, 31,9% (30/94) análogos de GnRh, 8,5% (8/94) la combinación de ambos y 3,2% (3/94) DIU con levonorgestrel. El tiempo medio de tratamiento fue $17,8 \pm 16,2$ meses. Consiguieron una gestación posquirúrgica el 14,5% (31/214) de las pacientes.

El 41,5% (89/214) de los casos presentaron alguna forma de recurrencia. Las distintas opciones de recidiva se detallan en la Figura 1.

Hallazgos quirúrgicos: Se realizó cirugía conservadora, quistectomía, en el 77,6% (166/214) de los casos y en el 22,4% (48/214) restante, anexectomía. La cirugía fue efectuada por un médico adjunto en el 65,9% (141/214) de los casos y por un residente en el 34,1% (73/214). En el 5,1% (11/214) de las pacientes, el endometrioma estaba roto en el momento de la cirugía. Existían adherencias relevantes procediéndose a la adherensiolisis en el 32,2% (69/214) de los casos. Se hallaron implantes peritoneales superficiales en el 18,2% (39/214). La relación de los diversos factores con las distintas formas de recurrencia se evalúa en las Tablas II-V.

Características de las recurrencias: En 34/60 casos la recurrencia ecográfica (56,7%) fue ipsilateral,

Tabla I
CARACTERÍSTICAS PREVIAS A LA CIRUGÍA

| | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| Edad media (años) | 33,4 ± 7,3; p50= 32,0 |
| Dismenorrea | 74,8% (160/214) |
| Dispareunia | 11,2% (24/214) |
| Disquecia | 2,8% (6/214) |
| Trastornos miccionales | 0,5% (1/214) |
| Infertilidad | 21% (45/214) |
| Ca 125 > 35 mUI/ml | 64,4% (116/183) |
| Ca 125 mUI/ml | 66,1 ± 71,5; p50= 49,4 |
| Miomas | 22,4% (48/214) |
| Adenomiosis | 4,2% (9/214) |
| 1 quiste | 74,7% (160/214) |
| 2 quistes | 25,2% (54/214) |
| Quiste izquierdo | 58,4% (97/166) |
| Quiste derecho | 41,6% (69/166) |
| Quistes bilaterales | 22,4% (48/214) |
| Ningún hijo previo | 69,1% (148/214) |
| 1 hijo previo | 59,1% (39/66) |
| Tamaño medio ecográfico 1er quiste | 48,0 ± 17,8 mm; p50=45,5 mm |
| Tamaño medio ecográfico 2º quiste | 31,4 ± 13,6 mm; p50=27,5 mm |
| Tamaño medio laparoscópico 1er quiste | 48,7 ± 20,3 mm; p50=44,0 mm |
| Tamaño medio laparoscópico 2º quiste | 34,4 ± 19,7 mm; p50=30,0 mm |

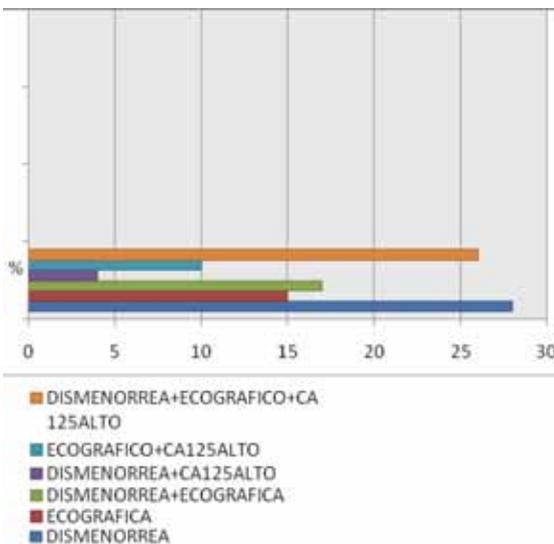


Figura 1. Distintas posibilidades de recurrencia.

en 14/60 (23,3%) contralateral, en 9/60 (15%) bilateral y en el 5% (3/60) restante en el trayecto de algún trocar. El tamaño medio del quiste fue de $43,6 \pm 25,9$ mm.

De un total de 89 pacientes, 23 (25,8%) recibie-

ron tratamiento hormonal como terapia de estabilización de la recidiva, en 43 (48,4%) el tratamiento con AINEs fue suficiente para control del dolor y en 23 pacientes (25,8%) se recurrió a nueva cirugía. El 92,1% (82/89) de las recidivas se mantuvieron estables con el primer tratamiento (médico/quirúrgico) llegándose a requerir una tercera cirugía en el 7,9% (7/89) de los casos.

El tiempo medio de no recurrencia sintomática fue 44 meses (IC95%: 41-47 meses), el de no recidiva ecográfica de 47 meses (IC95%: 45-50 meses) y el de no elevación de Ca125 posquirúrgico de 52 meses (IC95%: 50-55 meses) (Figura 2).

Subdividiendo los tipos de recurrencia en tres periodos (≤ 6 meses, 7-12 meses, >12 meses), se observó que el mayor grupo de recidiva sintomática fue en ≤ 6 meses (51,5%), de recurrencia ecográfica entre los 7-12 meses (44,1%) y de nueva elevación del Ca 125 de 7-12 meses (47,2%). En los 3 grupos de recurrencia, el porcentaje menor de recidiva fue >12 meses (12,1% para síntomas, 35,6% para ecografía y 30,6% para elevación de Ca 125).

DISCUSIÓN

Existe gran diversidad de criterios para definir la recurrencia. Hay estudios que sólo consideran la

Tabla II
RECURRENCIA DE SÍNTOMAS

| | Recurrencia síntomas | No recurrencia síntomas | Valor p< |
|---|----------------------|-------------------------|----------|
| Edad (años) | 31,3 ± 5,4 | 34,3 ± 7,8 | 0,02 |
| Dismenorrea (0/10) | 6,8 ± 2,5 | 3,8 ± 3,4 | 0,0001 |
| Dispareunia (0/10) | 1,3 ± 2,5 | 0,2 ± 1,0 | 0,0001 |
| Infertilidad n=45 | 18 (40%) | 27 (60%) | NS |
| Ca 125 alto (mUI/ml) | 71,1 ± 67,4 | 61,0 ± 72,8 | NS |
| Miomas n=48 | 10 (20,8%) | 38 (79,2%) | NS |
| Adenomiosis n=9 | 5 (55,6%) | 4 (44,4%) | NS |
| Número de quistes | 1,2 ± 0,5 | 1,2 ± 0,4 | NS |
| Unilateral n=166 | 50 (30,1%) | 116 (69,9%) | NS |
| Bilateral n=48 | 16 (33,3%) | 32 (66,7%) | NS |
| Derecho n=69 | 19 (27,5%) | 50 (72,5%) | NS |
| Izquierdo n=97 | 35 (36%) | 62 (64%) | NS |
| Número de gestaciones previas viables | 0,2 ± 0,5 | 0,5 ± 0,8 | 0,02 |
| Tamaño 1er quiste laparoscopia (mm) | 50,5 ± 23,4 | 47,7 ± 18,6 | NS |
| Tamaño 2º quiste laparoscopia (mm) | 41,0 ± 25,6 | 31,4 ± 16,1 | NS |
| Tratamiento médico precirugía n=23 | 5 (21,7%) | 18 (78,3%) | NS |
| Con tratamiento médico poscirugía n=94 | 39 (41,5%) | 55 (58,5%) | 0,004 |
| Sin tratamiento médico poscirugía n=120 | 27 (22,5%) | 93 (77,5%) | |

NS: diferencia no significativa.

Tabla III
RECURRENCIA ECOGRÁFICA

| | Recurrencia ecográfica | No recurrencia ecográfica | Valor p< |
|---------------------------------------|------------------------|---------------------------|----------|
| Edad (años) | 31,9 ± 5,7 | 33,9 ± 7,7 | NS |
| Dismenorrea (0/10) | 5,9 ± 3,3 | 4,3 ± 3,4 | 0,003 |
| Dispareunia (0/10) | 1,2 ± 2,5 | 0,2 ± 1,1 | 0,002 |
| Infertilidad n=45 | 19 (42,2%) | 26 (57,8%) | 0,02 |
| Ca 125 alto (mUI/ml) | 72,7 ± 67,5 | 61,5 ± 72,6 | 0,05 |
| Miomas n=48 | 11 (23%) | 37 (77%) | NS |
| Adenomiosis n=9 | 5 (55,6%) | 4 (44,4%) | NS |
| Número quistes | 1,3 ± 0,4 | 1,2 ± 0,4 | NS |
| Unilateral n=166 | 43 (26%) | 123 (74%) | NS |
| Bilateral n=48 | 17 (35,4%) | 31 (64,6%) | |
| Derecho n=69 | 17 (24,6%) | 52 (75,4 %) | NS |
| Izquierdo n=97 | 27 (27,8%) | 70 (72,2%) | |
| Número de gestaciones previas viables | 0,4 ± 0,8 | 0,5 ± 0,7 | NS |
| Tamaño 1er quiste laparoscópico | 50,1 ± 21,9 | 48,1 ± 19,6 | NS |
| Tamaño 2º quiste laparoscópico | 38,3 ± 25,8 | 33,0 ± 16,6 | NS |
| Tratamiento médico precirugía n=23 | 5 (21,7%) | 18 (78,3%) | NS |
| Tratamiento médico poscirugía n=94 | 29 (30,8%) | 65 (69,2%) | NS |

NS: diferencia no significativa.

Tabla IV
RECURRENCIA NUEVA ELEVACIÓN DEL Ca 125

| | Recurrencia Ca 125 | No recurrencia Ca 125 | Valor p< |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------|
| Edad (años) | 31,5 ± 5,8 | 33,7 ± 7,5 | NS |
| Dismenorrea (0/10) | 5,4 ± 3,3 | 4,6 ± 3,4 | NS |
| Dispareunia (0/10) | 1,1 ± 2,3 | 0,4 ± 1,5 | 0,02 |
| Infertilidad n=45 | 10 (22,2%) | 35 (77,8%) | NS |
| Ca 125 alto (mUI/ml) | 77,4 ± 71,3 | 62,1 ± 71,1 | 0,01 |
| Miomas n=48 | 7 (14,6%) | 41 (85,4%) | NS |
| Adenomiosis n=9 | 2 (22,2%) | 7 (77,8%) | NS |
| Número quistes | 1,2 ± 0,4 | 1,2 ± 0,4 | NS |
| Unilateral n=166 | 27 (16,3%) | 139 (83,7%) | NS |
| Bilateral n=48 | 9 (18,8%) | 39 (81,2%) | |
| Derecho n=69 | 8 (11,6%) | 61 (88,4%) | NS |
| Izquierdo n=97 | 20 (20,6%) | 77 (79,4%) | |
| Número de gestaciones previas viables | 0,2 ± 0,5 | 0,5 ± 0,8 | NS |
| Tamaño laparoscópico 1er quiste | 51,7 ± 24,6 | 48,0 ± 19,2 | NS |
| Tamaño laparoscópico 2º quiste | 48,3 ± 37,1 | 32,7 ± 15,8 | NS |
| Tratamiento médico precirugía n=23 | 3 (13%) | 20 (87%) | NS |
| Tratamiento médico poscirugía n=94 | 18 (19,1%) | 76 (80,9%) | NS |

NS: diferencia no significativa.

Tabla V
CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA

| Cirugía | Recurrencia síntomas | Valor p< | Recurrencia ecográfica | Valor p< | Recurrencia Ca 125 | Valor p< |
|--------------------------|-------------------------|-------------|---------------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| Quistectomía n=166 | 58 (35%) | 0,02 | 50 (30,2%) | NS | 32 (19,3%) | NS |
| Anexectomía n=48 | 8 (16,7%) | | 10 (20,8%) | | 4 (8,3%) | |
| Adjunto n=141 | 51 (36,2%) | 0,02 | 41 (29%) | NS | 24 (17%) | NS |
| Residente n=73 | 15 (20,5%) | | 18 (24,6%) | | 11 (15%) | |
| Quiste roto n=11 | 4 (36,7%) | NS | 5 (45,4%) | NS | 3 (27,3%) | NS |
| Quiste íntegro n=203 | 62 (30,5%) | | 55 (27%) | | 33 (16,2%) | |
| Adherensiolisis n=69 | 32 (46,4%) | 0,001 | 25 (36,2%) | NS | 11 (15,9%) | NS |
| No adherensiolisis n=145 | 34 (23,4%) | | 35 (24,1%) | | 25 (17,2%) | |
| Implante peritoneal n=39 | 13 (33,3%) | NS | 12 (30,7%) | NS | 6 (15,4%) | NS |
| Sin implantes n=175 | 53 (30,2%) | | 48 (27,4%) | | 30 (17,1%) | |

NS: diferencia no significativa.

recurrencia ecográfica del endometrioma (1,2,5) o sólo la reaparición de síntomas (1). Otros evalúan los síntomas y la ecografía (5,6) y otros analizan el hallazgo ecográfico junto con el Ca 125 alto (7). En este estudio se han tomado como criterios todos los parámetros a considerar en el seguimiento de pacientes con endometriosis, evaluando el hallazgo ecográfico, la reaparición de síntomas y la nueva elevación del Ca 125 en aquellos casos en los que estaba previamente elevado, intentado abarcar el

problema en su totalidad.

Entre las pacientes que recidivaron, aparecieron casos con sólo reaparición de dismenorrea o sólo recidiva ecográfica. Cuando se dieron al menos dos de los criterios considerados, se aumentaron las posibilidades de atribuir el hallazgo a una recidiva endometriósica. Existe dificultad para asegurar que la dismenorrea o la imagen ecográfica sugestiva sean recidivas endometriósicas cuando aparecen aisladamente.

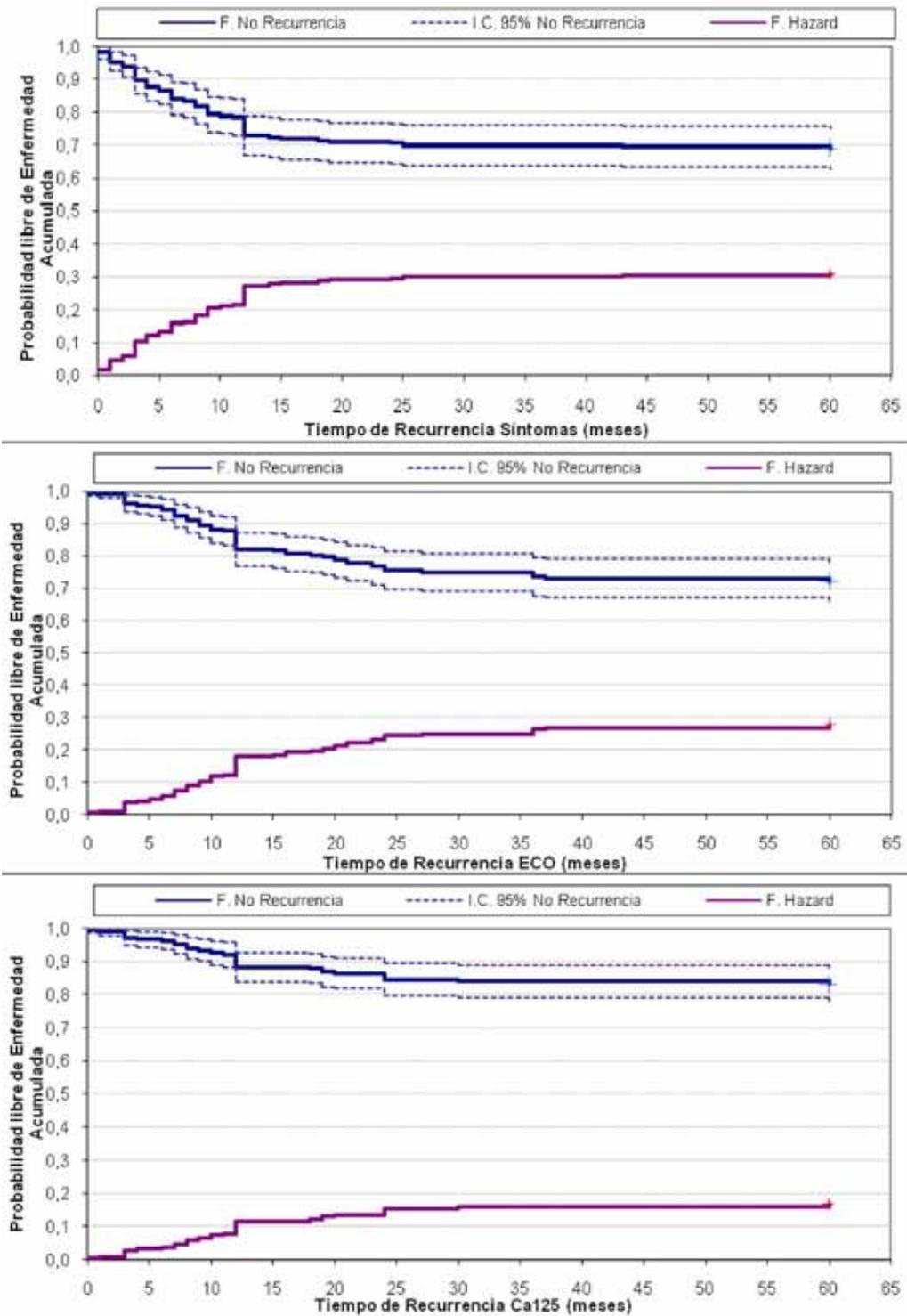


Figura 2. Curvas de Kaplan Meyer y de Hazard para evaluar tiempos de recurrencia sintomática, ecográfica y con nueva elevación de Ca 125.

Lo más probable, en una paciente diagnóstica de endometriosis con muestra histológica, es que su nueva dismenorrea sea debida a esta enfermedad y que la imagen ecográfica sugestiva sea un endometrioma, pero no hay que obviar la existencia de dismenorrea esencial o el diagnóstico diferencial con otros quistes ováricos. Abbott y cols (4), informan que 1/3 de las pacientes que se reoperaron por dolor posoperatorio no presentaron evidencia clínica laparoscópica, ni histológica, de endometriosis y persistió la dismenorrea.

Existe de igual modo un dilema clave a la hora de distinguir recurrencia de persistencia de la enfermedad. Hay escasos estudios que aborden este parámetro, y podría tratarse de dos modos de recurrencia. No está claro si la recurrencia ocurre in situ, por crecimiento de lesiones endometrióticas residuales, no detectables por laparoscopia o bien, ocurre de novo por el desarrollo de nuevas lesiones, o bien se trata de una combinación de ambas; se ha planteado como límite diferencial los 4-12 meses desde la cirugía (8). Pero no existe certeza de que a partir de ese tiempo sea una recurrencia y no una persistencia con un periodo de latencia y reactivación posterior.

La endometriosis se ha documentado tras 3-5 años de la menarquia, por lo que si las recurrencias se consideran de novo sería razonable que el periodo libre de recidiva fuese de al menos 36 meses y menor en la recurrencia in situ. Liu y cols (9), informan una tasa constante hazard en los 28-30 meses tras la cirugía en los que la paciente no es vulnerable. A partir de ese periodo las tasas de dismenorrea y de endometrioma ecográfico incrementan dramáticamente, siendo más pronunciado en dismenorrea. Según esta premisa, los resultados expuestos en este estudio podrían estar más en relación con recurrencia in situ, observándose más recidivas en los primeros 20 meses.

Atendiendo a los resultados obtenidos, la existencia de dolor previo a la cirugía (dismenorrea, dispareunia) fue el factor más claramente asociado a la recidiva sintomática y ecográfica. La existencia de mayor dispareunia previa, también se asoció a mayor tasa de nueva elevación del Ca 125. Este riesgo de recidiva sintomática y ecográfica apareció además asociado al grado de dismenorrea y dispareunia previas a la cirugía, de modo que las pacientes más sintomáticas son las que tienen más riesgo de recidiva futura. Así, en gran parte, la clínica inicial de la paciente será la que nos ponga en anticipo de la evolución posterior. La dismenorrea pos cirugía es la forma más común de presentación de recidiva, dato confirmado por otros estudios (4).

Centrándonos en la recurrencia de dismenorrea, la asociación con la edad joven ha sido evidenciada también por otros autores, que relacionaron la juventud a mayor recurrencia pero ecográfica a los 21-24 meses (9). Otros, sin embargo, no hayan relación entre edad y recidiva (1,2).

La recidiva de dismenorrea se asoció también de forma relevante con la realización de adhereniolisis intraquirúrgica extensa. Las extensas adherencias, especialmente en anejos y fondo de saco de Douglas, son un factor asociado con la recurrencia de dismenorrea (1). Estos casos podrían enmarcarse en una enfermedad más agresiva y/o con mayor tendencia a re-formación de adherencias. También es posible que, escondidas entre las adherencias, queden pequeñas lesiones realizándose cirugía incompleta, o bien que persistan adherencias que pasen inadvertidas cuando son múltiples y extensas. Todo ello, obligaría a realizar una extirpación completa de las lesiones visibles y las adherencias, especialmente en aquellos casos en los que los síntomas sean la molestia principal.

El tratamiento médico pre y pos quirúrgico de los endometriomas ováricos es objeto de debate, pero existe acuerdo en afirmar que su eficacia como terapia exclusiva no ha sido demostrada. Conduciría a una reducción de volumen más que a una completa regresión del quiste. Así, el fallo del manejo médico sería debido a la persistencia de tejido endometriótico.

Previamente a la cirugía no hay indicaciones para prescribir terapia médica (8), y en cuanto a la administración posterior, existen datos dispares. La mayoría de trabajos afirman que no afecta significativamente a la recurrencia ni clínica ni ecográfica de endometriosis (2,9,10). Pero algunos autores concluyen que los anticonceptivos orales previenen la recurrencia del endometrioma y otros encuentran cierto beneficio en el dolor con el tratamiento médico tras la cirugía (8). La terapia médica se prescribe tanto para intentar disminuir el riesgo de recurrencia como para aumentar el periodo libre de dolor. Es posible que permita disminuir el dolor a corto plazo, pero con el seguimiento más prolongado no presente un efecto protector para la recurrencia sintomática como describieron Muzzi y cols (10).

Los resultados obtenidos de mayor recurrencia sintomática a los 5 años entre las pacientes que recibieron tratamiento, podrían estar en relación bien con el hecho de la indicación del mismo, que se pauta a pacientes con síntomas severos, enfermedad avanzada y durante un corto periodo de tiempo, o bien con el hecho de persistencia de la enfermedad que permanecería latente durante el

tratamiento reactivándose posteriormente. De cualquier modo, la endometriosis ovárica no debe ser considerada una contraindicación para el uso de anticonceptivos.

Analizando las características de la cirugía, se apreciaron más recidivas sintomáticas en pacientes a las que se realizó cirugía conservadora llevada a cabo por un médico adjunto. Con la anexectomía se abarcaría mayor cantidad de tejido permitiendo incluir en la pieza posibles pequeñas lesiones inadvertidas y facilitando la adherenciólisis en casos necesarios. Podría ser una opción válida en pacientes con mayor edad o sin deseo genésico. La quistectomía puede resultar más dificultosa en determinados casos aumentando la posibilidad de dejar tejido residual. Por otra parte, las menores tasas de reaparición del dolor en cirugías realizadas por residentes podrían estar en relación tanto al hecho de que el segundo cirujano fuese más experto como a la selección de casos menos dificultosos.

Dentro de los factores asociados a la recidiva ecográfica, además de la existencia y del grado de dismenorrea y dispareunia previas a la cirugía, se incluyó la infertilidad. La mayoría de las pacientes infértiles no recurren ecográficamente y la recurrencia ecográfica es más frecuente en no infértiles. La infertilidad parece estar asociada a cuadros más severos con importantes adherencias que producen oclusión tubárica y con pérdida de tejido ovárico. Sin embargo, si la cirugía es óptima la recurrencia ecográfica no tiene porqué aumentar frente a las pacientes fértiles.

La gestación posquirúrgica es considerada por diversos autores como un factor protector (2). Sin embargo, es en los primeros meses tras la intervención en los que podría ejercer su protección, atribuida a la supresión del crecimiento de las lesiones gracias al efecto de la progesterona (8). Los resultados expuestos son a los 5 años, evaluando la implicación a largo plazo de este factor y no mostrando beneficios en el seguimiento.

El Ca 125 se expresa principalmente en endometriosis avanzadas. Tiene su utilidad en el seguimiento para supervisar la respuesta al tratamiento, de tal forma que una elevación posquirúrgica persistente, predice un pronóstico relativamente desfavorable. De acuerdo con los resultados expuestos, predeciría mayor probabilidad de recurrencia ecográfica. Las pacientes con nueva elevación de Ca 125 tras la cirugía tuvieron cifras mayores del marcador y mayor dispareunia previas a la cirugía. La dispareunia está en relación con la extensión de adherencias pélvicas y como se ha mencionado el Ca 125 orienta a cuadros severos, siendo los resul-

tados obtenidos coherentes con estos hechos.

El resto de factores estudiados no se relacionaron claramente con la recurrencia endometriósica. Si el tamaño del quiste no es un dato relevante en la recurrencia, en ausencia de síntomas marcados, habría que cuestionarse si habría que operarlos y con qué tamaño hacerlo. La necesidad de muestra histológica para descartar malignidad obligaría a llevar a cabo cirugía pero posiblemente en quistes >4-5 cm.

Centrándonos en las pacientes que recidivaron, la mayoría de los casos se controló con tratamiento médico, llegando a la necesidad de segunda cirugía en el 25,8%, cifra similar a la hallada por otros autores (4).

CONCLUSIONES

La existencia de dolor previo a la cirugía (dismenorrea y dispareunia) fue el factor más claramente asociado a la recidiva, tanto sintomática como ecográfica, estando este riesgo de recidiva asociado al grado de dismenorrea y dispareunia previas a la cirugía. Las pacientes jóvenes, con quistectomía y adherenciólisis intraquirúrgica, y a las que se administró tratamiento médico posterior fueron las de mayor riesgo de recidiva de dismenorrea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Porpora MG, Pallante D, Ferro AM, Crisafi B, Bellati F, Panici PB. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril* 2010;93:716-21.
2. Koga K, Takemura Y, Osuya Y, Yoshino O, Hirota Y. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Human Reprod* 2006;21:2171-4.
3. Jones KD, Sutton CJ. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:309-15.
4. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18:1922-7.
5. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005;20:1987-92.
6. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani G. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;198:504 e1-e5.
7. Mossa B, Ebano V, Tucci S, Rega C, Dolce E, Frega A, Marziani R. Laparoscopic surgery for the management of ovarian endometriomas. *Med Sci Monit* 2010;16:MT45-50.
8. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control.

-
- Hum Reprod Update 2009;15:441-61
9. Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol* 2007;109:1411-20.
10. Muzzii I, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Mar-
gutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:588-92.
-

Trabajos Originales

Tumores Phyllodes de mama: clínica, tratamiento y pronóstico. Hospital Universitario de Canarias, España

Olivia Orribo M.¹, Raysé Rodríguez R.¹, Leticia Melgar V.², Francisco Fernández R.¹, Francisco Javier De La Torre F.¹

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia, ² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Canarias, España.

RESUMEN

El tumor Phyllodes de mama es un tumor poco frecuente que se engloba dentro de los tumores fibroepiteliales de mama, con un amplio abanico de presentación clínica y comportamiento biológico. Se clasifican en benignos, borderline o malignos, en base a factores histológicos. Las formas menos agresivas o benignas presentan un comportamiento similar al de los fibroadenomas, sin embargo las formas malignas suelen presentar un comportamiento más agresivo. El pronóstico de este tipo de tumor es favorable, con una recurrencia local del 15% de forma global y recurrencia a distancia entre 5-10%. El tratamiento se basa en la escisión quirúrgica de la lesión, acompañada de radioterapia e incluso quimioterapia en las formas más agresivas. Presentamos la revisión de 13 casos clínicos de esta entidad diagnosticados en nuestro centro entre 2001-2009.

PALABRAS CLAVE: *Tumor Phyllodes, cáncer de mama, tumores fibroepiteliales, mamografía, biopsia*

SUMMARY

Phyllodes tumor of the breast is a rare tumor, which is part of fibroepithelial breast tumors with a wide range of clinical presentation and biological behavior. They are classified into benign, borderline or malignant based on histologic factors. The less aggressive or benign forms show a more behavior to that of fibroadenomas, but malignant forms usually show a more aggressive behavior. The prognosis of this tumor is favorable, with local recurrence in 15% overall and distant recurrence between 5-10% globally. The treatment relies on surgical excision of the lesion accompanied by radiotherapy and chemotherapy even in the most aggressive. We present a review of 13 cases of this entity diagnosed in our center between 2001-2009.

KEY WORD: *Phyllodes tumor, breast cancer, fibroepithelial tumor, mammography, biopsy*

INTRODUCCIÓN

El tumor Phyllodes es una neoplasia muy rara dentro de los tumores de mama. Fue descrita por primera vez por Johannes Müller en 1838 (1), denominándolo inicialmente cistosarcoma phyllodes,

término que se dejó de utilizar ya que realmente no son auténticos sarcomas dado su comportamiento biológico y su origen celular.

Se trata de un tumor bifásico que presenta elementos estromales y epiteliales. Afecta principalmente a mujeres en torno a la cuarta década de

la vida. El pronóstico de los tumores phyllodes, en general, es favorable aunque varía en función de si se trata de formas benignas, borderline o malignas, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de hasta el 80% para las formas malignas (2). El tratamiento debe de ser conservador dado su comportamiento biológico y su baja agresividad en formas benignas y borderline.

El objetivo de esta comunicación es presentar una serie de 13 casos de tumores Phyllodes de mama diagnosticados en nuestro centro entre los años 2001 y 2009.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realiza estudio retrospectivo de 13 tumores Phyllodes de mama diagnosticados en nuestro medio entre el año 2001-2009. Se evalúan características demográficas, tamaño de la lesión, diagnóstico mamográfico, resultado del estudio anatomopatológico, tipo de tratamiento y supervivencia a 2 años. El análisis de las variables se realizó a través del programa SPSS 12.0®.

RESULTADOS

La edad media al diagnóstico de las pacientes fue de 42,2 años (rango: 30-61 años), observando mayor edad en pacientes con formas más agresivas con respecto a las pacientes con formas benignas (45 años en formas malignas vs 42 años en las benignas). El 93% las pacientes fueron remitidas a nuestras consultas por presentar nódulo en mama. Las pacientes refirieron como única sintomatología bulto mamario de rápido crecimiento en 12 de los 13 casos. El tamaño medio de la lesión a la exploración fue de 3,8 cm (rango: 1,5-7 cm). En el 82% de los casos el nódulo se localizaba en cuadrantes superoexternos. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la mama afecta.

En 10 casos se realizó mamografía, clasificadas en 2/3 de los casos como BIRADS III y en 1/3 restante como BIRADS IV (encontramos que en uno de los casos clasificado como BIRADS IV se confirmó posteriormente como tumor Phyllodes maligno). En los 3 casos en los que no se realizó mamografía se realizó ecografía debido a la edad de la paciente (< de 35 años). Como otras pruebas complementarias en el 54% de los casos realizamos punción-aspiración con aguja fina (PAAF), en un 18% biopsia con aguja gruesa (BAG) y en un 9% punción-aspiración con aguja fina mediante guía ecográfica (ECO-PAAF). Dentro de los resultados citológicos y de anatomía patológica llama la atención, que en el 50% las pruebas complementarias

previas a la extirpación de la lesión informan de lesión compatible con tumor phyllodes, en un 20% el resultado no era concluyente y en el 30% restante fibroadenoma. Inicialmente en todos los casos se procedió a realizar tumorectomía de la lesión.

En nuestra serie nos encontramos que en 3 de los casos se trataban de formas malignas por lo que tras llevar los casos a Comité Oncológico se decidió ampliación quirúrgica (mastectomía). En ningún caso se realizó determinación de ganglio centinela, debido a que por lo general no suele existir afectación ganglionar. En las formas malignas en todos los casos las pacientes recibieron tratamiento complementario con radioterapia y quimioterapia. La tasa de supervivencia global a los 2 años del diagnóstico fue del 100% para las formas benignas frente a un 66,6% para las formas malignas (Tabla 1).

DISCUSIÓN

El tumor Phyllodes de mama representa menos del 0,5% de todos los tumores de mama (3,4). Se engloban dentro de los tumores mixtos de mama. El término Phyllodes se debe a las proyecciones papilares, características que se observan al microscopio.

Este tipo de tumores se da en mujeres en torno a los 40 años, con un rango de edad que varía entre los 10-82 años (5,6), tal y como se comprueba en nuestra serie. Revisiones recientes apuntan que a mayor edad en el momento del diagnóstico se relaciona con un mayor grado histológico (7), como se comprueba en nuestra revisión.

Debido a su baja incidencia no existen muchos estudios en cuanto a su etiología y factores pronósticos, sin embargo actualmente solo se ha identificado como factor predisponente el Síndrome de Li-Fraumeni (8), síndrome autosómico dominante, en el que existe una sobreexpresión del P53 que favorece la aparición de múltiples tumores entre los cuáles se ve una predisposición a desarrollar tumores Phyllodes de mama. Se he descrito también como factor predisponente antecedentes de fibroadenoma.

Clínicamente, se suele manifestar como un nódulo firme, liso, multinodular, bien delimitado, móvil y por lo general no doloroso; con un tamaño variable en torno a los 4-7cm de media (6), como se comprueba en nuestra revisión. Se caracteriza por tener un rápido crecimiento que provoca adelgazamiento en la piel dando lugar al característico retículo venoso. Aunque a la exploración hasta en un 20% de los casos se pueden palpar adenopatías, generalmente secundario a un proceso infeccioso, la afectación ganglionar es rara (3).

Tabla I
ANTECEDENTES CLÍNICOS DE 13 PACIENTES CON TUMOR PHYLLODES DE MAMA

| Caso | Edad | Tamaño (cm) | BIRADS | Tipo de biopsia | Resultado | Tumorectomía | Mastectomía | Anatomía patológica definitiva | Qx | Rx | Supervivencia a 2 años |
|------|------|-------------|--------|-----------------|---------------------|--------------|----------------|--------------------------------|----|----|------------------------|
| 1 | 49 | 6 | III | PAAF | Displasia/Phyllodes | si | no | P. Benigno | no | no | si |
| 2 | 41 | 3,5 | III | BAG | Phyllodes | si | no | P. Benigno | no | no | si |
| 3 | 36 | 7 | IV | PAAF | FAD | si | no | P. Benigno | no | no | si |
| 4 | 41 | 2 | III | PAAF | FAD | si | no | P. Benigno | no | no | si |
| 5 | 34 | 1,5 | III | PAAF | FAD | si | no | P. benigno | no | no | si |
| 6 | 43 | 5 | III | BAG | Phyllodes maligno | si | si (2° tiempo) | P. Maligno | si | si | no |
| 7 | 42 | 3 | IV | Eco-PAAF | Phyllodes | si | si (2° tiempo) | P. Maligno | si | si | si |
| 8 | 51 | 4,5 | III | PAAF | Phyllodes | si | si (2° tiempo) | P. Maligno | si | si | no |
| 9 | 44 | 3 | IV | PAAF | No concluyente | si | no | P. Benigno | no | no | si |
| 10 | 30 | 4 | III | PAAF | Phyllodes | si | no | P. Benigno | no | no | si |
| 11 | 61 | 3 | III | BAG | No concluyente | si | no | P. Benigno | no | no | si |
| 12 | 46 | 3 | III | Eco-PAAF | FAD | si | no | P. Benigno | no | no | si |
| 13 | 37 | 4 | III | PAAF | Phyllodes | si | no | P. Benigno | no | no | si |

PAAF: punción-aspiración aguja fina. BAG: biopsia aguja gruesa. Eco-PAAF: punción-aspiración aguja fina asistida con ecografía. FAD: fibroadenoma. Qx: quimioterapia. Rx: radioterapia.

Hay que tener en cuenta que en 2 de cada 10 casos se trata de tumores no palpables (2), de ahí la importancia de complementar la exploración con pruebas de imagen, mamografía (Figura 1) y ecografía (Figura 2), sin embargo es importante recalcar que éstas no tienen hallazgos patognomónicos, siendo imposible en algunas ocasiones diferenciar mediante dichas técnicas un fibroadenoma de un tumor phyllodes.

El diagnóstico de confirmación es anatomopatológico (9), de ahí la importancia de realizar BAG, PAAF o Eco-PAAF en todo nódulo de mama. Se ha visto que existe un 30% de falsos negativos al realizar una biopsia de mama, por lo que ante todo nódulo sólido de rápido crecimiento o sintomático se recomienda repetir la biopsia a pesar de tener una previa negativa (10,11).

Macroscópicamente se parece a un fibroadenoma, por lo general de mayor tamaño, de aspecto polilobulado que recuerda a una coliflor con zonas de necrosis y hemorragia (Figura 3).

Microscópicamente se caracteriza por presentar proyecciones papilares de epitelio estromal intercalando zonas de hiperplasia y atipia. El componente estromal es el que nos va a permitir diferenciar los fibroadenomas de los tumores Phyllodes, y dentro de éstos las formas benignas de las malignas (5). Histológicamente se clasifican en formas benignas (representan alrededor del 50%), borderline y malignas en función (12,13): atipia del estroma celular, actividad mitótica y grado de infiltración, y presencia o ausencia de sobrecrecimiento estromal (Figura 4).

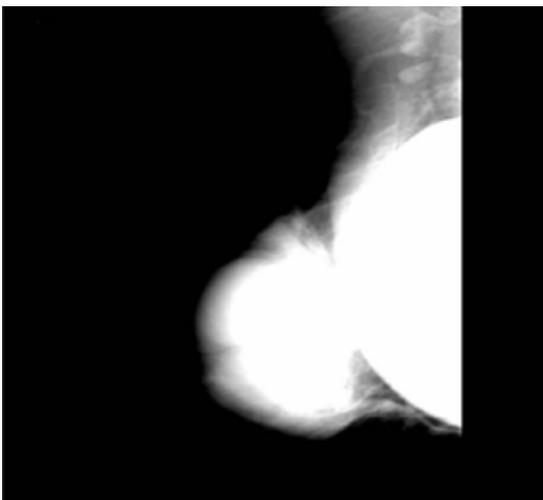


Figura 1. Mamografía: Se objetiva formación nodular de bordes bien delimitados que abarca prácticamente toda la mama.

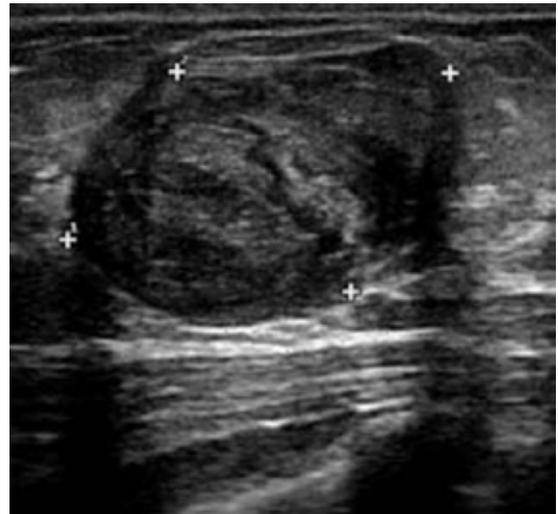


Figura 2. Ecotomografía mamaria: Formación nodular hipoecoica de bordes regulares indistinguible de fibroadenoma



Figura 3. Lesión de aspecto lobulado indistinguible de un fibroadenoma.



Figura 4. Proyecciones papilares de epitelio estromal intercalando zonas de hiperplasia y atipia.

Las formas benignas se caracterizan por un incremento del epitelio estromal con un grado moderado de atipia celular, márgenes circunscritos y baja tasa de mitosis (menos de 4 mitosis por campo). En cambio, las formas malignas se caracterizan por marcado tejido estromal con atipia, infiltración de márgenes y alta tasa de mitosis (>de 10 mitosis por campo). Se ha sugerido, por tanto, que el sobrecrecimiento estromal se relaciona con la agresividad de la enfermedad y el desarrollo de enfermedad metastásica.

La determinación de ciertos marcadores tumorales tales como el P53, KI-67, factor de crecimiento epitelial, entre otros, permiten predecir el comportamiento y pronóstico de la enfermedad. Se ha visto que la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial indica la presencia de tumores Phyllodes de alto grado, siendo más reactivo en los estromas de los malignos que en los benignos. El CD 10 también presenta reactividad en las células estromales de los tumores Phyllodes, siendo más frecuente en los malignos. Las formas malignas presentan metástasis por vía hematológica principalmente a pulmón y hueso, siendo raro la afectación ganglionar (< de 1% de los casos).

En cuanto al tratamiento, la escisión local de la lesión, tanto para formas benignas y malignas, con márgenes de al menos 1 cm es el tratamiento de elección, puesto que se ha visto que no existen diferencias estadísticamente significativas en aquellas pacientes tratadas con tratamiento conservador (con márgenes adecuados) frente a las pacientes tratadas con mastectomía. En aquellos casos en los que los márgenes de seguridad son <1 cm se recomienda ampliación quirúrgica, dado que el principal factor determinante en las tasas de recurrencia es la existencia de márgenes incorrectos (14). Como ya se ha dicho, la afectación ganglionar es rara, por lo que no está indicada la realización de linfadenectomía.

El uso de radioterapia en esta entidad es controvertido. No está recomendado en las formas benignas, sin embargo, se ha mostrado eficaz para disminuir las tasas de recurrencia en las formas borderline y malignas (15). En lo que se está de acuerdo, es su aplicación en todos aquellos casos en los que es imposible obtener márgenes quirúrgicos adecuados, siendo más controvertido su uso en lesiones con márgenes adecuados. En nuestra serie la totalidad de las pacientes diagnosticadas de tumor Phyllodes maligno recibieron tratamiento radioterápico.

Se recomienda el uso de quimioterapia, tras valorar riesgos y beneficios, en pacientes con tumores malignos, pacientes con alto riesgo de recurrencia

o lesiones de gran tamaño.

El pronóstico es excelente en las formas benignas, tal y como se comprueba en nuestra serie. Se obtienen tasas de curación del 100% en las formas benignas y las borderline tratadas de forma conservadora (con márgenes correctos); encontrando tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en las formas malignas en torno al 60-80% (2,16). Presenta una recurrencia local de un 15% y una recurrencia a distancia del 5 al 10%.

CONCLUSIÓN

Tras ésta revisión retrospectiva se concluye que los tumores Phyllodes son más frecuentes en la cuarta década de la vida. Se presentan como nódulos de rápido crecimiento, siendo su localización más frecuente en los cuadrantes supero externos. El diagnóstico diferencial se realiza con fibroadenomas, y su diagnóstico definitivo es anatomopatológico, no existiendo hallazgos patognomónicos en las pruebas de imagen. El tratamiento de elección es conservador con márgenes de seguridad de al menos 1 cm, dejando el uso de radioterapia y quimioterapia para las formas agresivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calhoun K, Lawton TJ, Kim JM, Lehman CD, Anderson BO. Phyllodes Tumors; in Harris J, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. Diseases of the breast. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2010, pp 781.
2. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006;107:2127-33.
3. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Ryś J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: An analysis of 170 cases. *Cancer* 1996;77:910-6.
4. Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, McGee JM, Nolen MC, Fortner SM, Broughan TA. Phyllodes tumors of the breast: a review of 32 cases. *Am Surg* 2000;66:360-6.
5. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. In: World Health Organization Classification of Tumors, Lyons, IARC Press, 2003. p99.
6. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JL, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, Susnik B, Giri D, Polo K, Patil S, Van Zee KJ. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2961-70.
7. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, Spillane A, Carmalt H, Scolyer RA, Lee CS. Phyllodes tumors of the breast: a clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *Breast* 2009; 18:165-70.

8. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, Eden OB, Varley JM. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001; 20:4621-8.
 9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Breast Cancer Guideline 2007. Hallado en: www.nccn.org
 10. Lee AH. Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumor of the breast. *Histopathology* 2008; 52:45-57.
 11. Dillon MF, Quinn CM, McDermott EW, O'Doherty A, O'Higgins N, Hill AD. Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm. *Surgery* 2006; 140:779-84.
 12. de Roos, WK, Kaye, P, Dent, DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumors of the breast. *Br J Surg* 1999;86:396.
 13. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumors. *Postgrad Med J* 2001;77:428-35.
 14. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2288-94.
 15. Pezner RD, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant Phyllodes Tumor of the breast: local control rates with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:710-3.
 16. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Blondet R, Saba C, Ranchère D, Sunyach MP, Thiesse P, Biron P, Blay JY, Ray-Coquard I. . Sarcomas and malignant phyllodes tumors of the breast- A retrospective study. *Eur J Cancer* 2006; 42:2715-21.
-

Trabajos Originales

Histerectomía laparoscópica total: manejo ambulatorio. Experiencia Clínica del Prado, Medellín, Colombia

Gustavo Calle G.¹, José F. De Los Ríos P.¹, Juan D. Castañeda R.¹, Eduardo Serna A.¹, Ricardo A. Vásquez R.¹, Adriana M. Arango M.¹, Henry Muñoz S.², Álvaro J. Escobar F.², Ana M. Mejía B.^a, Germán García S.²

¹ Unidad de Endoscopia Ginecológica, Clínica del Prado, Universidad CES; ² Programa en Endoscopia Ginecológica, Universidad CES, Medellín, Colombia.

^a Instrumentadora Quirúrgica, Unidad de Endoscopia Ginecológica, Clínica del Prado, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Describir los resultados de la histerectomía laparoscópica total ambulatoria. **Método:** Se analizan 297 pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica total y que fueron dadas de alta luego de la recuperación anestésica, entre mayo de 2007 y marzo de 2008. Se requería una puntuación de menos de 5 en la escala visual análoga del dolor para el alta. **Resultados:** El promedio de edad fue de 42 años, el tiempo quirúrgico de 79,1 minutos, el sangrado estimado fue de 37,1 ml, el tiempo promedio de estancia total fue de 9,4 horas con un tiempo promedio de estancia postoperatoria de 5,4 horas. La tasa de complicaciones postoperatorias fue de 11,8% y la de readmisiones del 3,3%. El promedio de Escala Visual Análoga del dolor para la primera noche fue de 4,2 puntos. El 6% de las pacientes presentaron vómitos en su domicilio. El 99% de las pacientes recomendarían este tipo de manejo. **Conclusiones:** El manejo ambulatorio después de histerectomía laparoscópica total es posible, seguro y bien evaluado por las pacientes. Este manejo no conlleva un mayor riesgo de complicaciones y la tasa de readmisiones es baja.

PALABRAS CLAVE: *Histerectomía laparoscópica ambulatoria, complicaciones quirúrgicas, satisfacción de usuaria*

SUMMARY

Objective: To describe the results of a group of patients in which total laparoscopic hysterectomy was done as an outpatient procedure. **Methods:** We included 297 patients who were undergone to laparoscopic total hysterectomy, and were discharge to their home after recovery of anesthesia from may 2007 to march 2008. It was necessary to have a punctuation less than 5 in the analogue visual scale to be sent at home. **Results:** Mean age was 42 years, surgical time 79.1 minutes, estimated blood loss 37.1 ml, overall length of stay 9.4 hours, postoperative length of stay 5.4 hours. Postoperative complication rate was 11.8%, readmission rate was 3.3%. Mean VAS Score for pain during the first night was 4.2 points; 6% of patients vomited at home. Mean VAS Score for satisfaction with ambulatory management was 9.5, and 99% of the patients would recommend this type of management. **Conclusions:** Ambulatory management after total laparoscopic hysterectomy is possible, safe and well evaluated by patients. It does not impose a higher risk of complications and readmission rate is low.

KEY WORDS: *Outpatient laparoscopic hysterectomy, surgical complication, user satisfaction*

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción a la práctica clínica, los procedimientos laparoscópicos han contado entre sus ventajas competitivas, con el hecho de disminuir la estancia hospitalaria. Los estudios aleatorizados evaluados por el grupo Cochrane han demostrado consistentemente un menor tiempo de hospitalización al comparar la histerectomía laparoscópica con la vía abdominal, con una diferencia promedio de 3,2 días a favor de la vía laparoscópica (1).

Hace 15 años, Taylor (2), propuso por primera vez el manejo ambulatorio en pacientes llevadas a histerectomía vaginal asistida por laparoscopia. Thiel y Gamelin en 2003 (3), describieron los resultados de 66 pacientes en quienes se practicó histerectomía laparoscópica total y fueron dadas de alta 5 horas después de culminado el procedimiento. Morrison y Jacobs (4), un año más tarde presentan un trabajo con 52 pacientes que estuvieron en una unidad de cirugía ambulatoria, en promedio 6 horas después de histerectomía laparoscópica supracervical. Lieng y cols (5), en 2005 publican su experiencia con 43 mujeres en quienes se realizó histerectomía laparoscópica supracervical con estancia hospitalaria promedio de 5,8 horas después de operadas.

El tiempo de hospitalización necesario para cada procedimiento, más que a una directriz constante, debe obedecer al análisis sensato de los requerimientos de cada paciente, y aunque generalmente se adoptan los rangos necesarios de acuerdo a las costumbres del medio o a las presiones del mismo, debe llevarse a cabo en cada caso particular un análisis que genere una decisión que diste equivalentemente entre una atención de pobre calidad y un exceso de cuidados (6).

Los manejos ambulatorios permiten la recuperación de los pacientes en el ambiente familiar donde se sienten cómodos, disminuyen el riesgo de infección nosocomial (3), y alejan la posibilidad de la comisión de un error médico o de enfermería durante la hospitalización.

En nuestro medio, donde de acuerdo a datos locales no publicados, el tiempo de hospitalización para las histerectomías abdominales o vaginales no va más allá de un día en promedio, hace que la única manera de hacer evidente la ventaja de la vía laparoscópica respecto a este ítem, es intentando replicar los resultados reportados por los autores mencionados empleando un esquema de manejo ambulatorio.

Los análisis de los anteriores factores nos llevaron a instaurar en la Unidad de Endoscopia Ginecológica de la Clínica del Prado, un protocolo de manejo ambulatorio progresivo que debido a sus

buenos resultados, se convirtió en la práctica clínica usual para más del 90% de las pacientes, a quienes se les practica histerectomía laparoscópica total.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia observada en una cohorte de pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica total ambulatoria.

PACIENTES Y MÉTODO

La muestra consistió en 297 pacientes consecutivas a quienes se les realizó histerectomía laparoscópica total y fueron dadas de alta tras su recuperación anestésica, en la unidad de endoscopia ginecológica de la Clínica del Prado en Medellín, Colombia, entre mayo del 2007 y marzo del 2008. Se incluyeron pacientes con los siguientes criterios: 1. Cirugía sin complicación intraoperatoria evidente. 2. Pacientes con entorno familiar favorable para el manejo ambulatorio (mínimo una persona responsable que viviera con ella). 3. Pacientes cuyo tiempo máximo estimado de acceso a la clínica no fuera mayor de una hora. 4. Que hubieran tolerado la vía oral durante su estancia en el servicio de recuperación. 5. Que hubiesen tenido micción espontánea y normal después del acto quirúrgico. 6. Sin contraindicaciones para la ingesta de analgésicos y anti-inflamatorios orales. 7. Puntuación de dolor en la escala visual análoga inferior a 5 puntos al momento del alta. Las pacientes que no cumplieron dichos criterios durante el período del estudio no fueron incluidas y fueron manejadas de manera intrahospitalaria.

Los datos acerca de los resultados intra y posoperatorios de esta cohorte de pacientes fueron recopilados en la historia clínica. El tiempo total de estancia hospitalaria se calculó restando a la hora del alta la hora en que la paciente ingresó a la clínica. El tiempo de estancia postoperatoria se calculó restando la hora del alta a la hora en la que la paciente ingresó al servicio de recuperación, según lo registrado en cada historia clínica. Se aplicó una escala visual análoga durante la primera noche del postoperatorio y durante la consulta de revisión entre 7 y 12 días después de la cirugía se aplicó una encuesta de satisfacción y síntomas en el postoperatorio.

Las variables principales en evaluación correspondieron a datos demográficos, tiempo quirúrgico, sangrado estimado, peso uterino, tiempo total de estancia (TTE), tiempo postoperatorio de estancia (TPE), tasa de complicaciones postoperatorias, tasa de readmisión hospitalaria, dolor postoperatorio, tasa de vómito y náuseas y satisfacción. Los

datos fueron procesados con el software SPSS 15. Este estudio no incurrió en violaciones a la ética. La información fue tomada directamente de la historia clínica teniendo reserva de la identidad de las pacientes, de acuerdo a la declaración de Helsinki y la ley 23 de 1981.

RESULTADOS

Fueron analizadas un total de 297 pacientes (Tabla I). El promedio de edad de las pacientes fue de $42,7 \pm 6,03$ años. El tiempo quirúrgico fue de $79,1 \pm 20,9$ minutos (rango: 30-223 minutos). El sangrado estimado promedio fue de $37,1 \pm 36,3$ cc (rango: 5-300 cc). El peso del útero extraído en promedio fue de $196,6 \pm 74,5$ gramos (rango: 40 -500 gramos).

Tabla I
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES EVALUADAS

| Variable | Promedio \pm DE | Rango |
|--|-------------------|---------|
| Tiempo quirúrgico (min) | $79,1 \pm 20,9$ | 30 -223 |
| Sangrado estimado (ml) | $37,1 \pm 36,3$ | 5 -300 |
| Peso uterino (g) | $196,6 \pm 74,5$ | 40 -500 |
| Dosis de analgésico (número) | $2,8 \pm 1,1$ | 1 - 9 |
| Tiempo total de estancia (horas) | $9,41 \pm 1,79$ | 5 -12 |
| Tiempo posquirúrgico de estancia (horas) | $5,38 \pm 1,8$ | 2 - 9 |

El TTE en promedio fue de $9,4 \pm 1,8$ horas (5 - 12 h) mientras que el TPE fue de $5,38 \pm 1,8$ horas (rango: 2-9 horas). La tasa de complicaciones postoperatorias fue de 11,8% de las cuales 15 pacientes (5%) presentaron infección de cúpula vaginal, 10 pacientes (3,3%) tuvieron hematoma de cúpula, 5 (1,6%) presentaron sangrado tardío de cúpula, 4 (1,6%) infección de vías urinarias y hubo 1 caso (0,3%) de dehiscencia de cúpula.

En las primeras 48 horas se presentaron 10 readmisiones entre las 297 pacientes (3,3%), las cuales 5 fueron por fiebre subjetiva y 5 por dolor. El manejo ambulatorio del dolor se maneja con ibuprofeno 600 mg cada 6 horas y acetaminofen 500 mg cada 6 horas. El promedio de la Escala Visual Análoga (VAS) del dolor durante la primera noche

fue de $4,17 \pm 2,88$. El 47,5% de las pacientes experimentaron dolor mínimo y 7% necesitaron diferentes esquemas de analgesia con diclofenaco y tramadol. El 6% de las pacientes presentaron vomito en casa un promedio de 3,2 veces.

La satisfacción respecto al manejo ambulatorio fue de $9,5 \pm 1,26$ (escala de 0 a 10). Un 92% de las pacientes se sintieron confortables con el manejo ambulatorio y un 99% de las pacientes recomendarían este tipo de manejo a un miembro de su familia.

DISCUSIÓN

Una de las ventajas importantes de la cirugía mínimamente invasiva es su pronta recuperación comparada con la cirugía abierta y la posibilidad de manejar a las pacientes en una forma ambulatoria. La histerectomía no es la excepción y los resultados de nuestra experiencia con la histerectomía laparoscópica total muestran un nivel alto de satisfacción de las usuarias y una tasa de complicaciones similar a la reportada para este procedimiento en diferentes publicaciones (1,7,8).

Respecto a la estancia hospitalaria encontramos un promedio inferior al reportado en la mayoría de las publicaciones y similar al reportado por Thiel y Kamensic (9) en su experiencia con un grupo de 224 pacientes.

La histerectomía laparoscópica ha ganado popularidad por los beneficios que ha demostrado sobre la histerectomía por laparotomía. En 1999, Chapron y cols (10), mostraron que sólo el 13,2% de las pacientes se operaban por esta vía, lo cual se explica por el mayor entrenamiento quirúrgico que se requiere. Se destacan sus mejores resultados cosméticos y menores complicaciones infecciosas y de la pared abdominal.

En 1999 Chou y cols (11), presentaron una serie donde demuestra que en 90% de los casos de histerectomía laparoscópica, las pacientes fueron dadas de alta en las primeras 24 horas y resalta la reducción de los costos de la estancia hospitalaria y la alta satisfacción de las pacientes con esta técnica. En su discusión plantea como de esta forma se liberan camas y se acortan las listas de espera para cirugía que anteriormente requería hospitalizaciones prolongadas.

Moller y cols (12) en una serie de 32 pacientes sometidas a histerectomía, 16 por vía abdominal y 16 por vía vaginal asistida por laparoscopia, reportan mayor tiempo de cirugía y de anestesia para las pacientes de la vía laparoscópica, y no encuentra diferencias en el tiempo fuera de la cama

en la primera semana postoperatoria; además las por vía abdominal demoran más en reintegrarse al trabajo pese a que la estancia hospitalaria promedio fue de 1 día para la vía laparoscópica y de 2 para la vía abierta.

En la evaluación de la seguridad y la satisfacción de las pacientes sometidas a histerectomía por laparoscopia y manejo ambulatorio, Thiel y Gamelin (3), reportan que el 92,5% de las 66 pacientes de su serie fueron dadas de alta el mismo día y que el 95% de las pacientes lo recomendarían, lo cual da cuenta de que es un procedimiento bien tolerado. En ese artículo, reconocido por los autores como el primero que informa sobre el tratamiento ambulatorio de pacientes sometidas a histerectomía por laparoscopia, la incidencia de complicaciones fue del 16% y correspondió a situaciones menores que no revistieron mayor importancia, como la necesidad de antibióticos o el drenaje de un hematoma de la cúpula.

Más recientemente Candiani y cols (13), presenta los datos de un estudio prospectivo en el que se comparó la histerectomía laparoscópica contra la vaginal. Aunque la duración de la cirugía fue estadísticamente mayor en la vía laparoscópica, hubo diferencias significativas a favor de la laparoscopia en relación con el sangrado y la estancia hospitalaria. Sobre estos resultados se cuestionan si la vía vaginal debe ser considerada el estándar general y particularmente en los casos donde esté indicada la anexectomía, que es más factible por laparoscopia que por la vía vaginal.

Una de las ventajas importantes de la cirugía mínimamente invasiva es su pronta recuperación comparada con la cirugía abierta y la posibilidad de manejar a las pacientes ambulatoriamente. La histerectomía no es la excepción y los resultados de nuestra experiencia con la histerectomía laparoscópica total muestran un nivel alto de satisfacción por parte de las usuarias y una tasa de complicaciones similar a la reportada para este procedimiento en diferentes publicaciones (1,7,8).

Respecto a la estancia hospitalaria encontramos un promedio inferior al reportado en la mayoría de las publicaciones y similar al reportado por Thiel y cols en su experiencia en 224 pacientes (9).

CONCLUSIÓN

El manejo ambulatorio después de la histerectomía laparoscópica total es factible, seguro y bien

calificado por las pacientes. El manejo ambulatorio no implica un riesgo mayor de complicaciones respecto al manejo hospitalario y presenta una tasa baja de readmisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, *et al*. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. No.: CD003677. DOI: 10.1002/14651858.CD003677.
2. Taylor RH. Outpatient laparoscopic hysterectomy with discharge in 4 to 6 hours. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1(4, Part 2):S35.
3. Thiel J, Gamelin A. Outpatient total laparoscopic hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:481-3.
4. Morrison JE Jr, Jacobs VR. Outpatient laparoscopic hysterectomy in a rural ambulatory surgery center. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:359-64.
5. Lieng M, Istre O, Langebrenne A, Jungersen M, Busund B. Outpatient laparoscopic supracervical hysterectomy with assistance of the lap loop. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:290-4.
6. Hollenbeck BK, Dunn RL, Gilbert SM, Strobe S, Miller DC. Effects of laparoscopy on surgical discharge practice patterns. *Urology* 2008;71:1029-34.
7. Garry R, Fountain J, Mason S, Napp V, Brown J, Hawe J, *et al*. The eVALuate study: two parallel randomized trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004;328:129-33.
8. Warren L, MD, Ladapo JA, Borah BJ, Candace L, Gunnarsson CL. Open abdominal versus laparoscopic and vaginal hysterectomy: analysis of a large united states payer measuring quality and cost of care. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:581-8.
9. Thiel JA, Kamencic H. Assessment of costs associated with outpatient total laparoscopic hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:794-8.
10. Chapron C, Laforest L, Ansquer Y, Fauconnier A, Fernandez B, Bréart G, Dubuisson JB. Hysterectomy techniques used for benign pathologies: results of a french multicentre study. *Human Reproduction* 1999;14:2464-70.
11. Chou DC, Rosen DM, Cario GM, Carlton MA, Lam AM, Chapman M, Johns C. Home within 24 hours of laparoscopic hysterectomy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999;39:234-8.
12. Moller C, Kehlet H, Friland SG, Schouenborg LO, Lund C, Ottesen B. Fast track hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:18-22.
13. Candiani M, Izzo S, Bulfoni A, Riparini J, Ronzoni S, Marconi A. Laparoscopic vs vaginal hysterectomy for benign pathology. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(4):368.e1-7.

Trabajos Originales

Tumor de colisión de cérvix uterino: presentación de 17 casos

Ernesto García A.¹, Carlos Alberto García R.², Diana Sandoval M.¹

¹ Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander; ² Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Colombia.

RESUMEN

El tumor de colisión es una variante poco frecuente de tumores del cérvix uterino, originados de las células de reserva de la unión escamocelular y que debe ser diferenciado de los carcinomas adenoescamosos. El objetivo del presente artículo es determinar las características morfológicas de 17 casos de tumor de colisión de cérvix uterino. La edad promedio de presentación fue 48,7 años (rango: 34-87 años). Los 4 casos con metástasis ganglionares correspondieron al componente de adenocarcinoma.

PALABRAS CLAVE: *Cérvix, tumor de colisión, tumor adenoescamoso, tumor mixto*

SUMMARY

Collision tumor is an uncommon variant of cervical tumors originating from the reserve cells of squamous cell union and must be differentiated from adenosquamous carcinomas. The aim of this paper is to determine the morphological characteristics of 17 cases of collision tumor of uterine cervix, in which it was found that the average age at diagnosis was 48.7 years (range: 34-87 years). In 5 cases lymph node metastases were of the adenocarcinoma component.

KEY WORDS: *Cervix, collision tumors, adenosquamous tumor, mixed tumor*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia maligna más frecuente en las mujeres residentes del Área Metropolitana de Bucaramanga (Santander/Colombia), correspondiendo al 14,1% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados en mujeres, con un promedio anual de 95 casos (2 casos nuevos por semana) (1), se considera que el 80% de estos son alguna variante de carcinoma escamocelular, el 15% adenocarcinomas o sus subtipos y el 5% restante otros tumores (2-11).

Aunque esta claramente establecido que los

carcinomas escamosos pueden tener diferenciación adenoide o por el contrario los adenocarcinomas presentar diferenciación escamoide (5-7,9,10,12), los tumores que contienen mezclas histológicas de células escamosas y glandulares malignas se conocen con el nombre de carcinomas adenoescamosos (3,5-9,11-13) y deben ser diferenciados del llamado tumor de colisión del cérvix (TCC), en el cual los componentes de adenocarcinoma y carcinoma escamocelular son claramente distinguibles y se encuentran separados entre si por una banda estrecha de estroma (o su lámina basal) (4,7,9,10,14). Se ha demostrado que

las células basales de la unión escamocolumnar funcionan como células de reserva y que pueden dar origen, durante eventos reparativos, a epitelio escamoso o columnar (3,5-7,8-11,15), y a su vez, ante condiciones adversas del medio, como eventos cancerígenos específicos como la infección por VPH (8,15), estimulación hormonal del embarazo (14), dar origen a sus contrapartes tumorales, carcinoma escamocelular y adenoacarcinomas (3,5-11), esto se correlaciona con la alta incidencia de la coexistencia de alteraciones de tipo displásico en eventos invasores de uno u otro tipo (8-15). La importancia de este tipo de tumor está relacionado con un peor pronóstico para las pacientes en relación directa al mayor grado tumoral de las lesiones invasoras (7,13,15,16).

No existen revisiones recientes acerca de las características epidemiológicas de los TCC. El objetivo de esta comunicación es determinar las características morfológicas de 17 casos de este tipo de lesiones.

PACIENTES Y MÉTODO

Se revisó la base de datos de 2 Laboratorios de Patología de la Ciudad de Bucaramanga, Colombia, desde el año 2002 a 2009. Se detectaron 17 casos de TCC, que cumplía con los criterios histológicos de tener los dos componentes tumorales separados por estroma y que en ningún momento existiera transición entre ellos (4,7-10,14). Las muestras de estas pacientes y sus historias clínicas fueron analizadas nuevamente por un grupo de tres patólogos. Las descripciones se basaron en el examen microscópico de las secciones histológicas disponibles (bloques de tejido embebidos en parafina), en los 17 casos analizados hubo bloqueo seriado de todo el cérvix uterino por lo que se evaluó la muestra tumoral completa. El prerrequisito del examen fue determinar los puntos de origen y las relaciones definitivas de los dos elementos que intervienen.

RESULTADOS

Se encontraron 17 casos de TCC (Tabla I), que cumplía con los criterios histológicos de inclusión al estudio (Figura 1a y 1b). En 4 casos se evidenciaron metástasis ganglionares con un total de 21 de 59 ganglios linfáticos comprometidos (Tabla II), dichas metástasis correspondieron en su totalidad al componente de adenocarcinoma de todos los casos (Figura 2).

Con relación a las variantes histológicas se encontró con respecto al componente de adenocarcinoma que el 58,8% de las lesiones fueron invasoras (10 casos) y los 7 casos restantes correspondieron a

adenocarcinomas in situ (41,2%). De las lesiones invasoras el subtipo más frecuente fue el de adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical con 6 casos (35,3%) seguido del adenocarcinoma endometriode con 3 casos (17,6%), reportando 1 caso de adenocarcinoma adenoide quístico (5,9%) (Figura 1a).

Por su parte, el componente escamoso en el 41,7% de los casos (7 casos) se trató de carcinoma in situ, 5 casos (29,4%) fueron tumores microinvasores y el mismo porcentaje (29,4%) es decir 5 casos fueron invasores, de los cuales 3 (17,6%) fueron moderadamente diferenciados y 11,8% (2 casos) bien diferenciados.

Los porcentajes de las mezclas encontradas fueron: 1. Ca infiltrante + Ca infiltrante: 4 casos (23,5%); 2. Ca infiltrante + Ca microinvasor: 3 casos (17,6%); 4. Ca infiltrante + Ca in situ: 4 casos (23,5%); 5. Ca microinvasor + Ca in situ: 2 casos (11,8%); 5. Ca in situ + Ca in situ: 4 casos (23,5%) (Figura 1b).

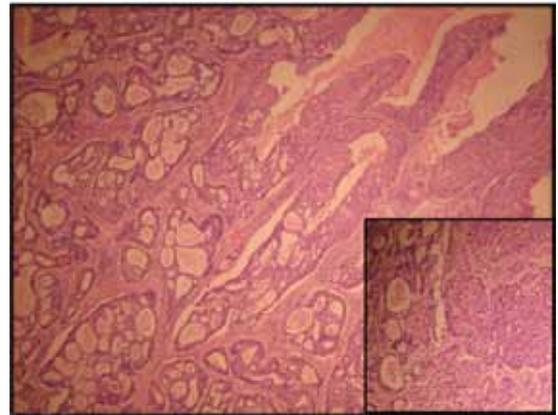


Figura 1a. Caso 12. Adenocarcinoma de endocérvix de tipo adenoide quístico infiltrante + Ca escamoso moderadamente diferenciado infiltrante.

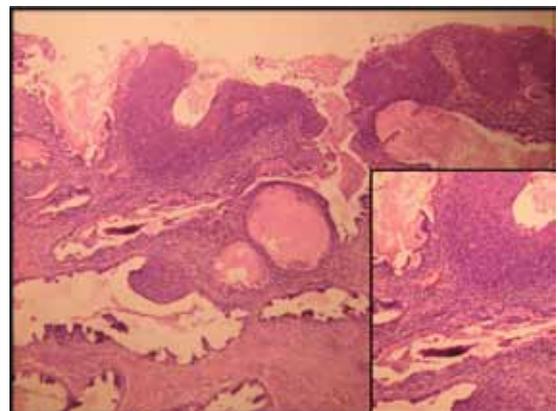


Figura 1b. Caso 16. Adenocarcinoma endocervical in situ + Ca escamoso in situ con extensión glandular.

Tabla I
CARACTERIZACION DE LOS 17 CASOS DE TUMOR DE COLISIÓN DEL CÉRVIX UTERINO

| Caso | Edad | Estadio | Diagnóstico |
|------|------|---------|---|
| 1 | 68 | IIIB | Adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical infiltrante + Ca escamoso moderadamente diferenciado infiltrante |
| 2 | 52 | IB | Adenocarcinoma in situ + Ca escamoso bien diferenciado infiltrante |
| 3 | 48 | IB | Adenocarcinoma endometriode de endocérvix infiltrante + Ca escamoso in situ con extensión glandular |
| 4 | 40 | 0 | Adenocarcinoma in situ + Ca escamoso in situ con extensión glandular |
| 5 | 87 | IIA | Adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical infiltrante+ Ca escamoso bien diferenciado infiltrante |
| 6 | 46 | IB | Adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical infiltrante + Ca escamocelular microinvasor (3 mm) |
| 7 | 39 | 0 | Adenocarcinoma in situ + Ca escamocelular in situ |
| 8 | 35 | IB | Adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical infiltrante + Ca escamocelular in situ |
| 9 | 46 | IA2 | Adenocarcinoma in situ + Ca escamoso microinvasor (3 mm) |
| 10 | 44 | IIIB | Adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical infiltrante + Ca escamoso moderadamente diferenciado infiltrante |
| 11 | 40 | 0 | Adenocarcinoma endocervical in situ + Carcinoma escamocelular in situ con extension glandular |
| 12 | 34 | IIIB | Adenocarcinoma de endocérvix de tipo adenoide quistico infiltrante + Ca escamoso moderadamente diferenciado infiltrante |
| 13 | 52 | IB | Adenocarcinoma endometriode de endocérvix infiltrante + Ca escamocelular microinvasor (2 mm) |
| 14 | 64 | IIIB | Adenocarcinoma endometriode de endocérvix infiltrante + Ca escamocelular microinvasor (2 mm) |
| 15 | 47 | IB | Adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical infiltrante + Ca escamocelular in situ |
| 16 | 50 | 0 | Adenocarcinoma endocervical in situ + Ca escamoso in situ con extensión glandular |
| 17 | 37 | IA2 | Adenocarcinoma endocervical in situ + Ca escamoso microinvasor (2 mm) |

DISCUSIÓN

El tumor de colisión del cérvix fue por primera vez descrito en 1964 por Dougherty y Cotton (9) quienes hicieron una revisión de casos del Charity Hospital in New Orleans, LA., desde 1937 a 1963, y del Baton Rouge Pelvic Tumor Registry desde 1951 a 1962, encontrando 49 casos de tumores del cérvix uterino con componente tanto de carcinoma escamocelular como de adenocarcinoma, que fueron divididos en tres subvariantes de acuerdo a las características histológicas: 1. Carcinoma escamocelular y adenocarcinoma sincrónico del cérvix

uterino; 2. Carcinomas adenoescamosos de cérvix uterino y 3. Carcinoma de colisión del cérvix uterino al que llamaron "tumor mixto", el cual se caracterizaba por encontrarse dichos componentes en el mismo campo o glándula endocervical y en los cuales, adicionalmente, no se veía transición entre ellos y había una banda de estroma o lámina basal que los separaba.

Posteriormente Choo y Nailor (14), denominaron tumor de colisión a este tipo de lesiones y consideraron que se originaban de las células de reserva de la zona de transformación, lo que fue corroborado por otros autores (5-11). En el 2000, Kersemaekers

Tabla II
CASOS TUMOR DE COLISIÓN DEL CÉRVIX UTERINO CON METÁSTASIS
A GANGLIOS REGIONALES

| Caso | Metástasis | Tratamiento |
|------|---|--|
| 1 | 5/25 ganglios linfáticos regionales | Histerectomía + SOB |
| 10 | 4/10 ganglios linfáticos obturadores derechos y parametrio derecho | Histerectomía abdominal ampliada + linfadenectomía pélvica |
| 12 | 2 ganglios linfáticos obturadores derechos, 2 ganglios linfáticos obturadores izquierdos, 2 ganglios de iliaca primitiva izquierda | Histerectomía abdominal ampliada + SOB + linfadenectomía pélvica |
| 14 | 1/9 ganglios linfáticos iliacos externos derechos-iliaca primitiva, 1/2 ganglios hipogástricos derechos, 3/3 ganglios de parametrio derecho y 1/4 ganglios de parametrio izquierdo | Histerectomía abdominal ampliada + SOB + linfadenectomía pélvica |

SOB: salpingooforectomía bilateral.

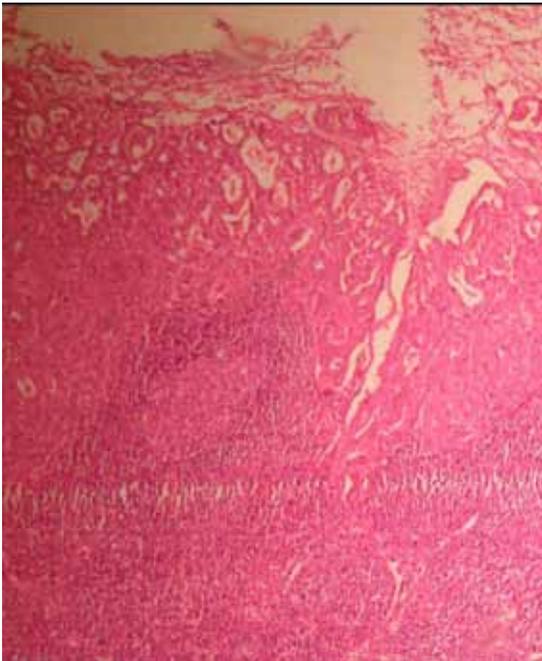


Figura 2. Caso 14. Ganglio linfático con compromiso por adenocarcinoma endometrioide de endocérvix.

y cols (4) demostraron por epigenética que los componentes de adenocarcinoma y de carcinoma de células escamosas de cada tumor tienen una célula precursora única, la cual se encuentra ubicada en la zona de la unión escamocolumnar, con el subsecuente desarrollo monoclonal en dos vías diferentes.

Reportamos 17 casos de tumor de colisión del cérvix los cuales se presentaron en un rango de edad entre los 34 y 87 años, con un edad promedio de presentación de 48,7 años, que coincide con lo encontrado por Dougherty y Cotton en 1964 (9), quienes observaron una mediana de presentación de 52 años con un rango que variaba entre los 28 y 80 años en los llamados entonces tumores mixtos, edades de presentación promedio inferiores a las presentadas en las pacientes con adenocarcinomas puros, esto adquiere importancia si se tiene en cuenta que el componente de adenocarcinoma fue el encontrado en las metástasis ganglionares, y que se ha demostrado que estos tumores presentan compromiso ganglionar pélvico dos veces más frecuente que sus contrapartes puras, lo que influye en un pobre y peor pronóstico en estas pacientes (7,13,16,17).

BIBLIOGRAFÍA

1. Uribe JC, Meza EE. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. *MedU-NAB* 2007;10:147-72.
2. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the cervix in the United States – a 24 year population – based study. *Gynecol Oncol* 2000;78:97-105.
3. Fletcher C. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 3ra ed. Elsevier. 2007, p. 702-15.
4. Kersemaekers AM, van de Vijver MJ, Fleuren GJ. Comparison of the genetic alterations in two epithelial collision tumors of the uterine cervix. A report of two cases. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:225-30.
5. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Ninth edition. Ed: Mosby; 2004. pp 1534-51.

6. Well M, Östör AG. Pathology and Genetics. Tumors of the breast and female genital organs. IARC. 2003. pp 262-279.
 7. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. Springer. 2011. Cap 6. Witkiewicz AK, Wright TC. Carcinoma and other tumors of the cervix. pp 254-303
 8. Tase T, Okagaki T. Human papillomavirus types and localization in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix: a study by in situ DNA hybridation. *Cancer Research* 1988;48:993-8.
 9. Dougherty CM, Cotton N. Mixed squamous-cell and adenocarcinoma of the cervix. Combined, adenosquamous, and mucoepidermoid types. *Cancer* 1964;17:1132-43.
 10. Lauchlan SC, Penner DW. Simultaneous adenocarcinoma in situ and epidermoid carcinoma in situ. Report of two cases. *Cancer* 1967;20:2250-4.
 11. Christopherson WM, Nealon N, Gray LA. Noninvasive precursor lesions of adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. *Cancer* 1979;44:975-83.
 12. van Aspert-van Erp AJ, Smedts FM, Vooijs GP. Severe cervical glandular cell lesions with coexisting squamous cell lesions. *Cancer* 2004;102:218-27.
 13. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97:2196-202.
 14. Choo YC, Naylor B. Coexistent squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1984;17:168-74.
 15. Ueda Y, Miyatake T, Okazawa M, Kimura T, Miyake T, Fujiwara K, Yoshino K, Nakashima R, Fujita M, Enomoto T. Clonality and VPH infection analysis of concurrent glandular and squamous lesions of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol* 2008;130: 389-400.
 16. Vesterinen E, Forss M, Nieminen U. Increase of the cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecol Oncol* 1989;33:49-53.
 17. Saigo PE, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johnson K, Lewis JL Jr. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1986;57:1584-93.
-

Trabajos Originales

¿Existe un aumento de los nacimientos en Chile en el período 2000-2009? Análisis de los principales indicadores materno-infantiles de la década

Rogelio González P.¹⁻², Jyh-Kae Nien S.²⁻⁴, Claudio Vera P-G.¹, José Andrés Poblete L.¹, Jorge Carvajal C.¹, Miriam González O.⁵, Eghon Guzmán B.⁵, Ricardo Gómez M.², Montserrat Abarca E.⁶, Enrique Oyarzún E.¹

¹ División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ² Clínica Santa María. ³ Universidad de los Andes. ⁴ Clínica Dávila. ⁵ Ministerio de Salud de Chile, División de Prevención y Control de Enfermedades. ⁶ Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana, Santiago.

RESUMEN

Objetivo. Describir la tendencia en los nacimientos y los principales indicadores materno-infantiles en Chile desde el año 2000 al 2009. **Método.** Se realiza un análisis descriptivo de la información obtenida desde el Ministerio de Salud de Chile para el período estudiado. **Resultados.** Durante el período estudiado nacieron aproximadamente 2.400.000 personas, se observa un significativo aumento en su número a partir del año 2004 al 2009 (+9,7%). Las tasas de mortalidad neonatal precoz, tardía, post neonatal e infantil fueron de 3,86; 1,18; 2,54 y 7,58 por 1000 nacidos vivos durante el año 2009, presentado un porcentaje de disminución de un 13,5; 8,4; 16,2; 13,7% respectivamente en comparación al año 2000. La mortalidad materna disminuyó en un 13,2% desde 19,7 a 17,1 por cien mil nacimientos en el mismo período. La prematuridad (<37s) incrementa significativamente en un 20,82% (de 5,96 a 7,2%). El mayor cambio se observa entre las 32-33 y 34-36 semanas (aumento de un 18% y 32%, respectivamente). El porcentaje de nacimientos múltiples (dos) aumento significativamente en un 11%, desde 1,66 a 1,84 por cien nacimientos. **Conclusión.** Durante el período estudiado se observa un aumento significativo de los nacimientos totales, del porcentaje de primigestas y de madres sobre 40 años. Se presenta un aumento de la prematuridad, del bajo peso al nacer y del porcentaje de embarazos múltiples. Los cambios observados se asocian aun a una mejoría de los indicadores neonatales.

PALABRAS CLAVE: *Natalidad en Chile, mortalidad materna, mortalidad neonatal, mortalidad infantil, prematuridad, bajo peso al nacer*

SUMMARY

Objective. To describe the trend in annual live birth in Chile between 2000 and 2009, as well as the main descriptive statistics and health indicators associated. **Methods.** We performed a descriptive analysis from the database provided by the Department of Statistics and Information of the Chilean Ministry of Health. Data of 2.400.000 deliveries were analyzed from 2000 and 2009. We analyzed live births, maternal, fetal, infant mortality, as well as main descriptive characteristics by year. **Results.** The total of live births in Chile has progressively increased after the year 2005 until 2009 (+ 9.7%). The early neonatal, late neonatal, post neonatal mortality and mortality infant were 3.86, 1.18, 2.54 and 7.58 per 1000 live births in 2009, showing a decrease of 13.5; 8.4; 16.2; 13.7% respectively compared to 2000. Maternal mortality declined a 13.2% from

19.7 to 17.1 x 100.000 births in the same period. Prematurity (<37weeks) increased significantly in a 20.82% (5.96% to 7.2%). The biggest change is observed at late preterm birth 32-33 and 34-36 weeks (increase of 18% and 32% respectively). The rate of multiple births (two) significantly increased also in a 11%, from 1.66 to 1.84 x 100.000 birth. *Conclusion.* During the study period, a significant increase of total births, the percentage of primipare and mothers over 40 years was observed. It's also shown an increase in prematurity, low birth weight and the percentage of multiple pregnancies. The observed changes are associated with improved neonatal indicators.

KEY WORDS: *Natality trend in Chile, maternal mortality, neonatal mortality, infant mortality, prematurity, low birthweight*

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la población se ha duplicado en los últimos cuarenta años, alcanzando recientemente a 7 mil millones de personas (1). Anualmente nacen 136 millones de individuos, 10 millones de estos niños y niñas fallecen antes de cumplir 5 años y 8 millones antes del primer año de vida (2). Aproximadamente 358.000 madres, fallecieron a nivel global durante el año 2008 (razón de mortalidad materna ~ 260/100.000 nacidos), por causas asociadas al embarazo, parto o puerperio (2).

A nivel global se han establecido grandes acuerdos políticos para acelerar la mejoría en los indicadores materno-infantiles hacia el año 2015. Los avances han sido lentos, particularmente en los países del mundo en desarrollo (3,4). A nivel regional se han producido avances mayores en la situación materno-infantil. Chile al igual que Costa Rica, Cuba, Brasil y Uruguay han presentado un desarrollo más acelerado en el logro de estos objetivos, con grados crecientes de mayor equidad en la situación de las madres y sus hijas e hijos (5-7). Chile ha presentado una disminución de la natalidad sostenida desde comienzos de los años sesenta, asociada a un incremento sostenido en el ingreso per cápita y de los principales indicadores materno-infantiles, como ha sido reconocido por organismos internacionales (8-10).

El objetivo de este trabajo es evaluar la tendencia global de los nacimientos en Chile en la última década así como sus principales indicadores y características epidemiológicas maternas e infantiles desde el año 2000 a 2009.

MÉTODO

Se realiza un análisis descriptivo de la información obtenida desde el Departamento de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud de Chile, sobre aproximadamente 2.400.000 nacimientos ocurridos en Chile entre los años 2000 y

2009. Se evalúan los nacimientos totales anuales sobre 22 semanas, así como también las mortalidades respectivas: materna, fetal, neonatal e infantil, y sus principales características demográficas asociadas.

En la clasificación de los nacidos bajo percentil 10 o 3, se utilizó las curvas estándar norteamericanas de Alexander y Oken respectivamente (11-13). En el análisis estadístico se utilizó Stata Statistical Package y SPSS. La información nacional, ha sido catalogada como adecuada exacta por los organismos internacionales de salud respectivos (14).

El porcentaje de subregistro observado en las estadísticas vitales al conciliar la información con los censos respectivos es entre 0,48 a 1,5% para las defunciones y nacimientos respectivamente, para la primera década del 2000 (15).

RESULTADOS

Los nacimientos: Durante el período estudiado, se observa un significativo aumento en el número de nacimientos, en el año 2009 nacieron 251.187 personas, el aumento fue de un 9,7% en relación al año 2004 ($p < 0,001$) (Tabla I).

La mortalidad materna: Disminuye en un 13,2% desde 19,7 a 17,1 por cien mil nacimientos en el período estudiado.

La mortalidad fetal: La tasa de mortalidad fetal (desde las 22 semanas) aumentó desde 4,5 por mil nacidos vivos el año 2000 a 6,25 el 2009 (39%) (Tabla I).

La mortalidad neonatal e infantil: Las tasas de mortalidad neonatal precoz (<7 d), tardía (7-27 d), post neonatal (1-11 m) e infantil fueron de 3,86; 1,18; 2,54 y 7,58 por 1000 nacidos vivos durante el año 2009, presentado un porcentaje de disminución de 13,5; 8,4; 16,2; 13,7% respectivamente, en comparación al año 2000.

Todos estos cambios fueron significativos para la década estudiada (Tabla I).

Tabla I
EVOLUCIÓN DE LA NATALIDAD, MORTALIDAD MATERNA,
MORTALIDAD PERINATAL E INFANTIL. CHILE 2000-2009

| Año | NV | MM | MF | MNP | MNT | MPN | MP | MI |
|------|--------|------|------|------|------|------|-------|------|
| 2000 | 248350 | 19,7 | 4,47 | 4,47 | 1,29 | 3,03 | 8,93 | 8,79 |
| 2001 | 245698 | 18,3 | 5,05 | 3,77 | 1,31 | 2,88 | 8,83 | 7,97 |
| 2002 | 238678 | 18,0 | 4,80 | 3,82 | 1,30 | 2,84 | 8,62 | 7,96 |
| 2003 | 234005 | 14,1 | 5,11 | 3,83 | 1,18 | 3,03 | 8,93 | 8,04 |
| 2004 | 229021 | 18,3 | 5,08 | 4,10 | 1,33 | 3,19 | 9,18 | 8,62 |
| 2005 | 230366 | 20,8 | 5,40 | 4,08 | 1,07 | 2,86 | 9,49 | 8,01 |
| 2006 | 231218 | 20,3 | 5,77 | 3,97 | 1,10 | 2,55 | 9,73 | 7,63 |
| 2007 | 239958 | 17,1 | 5,44 | 4,02 | 1,29 | 2,70 | 9,46 | 8,01 |
| 2008 | 245661 | 16,7 | 5,48 | 4,14 | 1,01 | 2,36 | 9,62 | 7,51 |
| 2009 | 251187 | 17,1 | 6,25 | 3,86 | 1,18 | 2,54 | 10,11 | 7,58 |

NV: nacidos vivos. MM: mortalidad materna (x 100.000 NV). MF: mortalidad fetal (x 1000 NV). MNP: mortalidad neonatal precoz (x 1000 NV). MNT: mortalidad neonatal tardía (x1000 NV). MPN: mortalidad post neonatal (x 1000 NV). MP: mortalidad perinatal (x1000 NV). MI: mortalidad infantil (x1000 NV).

Los aspectos sociales mas importantes: El porcentaje de primíparas aumenta desde 42 a 46,4% y el porcentaje de matrimonios disminuye significativamente en un 36% desde 51,1 a 32,7% para el período estudiado. Los nacimientos ocurridos en la región metropolitana permanecen estables entre 41,1 y 40,6% (años 2000 y 2009). Las madres con edades menores de 19 años se mantienen estables entre 11,4 y 11,2%, las mayores de 38 años aumentan significativamente desde 42,0 a 46,4% para los años 2000 y 2009 respectivamente (Tabla II).

La prematurez: Los nacidos bajo 37 semanas aumentan en números absolutos y porcentuales, desde 14.275 (5,96%) a 18.097 (7,2%) para los años 2000 y 2009 respectivamente. El mayor cambio se observa entre las 32-33 (+18%) y 34-36 semanas (+32%) (Tabla III.a) La mortalidad neonatal precoz específicas para los períodos 28-31, 32-33, 34-36 semanas, disminuyeron desde 118,4; 52,19 y 14,4 por mil nacidos vivos el año 2000, a 65,5; 27,3 y 10,4 el año 2009, respectivamente ($p < 0,001$) (Tabla III.b).

Tabla II
EVOLUCIÓN DE ALGUNOS ASPECTOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES.
CHILE 2000-2009

| Año | NV | NV Met. | Edad | Edad<19 | Edad>38 | Primíparas (%) | Matrimonios (%) |
|------|--------|---------|------|---------|---------|----------------|-----------------|
| 2000 | 248350 | 41,1 | 26,9 | 11,4 | 4,6 | 42,0 | 51,1 |
| 2001 | 245698 | 40,9 | 27,0 | 11,2 | 4,8 | 41,8 | 49,4 |
| 2002 | 238678 | 40,6 | 27,0 | 11,0 | 5,1 | 42,0 | 47,8 |
| 2003 | 234005 | 40,4 | 27,2 | 10,5 | 5,3 | 41,4 | 46,2 |
| 2004 | 229021 | 40,5 | 27,3 | 10,6 | 5,4 | 41,8 | 44,1 |
| 2005 | 230366 | 40,2 | 27,2 | 11,0 | 5,5 | 42,8 | 41,6 |
| 2006 | 231218 | 40,5 | 27,1 | 11,6 | 5,6 | 44,3 | 38,8 |
| 2007 | 239958 | 40,6 | 27,0 | 11,5 | 5,3 | 45,9 | 36,9 |
| 2008 | 245661 | 40,5 | 26,9 | 11,6 | 5,2 | 45,5 | 34,9 |
| 2009 | 251187 | 40,6 | 27,0 | 11,2 | 5,1 | 46,4 | 32,7 |

NV: Nacidos vivos. NVMet: nacidos vivos área metropolitana (%). Edad materna (años, mediana). Edades maternas < 19 y > 38 (años, %).

Tabla III a
EVOLUCIÓN DE LA PREMATUREZ SEGÚN EDAD GESTACIONAL AL NACER. CHILE 2000-2009

| Año | NV <37 s | NV<37s (%) | 34-36s (%) | 32-33s (%) | 28-31s (%) |
|------|----------|------------|------------|------------|------------|
| 2000 | 14275 | 5,96 | 4,33 | 0,71 | 0,63 |
| 2001 | 14507 | 6,03 | 4,41 | 0,71 | 0,60 |
| 2002 | 15027 | 6,30 | 4,57 | 0,74 | 0,66 |
| 2003 | 15227 | 6,51 | 4,69 | 0,78 | 0,67 |
| 2004 | 15728 | 6,87 | 5,01 | 0,83 | 0,65 |
| 2005 | 15775 | 6,85 | 4,97 | 0,83 | 0,67 |
| 2006 | 16500 | 7,14 | 5,08 | 0,88 | 0,75 |
| 2007 | 16976 | 7,07 | 5,07 | 0,87 | 0,72 |
| 2008 | 18317 | 7,46 | 5,39 | 0,93 | 0,73 |
| 2009 | 18097 | 7,20 | 5,12 | 0,94 | 0,72 |

NV: nacidos vivos.

Tabla III b
EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD NEONATAL PRECOZ DEL PREMATURO SEGÚN EDAD GESTACIONAL AL NACER. CHILE 2000-2009

| Año | MNP<37 | MNP 34-36 s | MNP 32-33 s | MNP 28-31 s |
|------|--------|-------------|-------------|-------------|
| 2000 | 53,87 | 14,14 | 52,19 | 118,45 |
| 2001 | 46,87 | 12,99 | 30,61 | 113,70 |
| 2002 | 42,96 | 13,09 | 30,90 | 80,75 |
| 2003 | 45,16 | 11,32 | 29,20 | 98,05 |
| 2004 | 45,54 | 10,66 | 29,67 | 94,57 |
| 2005 | 46,92 | 9,79 | 34,82 | 89,82 |
| 2006 | 43,25 | 9,19 | 33,71 | 79,40 |
| 2007 | 44,42 | 10,13 | 33,02 | 75,05 |
| 2008 | 42,69 | 10,30 | 25,07 | 73,96 |
| 2009 | 41,91 | 10,36 | 27,34 | 65,54 |

MNP: mortalidad neonatal precoz (x 1000 NV).

El embarazo múltiple (nacimientos): El porcentaje de nacimientos múltiples (dos) aumentó significativamente en un 11%, desde 1,66 a 1,84 por cien nacimientos entre los años 2000 y 2009. Los nacimientos provenientes de embarazos múltiples son prematuros un 50,56% en el año 2000, este porcentaje aumenta significativamente a un 62,47% el año 2009 (Tabla IV).

El peso al nacer: Los nacidos bajo 2.500 (BPN) y bajo 1500 (MBPN) gramos aumentan desde un 5,18% a un 5,91% y de un 0,82% a 0,99% respectivamente, para los años 2000 y 2009 (Tabla V.a). Los nacidos bajo p10 (PEG) y bajo p3 fueron un 7,5% y 2,2% el año 2000, para el año 2009, estos porcentajes disminuyeron a 7,1 y 1,84% de los nacidos vivos. La mortalidad neonatal específica para el año 2000 fue de 63,14 y 320,1 por mil nacidos

vivos. Para el BPN y el MBPN estas disminuyen significativamente a 52,24 y 279,3 por mil nacidos vivos, respectivamente en el año 2009 (Tabla V.b). Similarmente, para los nacidos bajo p10 y 3, ocurren disminuciones en sus mortalidades neonatales específicas de un 5,6 y 15,6% respectivamente para los años 2000 y 2009 (Tabla V.b).

El embarazo de término: Los nacimientos de término, iguales o mayores de 37 semanas presentan una disminución porcentual de 94% el año 2000 a un 92,8 el 2009. Es significativo el aumento en un 16 y 23% del embarazo de 37 y 38 semanas al comparar el año 2000 y el 2009 (Tabla VI.a). La mortalidad neonatal precoz a las 37-38 semanas es 3 a 5 veces superior a la de las 39-40 semanas (Tabla VI.b).

Tabla IV
EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO MÚLTIPLE Y PREMATUREZ. CHILE 2000-2009

| Año | NV | Múltiples =2 | Múltiples >2 | Total múltiples | <37 s (%) | 32-36 s (%) |
|------|--------|--------------|--------------|-----------------|-----------|-------------|
| 2000 | 248350 | 1,66 | 0,06 | 1,72 | 50,56 | 43,10 |
| 2001 | 245698 | 1,78 | 0,05 | 1,83 | 51,19 | 43,78 |
| 2002 | 238678 | 1,78 | 0,05 | 1,83 | 53,48 | 45,38 |
| 2003 | 234005 | 1,77 | 0,05 | 1,82 | 54,29 | 45,81 |
| 2004 | 229021 | 1,74 | 0,05 | 1,79 | 57,32 | 49,66 |
| 2005 | 230366 | 1,75 | 0,04 | 1,79 | 59,08 | 49,83 |
| 2006 | 231218 | 1,77 | 0,05 | 1,83 | 59,49 | 48,93 |
| 2007 | 239958 | 1,81 | 0,04 | 1,85 | 60,08 | 49,63 |
| 2008 | 245661 | 1,87 | 0,04 | 1,91 | 61,89 | 52,04 |
| 2009 | 251187 | 1,84 | 0,05 | 1,89 | 62,47 | 52,60 |

NV: nacidos vivos.

Tabla V a
EVOLUCIÓN DEL PESO AL NACER. CHILE 2000-2009

| Año | NV | PN (g) | BPN (%) | MBPN (%) | PN<p10 | PN<p3 | PN>p90 |
|------|--------|--------|---------|----------|--------|-------|--------|
| 2000 | 247816 | 3355 | 5,18 | 0,82 | 7,52 | 2,18 | 9,42 |
| 2001 | 245396 | 3358 | 5,20 | 0,82 | 7,31 | 2,09 | 9,52 |
| 2002 | 238479 | 3352 | 5,37 | 0,88 | 7,36 | 2,08 | 9,38 |
| 2003 | 233887 | 3353 | 5,54 | 0,95 | 7,26 | 2,02 | 9,38 |
| 2004 | 228849 | 3351 | 5,63 | 0,93 | 7,13 | 2,00 | 9,12 |
| 2005 | 230244 | 3335 | 5,42 | 0,94 | 6,97 | 1,74 | 8,10 |
| 2006 | 231050 | 3324 | 5,72 | 1,05 | 6,97 | 1,82 | 8,88 |
| 2007 | 239958 | 3334 | 5,73 | 0,99 | 7,00 | 1,84 | 8,74 |
| 2008 | 245660 | 3326 | 5,90 | 1,02 | 6,94 | 1,81 | 8,82 |
| 2009 | 251187 | 3334 | 5,91 | 0,99 | 7,10 | 1,84 | 8,78 |

NV: nacidos vivos totales. PN: mediana del peso al nacer. BPN: bajo peso al nacer (<2500 g). MBPN: muy bajo peso al nacer (<1500 g). PN<p10: peso bajo percentil 10, Alexander (%). PN<p3: peso bajo percentil 3, Oken (%). PN>p90: peso sobre percentil 90, Alexander (%).

Tabla V b
EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD NEONATAL PRECOZ SEGÚN PESO AL NACER. CHILE 2000-2009

| Año | MNP / BPN | MNP / MBPN | MNP / <p10 | MNP / <p3 | MNP / >p90 |
|------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| 2000 | 63,14 | 320,10 | 15,44 | 26,80 | 1,46 |
| 2001 | 54,00 | 284,33 | 13,36 | 23,38 | 1,03 |
| 2002 | 50,50 | 243,92 | 13,77 | 22,71 | 1,57 |
| 2003 | 55,79 | 276,13 | 15,59 | 30,93 | 1,10 |
| 2004 | 56,02 | 313,22 | 14,55 | 25,11 | 1,58 |
| 2005 | 60,30 | 310,43 | 15,41 | 25,58 | 1,29 |
| 2006 | 53,19 | 254,14 | 14,15 | 19,97 | 2,05 |
| 2007 | 55,49 | 287,49 | 14,21 | 21,70 | 1,34 |
| 2008 | 56,09 | 285,35 | 16,31 | 22,93 | 1,34 |
| 2009 | 52,24 | 279,32 | 13,59 | 23,49 | 1,23 |

MNP: mortalidad neonatal precoz (x 1000 NV). BPN: bajo peso al nacer (<2500 g). MBPN: muy bajo peso al nacer (<1500 g). <p10: peso bajo percentil 10, Alexander (%). <p3: peso bajo percentil 3, Oken (%). >p90: peso sobre percentil 90, Alexander (%).

Tabla VI a
EVOLUCIÓN DE LOS NACIMIENTOS DE TÉRMINO. CHILE 2000-2009

| Año | NV >36 s | NV >36 s (%) | 37 s (%) | 38 s (%) | 39 s (%) | 40 s (%) | >40 s (%) |
|------|----------|--------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 2000 | 233541 | 94,04 | 6,94 | 22,78 | 29,08 | 27,98 | 7,27 |
| 2001 | 230889 | 93,97 | 6,95 | 22,92 | 28,69 | 28,13 | 7,29 |
| 2002 | 223651 | 93,70 | 7,08 | 22,99 | 28,57 | 27,82 | 7,23 |
| 2003 | 218778 | 93,49 | 7,30 | 23,88 | 28,59 | 26,93 | 6,79 |
| 2004 | 213293 | 93,13 | 7,69 | 25,45 | 28,97 | 24,84 | 6,19 |
| 2005 | 214591 | 93,15 | 7,98 | 25,93 | 28,65 | 24,75 | 5,84 |
| 2006 | 214718 | 92,86 | 8,10 | 26,91 | 28,60 | 23,80 | 5,45 |
| 2007 | 222982 | 92,93 | 8,16 | 27,57 | 28,66 | 23,34 | 5,20 |
| 2008 | 227344 | 92,54 | 8,46 | 28,30 | 28,39 | 22,12 | 5,28 |
| 2009 | 233090 | 92,80 | 8,01 | 27,94 | 28,31 | 22,72 | 5,81 |

NV>36 s: nacimientos de término: 37, 38, 39, 40 y >40 semanas.

Tabla VI b
EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD NEONATAL PRECOZ DEL NACIDO DE TÉRMINO SEGÚN EDAD GESTACIONAL AL NACER. CHILE 2000-2011

| Año | MNP 37 s | MNP 38 s | MNP 39 s | MNP 40 s | MNP >40 s |
|------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 2000 | 4,06 | 1,77 | 1,14 | 0,99 | 1,44 |
| 2001 | 3,22 | 1,39 | 0,64 | 0,81 | 1,51 |
| 2002 | 3,08 | 1,53 | 0,94 | 0,96 | 1,45 |
| 2003 | 3,40 | 1,09 | 0,72 | 0,79 | 1,07 |
| 2004 | 3,01 | 1,27 | 0,77 | 0,88 | 1,55 |
| 2005 | 2,94 | 1,10 | 0,76 | 0,70 | 1,49 |
| 2006 | 2,94 | 1,11 | 0,64 | 0,87 | 1,27 |
| 2007 | 2,71 | 1,27 | 0,67 | 0,82 | 0,80 |
| 2008 | 3,18 | 1,37 | 0,65 | 0,81 | 1,08 |
| 2009 | 3,28 | 1,13 | 0,55 | 0,60 | 1,37 |

MNP: mortalidad neonatal precoz (x 1000 NV).

DISCUSIÓN

Chile ha presentado una tendencia secular a la disminución de la fecundidad desde principios de los sesenta, esto es coincidente con indicadores de transición demográfica avanzada de baja mortalidad y niveles de baja tasa de natalidad, hasta bajo el nivel de recambio poblacional (tasa fertilidad <2,1) alcanzado hacia comienzo de los años 2000. Los niveles de natalidad han sido similares a los de Europa en los últimos 20 años y lejos de los altos niveles globales del mundo en vías de desarrollo. Es interesante destacar que la situación de detención y quiebre de esta curva de baja fertilidad y natalidad observada el 2004, fue seguida de un aumento en los nacimientos, tendencia mantenida hasta el 2009, con niveles cercanos nuevamente a alcanzar los niveles de recambio poblacional (16-20).

Las implicancias sociales de este cambio demográfico ha sido destacada por otros autores; remarcando los problemas sociales de una sociedad que se debe hacer cargo de los cuidados de una población de mayor edad creciente (17). Es destacable también lo positivo de un cambio demográfico asociado a políticas públicas de protección social, orientadas a la familia, a las madres y a sus niñas y niños implementadas desde el año 2000 y mantenidas actualmente (21).

Es posible elucidar que la sociedad chilena en esta etapa del desarrollo y asociado a políticas de protección social, responde con aumento de la fertilidad, esto puede ser reflejo del alto valor social de la familia, de la maternidad y de la vida de los niñas y niños.

El aporte de los grupos de mayor riesgo médico, por ejemplo los grupos etéreos extremos, al aumen-

to de la natalidad, ha sido remarcado por otros autores y refrendado en el presente artículo (22-24).

El aumento del bajo peso al nacer asociado al aumento de la prematuridad ha sido informado en reportes de consenso americanos. Los porcentajes de nacidos con pesos bajo el percentil 10 y 3 según curvas estándar norteamericanas fueron de alrededor de 7 y 2%, porcentajes similares reportados en países con situaciones materno-infantiles similares y en concordancia con la situación nacional reportada de desnutrición infantil menor de 1% y sobrepeso u obesidad de 20 a 21 % (25-28).

La prematuridad aumenta en forma significativa en la década estudiada, particularmente en el período de 32 a 36 semanas. El aumento de los partos llamados de pretérmino tardío (entre 32-36 semanas), ha sido reportado en países desarrollados, en los cuales al igual que en Chile, ha influido el aumento de la tasa de embarazo múltiple y eventualmente las conductas médicas tomadas en embarazos de mayor riesgo (29-31).

La mortalidad fetal ha aumentado significativamente, parte de este cambio es explicado por aumento en el registro de fetos bajo 22 semanas o 500 g, sin embargo al evaluar la información solo sobre ese período aun se observa un aumento significativo. Este indicador es de difícil evaluación en términos agregados poblacionales, se deben realizar en el futuro estudios específicos sobre el impacto en este indicador del incremento en número de los embarazos de mayor riesgo (32,33).

El aumento de los nacimientos a las 37-38 semanas, donde existe 3 a 5 veces mayor mortalidad neonatal, en relación a las 39-40 semanas, es el resultado evidente de conductas médicas observadas en los embarazos de mayor riesgo. Es un hallazgo que no ha sido reportado a nivel poblacional en otros países.

Es importante remarcar que el progresivo aumento de la prematuridad observado, asociado en contraste a una disminución de la mortalidad neonatal, es una situación absolutamente inestable y requiere de una visión de futuro concordante con el aumento en la demanda de cuidados neonatales.

BIBLIOGRAFÍA

- World Population Prospects, the 2010 Revision. En: <http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm>. Visitado el 15 de noviembre de 2011.
- WHO. Make every mother and child count. The World Health Report 2005. En: www.who.int/whr/2005/en/index.html. Visitado el 15 de noviembre de 2011.
- Department of Reproductive Health and Research. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2008: Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. 2010. En: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500265_eng.pdf. Visitado el 3 de octubre de 2011.
- Bryce J, Daelmans B, Dwivedi A, Fauveau V, Lawn JE, Mason E, *et al.* Countdown to 2015 for maternal, newborn, and child survival: the 2008 report on tracking coverage of interventions. *Lancet* 2008; 371:1247-58.
- Bahr J, Wehrhahn R. Life expectancy and infant mortality in Latin America. *Soc Sci Med* 1993;36:1373-82.
- Wagstaff A, Bustreo F, Bryce J, Claeson M. Child health: reaching the poor. *Am J Public Health* 2004;94:726-36.
- Jimenez J, Romero MI. Reducing infant mortality in Chile: success in two phases. *Health Affairs* 2007;26:458-65.
- WHO. The World Health Report 2000. Health Systems: Improving Performance. En: www.who.int/whr/2000/en. Visitado el 15 de noviembre de 2011.
- Pan American Health Organization. Chile. En: *Health in the Americas 2007. Vol II*. <http://www.paho.org/HIA/archivosvol2/paisesing/Chile%20English.pdf>. Visitado el 15 de noviembre de 2011.
- Exclusion in Health in Latin America and the Caribbean. Washington, DC: Pan American Health Organization, 2004.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163-8.
- Alexander GR, Kogan MD, Himes JH. 1994-1996 US singleton birth weight percentiles for gestational age by race, hispanic origin, and gender. *Matern Child Health J* 1999;3:225-31.
- Oken E, Kleinman KP, Rich-Edwards J, Gillman MW. A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference. *BMC Pediatr* 2003;3:6.
- United Nations Statistical Division. Population and Vital Statistics Report Ser A. 60(2). En: <http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/vitstats/seriesa2.htm>. Visitado el 15 de noviembre de 2011.
- Chile: Proyecciones y Estimaciones de Población. Total País 1950-2050. Instituto Nacional de Estadísticas. Comisión Económica para América Latina y el Caribe División de Población Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía. En: http://www.inec.cl/canales/chile_estadistico/demografia_y_vitales/proyecciones/Informes/Microsoft%20Word%20-%20InforP_T.pdf. Visitado el 15 de noviembre de 2011.
- Donoso E. Editorial: Descenso de la natalidad en Chile: un problema país. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(2):73-75
- Donoso E. Editorial: Aumento de la natalidad en Chile: ¿Cambio demográfico deseable? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74:133-4.
- Donoso E, Carvajal J, Domínguez MA. Fecundity reduction and aging in fertile women population in the period 1990-2004 in Chile. *Rev Med Chil* 2009;137:766-73.
- Szot J. Demographic-epidemiologic transition in Chile, 1960-2001. *Rev Esp Salud Publica* 2003;77:605-13.
- Aguila A, Muñoz H. Trends in birth rates, general, infantile and neonatal mortality in Chile from 1850 to date. *Rev Med Chil* 1997;125:1236-45.

21. Gonzalez R, Requejo JH, Nien JK, Merialdi M, Bustreo F, Betran AP; Chile Maternal, Newborn, and Child Health Writing Group. Tackling health inequities in Chile: maternal, newborn, infant, and child mortality between 1990 and 2004. *Am J Public Health* 2009;99:1220-6.
 22. Donoso E, Carvajal J, Domínguez MA. Fecundity reduction and aging in fertile women population in the period 1990-2004 in Chile. *Rev Med Chil* 2009;137:766-73.
 23. Donoso E, Becker J, Villarroel L. Embarazo en la adolescente chilena menor de 15 años. Análisis de la última década del Siglo XX. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2001;66: 391-6.
 24. Donoso E, Becker J, Villarroel L: Evolución de la natalidad y del riesgo reproductivo en mujeres de 40 o más años en la década de los 90. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:139-42.
 25. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, *et al.* Latin American consensus: children born small for gestational age. *BMC Pediatr* 2011;11:66.
 26. Encuesta Nacional de Salud. Chile 2009-2010. En: http://www.minsal.gob.cl/portal/docs/page/minsalcl/g_home/submenu_portada_2011/ens2010.pdf. Visitado el 15 de noviembre de 2011.
 27. Ananth CV, Balasubramanian B, Demissie K, Kinzler WL. Small-for-gestational-age births in the United States: an age-period-cohort analysis. *Epidemiology* 2004;15:28-35.
 28. Rodríguez L, Pizarro T. Situación nutricional del escolar y del adolescente en Chile. *Rev Chil Pediatr* 2006; 77:70-80.
 29. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207-14.
 30. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009;123:109-13.
 31. Hamilton BE, Joyce A, Martin JA, Ventura SJ, *et al.* Births: Preliminary data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2010;59:3.
 32. MacDorman. Race and ethnic disparities in fetal mortality, preterm birth, and infant mortality in the United States: an overview. *Semin Perinatol* 2011;35:200-8.
 33. Donoso E, Donoso A, Villarroel L. Mortalidad perinatal e infantil y el bajo peso al nacer en Chile y Cuba en el período 1991-2001. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:203-20.
-

Trabajos Originales

Diferencias en el metabolismo lipídico, niveles de homocisteína, folato y vitamina B12 entre gestaciones gemelares y únicas

Marcos Cuerva G.¹, María del Mar Gil M.¹, Sara Iacoponi¹, María De La Calle F.¹, Antonio González G.¹

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

RESUMEN

Antecedentes: Se están usando diferentes tipos de suplementación nutricional durante la gestación, sin embargo, existen escasez de estudios que se centren en los resultados metabólicos de los mismos. *Objetivos:* Comprobar si mediante la suplementación se logra el control del impacto de los múltiples cambios metabólicos que conlleva una gestación múltiple, usando análisis comunes. *Método:* Comparamos tres diferentes grupos de pacientes entre la semana gestacional 25 y 27. Un grupo de 46 gestaciones únicas, un grupo de 38 gestaciones gemelares espontáneas y otro grupo de 32 gestaciones gemelares tras técnicas de reproducción asistida. Comparamos niveles de colesterol LDL, HDL, triglicéridos, folato sérico, vitamina B12, homocisteína, hemoglobina, creatinina y plaquetas. *Resultados:* Los niveles de triglicéridos fueron más altos en ambos grupos de gemelares ($p < 0,001$) y los niveles de colesterol fueron similares en los tres grupos. Las concentraciones de folato sérico fueron mayores en las gestaciones gemelares ($p < 0,001$). El resto de parámetros estudiados fueron similares en los tres grupos. *Conclusión:* La suplementación siguiendo las recomendaciones de la ACOG y la SEGO es efectiva en el control de colesterol LDL, HDL, folato sérico, vitamina B12, homocisteína, hemoglobina, creatinina y plaquetas. Sólo los niveles de triglicéridos no se relacionan con la suplementación y pueden estar relacionados con mayor incidencia de colestasis y preeclampsia en gestaciones múltiples.

PALABRAS CLAVE: *Gestación gemelar, suplementación, triglicéridos, metabolismo*

SUMMARY

Background: Different ways of nutritional supplementation are being advised by physicians during pregnancy, but there is a lack of literature focused on its metabolic results. *Aims:* Check if the control of the impact that the multiple metabolic changes related to multiple pregnancies have on the mother's homeostasis is achieved with the supplementation, through common used blood tests. *Method:* We compare three different groups of patients between the 25 and 27th week of gestation. One group of 46 single pregnancies, a second group of 38 spontaneous twin pregnancies and another group of 32 twin pregnancies after assisted reproduction techniques. We compare the levels of LDL, HDL-cholesterol, triglycerides, serum folic acid, Vit B12, homocysteine, haemoglobine, creatinine and platelets. *Results:* The levels of triglycerides were higher in both groups of twin pregnancies ($p < 0.001$), but the levels of cholesterol remain similar. Folic acid concentrations were higher in the groups of twin pregnancies ($p < 0.001$). The rest of levels studied were similar in

the 3 groups. *Conclusion:* The supplementation following the ACOG and SEGO recommendations seems to be effective in controlling the values of LDL, HDL-cholesterol, serum folic acid, Vit B12, homocysteine, haemoglobine, creatinine and platelets. Only the levels of triglycerides appear unaffected by the supplementation and can be related with the higher incidence of preeclampsia and cholestasis seemed among twin pregnancies.

KEY WORDS: *Twin pregnancy, supplementation, triglycerides, metabolism*

INTRODUCCIÓN

La incidencia de embarazos múltiples ha aumentado a lo largo de las últimas dos décadas; este incremento se ha debido principalmente a las técnicas de reproducción asistida. Junto a este cambio ha sucedido un incremento en ciertas patologías, requiriéndose con ello nuevos estudios al respecto. Desde el punto de vista de las gestantes, los embarazos múltiples se relacionan con mayores tasas de anemia, diabetes gestacional, hiperémesis gravídica, infecciones del tracto urinario, colestasis intrahepática, preeclampsia, síndrome de HELLP, hemorragia posparto, amenaza de parto prematuro, abruptio de placenta y endometritis puerperal (1).

Los cambios metabólicos que suceden a lo largo de una gestación han sido bien estudiados; son la suma de pequeños y continuos ajustes fisiológicos que afectan al metabolismo de todos los nutrientes, con el fin de proveer al feto para su correcto desarrollo, preparar a la madre para la lactancia y a su vez mantener la homeostasis materna (2). Los embarazos múltiples suponen exigencias mayores, por lo que se han diseñado diversas estrategias con el fin de guiar a estas gestantes hacia el mejor desarrollo y desenlace de su embarazo. Las pacientes son suplementadas con complejos multivitamínicos, de cara a afrontar las mayores necesidades metabólicas a las que se ven sometidas por la placenta y el desarrollo del feto. Así, se suplementan con yodo, ácido fólico, hierro y a menudo un variado pool de vitaminas. Además se les instruye a realizar una actividad física moderada y una dieta equilibrada rica en frutas y verduras.

Nuestro objetivo es estudiar si realmente logramos controlar el impacto de los cambios metabólicos sobre la homeostasis materna en las gestaciones gemelares en comparación con las gestaciones únicas mediante la suplementación vitamínica, las recomendaciones dietéticas y los consejos respecto a la actividad física.

PACIENTES Y MÉTODO

Se seleccionaron tres grupos de pacientes entre 20 y 45 años sin antecedentes personales de interés: un primer grupo (grupo control) compuesto por 46 gestaciones únicas seguidas en nuestras consultas, un segundo grupo de 38 gestaciones gemelares espontáneas que iniciaron suplementación tras acudir por primera vez a consultas de toxicología, y un tercer grupo de 32 pacientes que lograron su gestación gemelar por técnicas de reproducción asistida (FIV o ICSI) y que habían comenzado con suplementación al menos desde 3 meses antes de la gestación. Todas las pacientes fueron seguidas en una consulta especializada en gestaciones múltiples y recibieron educación acerca de nutrición y dietética durante el embarazo por una enfermera experimentada. Se les realizó análisis sanguíneo en ayunas de al menos 12 horas entre las semanas 25 y 27 de gestación, que incluyó las siguientes determinaciones: hemograma, niveles de coagulación, homocisteína plasmática, niveles séricos de folato, vitamina B 12, creatinina, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos y glucemia.

La suplementación que recibieron todas las pacientes cumplía como mínimo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) respecto a ácido fólico (mínimo de 0,4 mg/día), yodo (mínimo 200 µg/día) y hierro (30 mg de hierro elemental/día a partir de semana 20). Las gestaciones gemelares además fueron suplementadas según las recomendaciones de el American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) con 1 mg de ácido fólico/día y 60 mg de hierro elemental/día (1,3).

El análisis estadístico se realizó con el test de t de Student para muestras independientes, al ser las variables analizadas continuas y de distribución normal. Se consideró un valor $p < 0,05$ como diferencia estadística significativa.

RESULTADOS

Se trata de tres grupos homogéneos respecto a la edad, de modo que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto a la edad de las pacientes. Los niveles de folato sérico están significativamente elevados en las gestaciones gemelares bien hayan sido logradas espontáneamente o mediante técnicas de reproducción asistida respecto a las únicas ($p < 0,001$). Respecto a la vitamina B12, los valores más altos fueron los del grupo de gestaciones gemelares por técnicas

de reproducción asistida, seguidos de las gestaciones únicas y los valores más bajos se registraron en las gestaciones gemelares espontáneas, aunque no existía diferencia significativa entre los grupos de gestaciones gemelares al compararlos con el grupo de gestaciones únicas. Los valores de homocisteína fueron mayores en ambos grupos de gestaciones gemelares respecto a las gestaciones únicas ($p < 0,05$). Los resultados se encontraron dentro del rango de valores normales en todos los grupos y pacientes (Tablas I y II).

Tabla I

ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GESTACIÓN ÚNICA Y GESTACIÓN GEMELAR ESPONTÁNEA

| Variables | Gestación única Media (rango) n=46 | Gestación gemelar espontánea Media (rango) n=38 | Valor p |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|---------|
| Edad (años) | 33,9 (27-43) | 34,2 (20-43) | >0,05 |
| Hemoglobina (g/dl) | 11,8 (9,8-15) | 12,1 (9,7-15,1) | >0,05 |
| Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$) | 232,5 (144-346) | 209,9 (124-405) | >0,05 |
| Glucemia (mg/dl) | 82,6 (64-100) | 81,8 (68-111) | >0,05 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,7 (0,5-0,9) | 0,7 (0,5-1) | >0,05 |
| Colesterol total (mg/dl) | 273,9 (182-379) | 278,2 (201-394) | >0,05 |
| Colesterol-LDL (mg/dl) | 166,6 (80-253) | 171,9 (123-271) | >0,05 |
| Colesterol-HDL (mg/dl) | 67,9 (44-98) | 63,5 (47-90) | >0,05 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 170,4 (105-373) | 236,3 (130-474) | 0,0001 |
| Folato sérico (ng/ml) | 15,3 (8,2->20) | 18,6 (12,6->20) | <0,001 |
| Vit. B12 (pg/ml) | 277,9 (166-555) | 263,6 (134-613) | >0,05 |
| Homocisteína ($\mu\text{mol/l}$) | 3,9 (2,3-7,1) | 4,3 (2,1-8,2) | 0,034 |

Tabla II

ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GESTACIÓN ÚNICA Y GESTACIÓN GEMELAR POR REPRODUCCIÓN ASISTIDA

| Variables | Gestación única Media (rango) n=46 | Gestación gemelar por reproducción asistida Media (rango) n=32 | Valor p |
|------------------------------------|--|---|---------|
| Edad (años) | 33,9 (27-43) | 34,9 (27-48) | >0,05 |
| Hemoglobina (g/dl) | 11,8 (9,8-15) | 12,1 (9,7-14,4) | >0,05 |
| Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$) | 232,5 (144-346) | 210,3 (130-329) | >0,05 |
| Glucemia (mg/dl) | 82,6 (64-100) | 79,2 (60-107) | >0,05 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,7 (0,5-0,9) | 0,7 (0,6-0,9) | >0,05 |
| Colesterol total (mg/dl) | 273,9 (182-379) | 277,5 (150-498) | >0,05 |
| Colesterol-LDL (mg/dl) | 166,6 (80-253) | 165,9 (84-339) | >0,05 |
| Colesterol-HDL (mg/dl) | 67,9 (44-98) | 63,4 (42-90) | >0,05 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 170,4 (105-373) | 249,5 (153-407) | <0,0001 |
| Folato sérico (ng/ml) | 15,3 (8,2->20) | 19,1 (15,1->20) | <0,001 |
| Vit. B12 (pg/ml) | 277,9 (166-555) | 306,4 (176-689) | 0,057 |
| Homocisteína ($\mu\text{mol/l}$) | 3,9 (2,3-7,1) | 4,4 (3,1-9,9) | 0,046 |

En cuanto al metabolismo lipídico existió una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de triglicéridos. El nivel medio de triglicéridos se situó en 236,3 mg/dl en el grupo de gestaciones gemelares espontáneas, y fue mayor en el grupo de reproducción asistida (valor medio de 249,5 mg/dl); mientras que el nivel medio fue de 170 mg/dl en las gestaciones únicas ($p < 0,0001$ en la comparación con ambos grupos de gemelares). Los valores de colesterol total y colesterol-LDL se encontraron elevados, aunque sin diferencias significativas entre los grupos de gemelares y el de gestaciones únicas. Los niveles de colesterol-LDL se encontraron próximos a niveles de 160 mg/dl, lo que consideramos límite superior de normalidad en mujeres no gestantes. El nivel de colesterol-HDL fue similar en los 3 grupos con valores medios dentro del rango de normalidad (Tablas I y II).

Los niveles de hemoglobina, plaquetas, creatinina y glucemia basal en ayunas fueron similares en los grupos de gemelares y en el de gestaciones únicas (Tablas I y II).

DISCUSIÓN

El estudio muestra como la suplementación con ácido fólico y vitamina B12 llevado a cabo con todas las pacientes, además de las medidas dietéticas, lograron valores adecuados de ácido fólico y vitamina B12 en todos los grupos; si bien ya sea por una suplementación mayor o por mayor adherencia al tratamiento los grupos de gemelares presentan valores más altos de ácido fólico en suero. La homocisteína aparece dentro de valores de normalidad en todos los grupos y pacientes, si bien su valor es mayor en el caso de gestaciones gemelares. La suplementación con ácido fólico y vitamina B12 explica que ningún paciente tuviera valores fuera de rangos de normalidad (4). Otros autores ya han intentado correlacionar los niveles de homocisteína entre gestaciones gemelares y únicas; han concluido también que los niveles de homocisteína no difieren si se ha establecido suplementación previa (5).

En cuanto al metabolismo lipídico, el hecho de que los niveles de colesterol-LDL se situasen próximos a la normalidad y sin diferencias entre grupos, y que los de colesterol-HDL se situarán dentro del rango normal, a pesar del incremento fisiológico que sucede de las diferentes lipoproteínas en el tercer trimestre de gestación, se puede explicar a través de la suplementación con ácido fólico, ya que está demostrado que los valores plasmáticos de folatos favorecen un mejor perfil lipoproteico disminuyendo los valores de colesterol-LDL y elevando los de colesterol-HDL (6).

En cuanto a los niveles de triglicéridos, la suplementación ya sea antes de la concepción o pos-concepcional, no parece modificar la influencia que una gestación doble tiene sobre los niveles de triglicéridos (de hecho los niveles de triglicéridos fueron mayores entre las gestantes de gemelares que recibieron suplementación por más tiempo). Los triglicéridos en el tercer trimestre de gestación se elevan a causa de la mayor actividad de la lipasa hepática estimulada por los estrógenos, del aumento en la captación hepática de ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis del tejido adiposo de reserva y de la disminución de la actividad lipoproteinlipasa del tejido adiposo (7). Además, la progesterona es responsable del aumento en el apetito a través de su influencia sobre el hipotálamo, siendo los niveles de progesterona mayores en gestaciones múltiples y a su vez por tanto mayores sus efectos a nivel hipotalámico (8). Este aumento de triglicéridos podría jugar un papel en el mayor riesgo de preeclampsia existente en gestaciones gemelares; esta influencia se explicaría por el desbalance entre sustancias oxidantes y antioxidantes que se produce en casos de hipertrigliceridemia mediante el mecanismo de peroxidación lipídica (9). Sin embargo, si bien evidenciamos niveles mayores de triglicéridos en las gestaciones gemelares, estos no fueron mayores a las elevaciones del 200 a 400% que llegan a considerarse fisiológicas a lo largo del embarazo (10). Además una elevación mayor de triglicéridos en gestaciones gemelares podría correlacionarse fisiológicamente con una mayor necesidad futura de producción de leche materna.

Los valores similares de hemoglobina en los 3 grupos se pueden justificar por el seguimiento al que se someten estas pacientes suplementándose además con hierro según recomendaciones de la SEGO y del ACOG. Por otro lado, los niveles similares de creatinina y plaquetas entre los 3 grupos resultan esperables, ya que no existe evidencia de que gestaciones gemelares deban repercutir en estos valores en el inicio del tercer trimestre, si bien la incidencia de síndromes que pueden afectar estos valores como el de HELLP son más prevalentes en gestaciones múltiples (11). Los valores de la glucemia basal sin diferencias significativas entre grupos y dentro del rango de valores normales, ponen de manifiesto que las pacientes no presentaban alteraciones marcadas en el metabolismo de carbohidratos en el momento del estudio, si bien el análisis se realizaba antes que el test de O'Sullivan y no se tuvo en cuenta la incidencia de diabetes gestacional en los distintos grupos.

CONCLUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto el éxito de un buen control metabólico, de la suplementación y de la labor de una consulta especializada en gestaciones gemelares. Los niveles de las pruebas que se realizan de forma usual para el control metabólico durante la gestación son similares a los que se obtienen en gestaciones simples. Los triglicéridos no se alteran mediante la suplementación y pueden estar relacionados con consecuencias adversas para la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. Practice Bulletin 56. Washington DC. ACOG, 2004.
2. King JC. Physiology of pregnant and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1249S-55S.
3. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolo: Control prenatal del embarazo normal. Julio 2010. www.sego.es
4. Katre P, Bhat D, Lubree H, Otiv S, Joshi S, Joglekar C, Rush E, Yajnik C. Vitamin B12 and folic acid supplementation and plasma total homocysteine concentrations in pregnant Indian women with low B12 and high folate status. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19:335-43.
5. Powers RW, Dunbar MS, Laivuori HM, Harger GF, Lykins DL, Roberts JM. Maternal plasma homocysteine concentrations are not increased in twin pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:49-58.
6. Semmler A, Moskau S, Grigull A, Farmand S, Klockgether T, Smulders Y, Blom H, Zur B, Stoffel-Wagner B, Linnebank M. Plasma folate levels are associated with the lipoprotein profile: a retrospective database analysis. *Nutr J* 2010;28:9:31.
7. Osorio O. Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2000;51:113-7.
8. Gür S, Türk G, Demirci E, Yüce A, Sönmez M, Ozer S, Aksu EH. Effect of Pregnancy and foetal number on diameter of corpus luteum, maternal progesterone concentration and oxidant/antioxidant balance in ewes. *Reprod Domest Anim* 2011;46:289-95.
9. Martínez MP, Lozano JG. Hipertrigliceridemia y preeclampsia: papel fisiopatológico y evidencia actual. *MedUNAB* 2005;8:118-23.
10. Sattar N, Greer IA, Loudon J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2483-91.
11. Hardardottir H, Kelly K, Bork MD, Cusick W, Campbell WA, Rodis JF. Atypical presentation of preeclampsia in high-order multifetal gestations. *Obstet Gynecol* 1996;87:370-4.

Casos Clínicos

Cáncer sincrónico: neoplasias ginecológicas concurrentes de cuello, ovario y trompa. Caso clínico

Bárbara Castro Martín, Israel Ortega Sánchez, Javier de Santiago García, Alicia Hernández Gutiérrez.

Servicio de Ginecología, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España.

RESUMEN

Tumores ginecológicos primarios dobles sincrónicos son relativamente frecuentes. Sin embargo los triple sincrónicos son extremadamente raros, más aún si uno de ellos es un tumor ginecológico extremadamente infrecuente, como es el cáncer de la trompa de Falopio. Presentamos el caso de una mujer de 39 años con cánceres primarios sincrónicos del cuello uterino, ovario y trompa de Falopio. No hay muchos casos descritos en la literatura, y casi todos ellos están relacionados con la mutación MSH2 (síndrome de Lynch) o BCRA. Es difícil diagnosticar un cáncer sincrónico preoperatoriamente y habitualmente son hallazgos después de cirugía profiláctica efectuada en pacientes con historia familiar de cáncer.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer sincrónico, síndrome de Lynch*

SUMMARY

Double synchronous primary tumors of gynecological cancers are a relative common finding. However, triple synchronous primary gynecological cancers are an extremely rare event and even more if one of them it's the rarest gynecological tumor: the fallopian tube cancer. We present a 39- years old patient with synchronous cervical, fallopian tube and ovarian primary tumors. There are no many cases about similar reported in the literature and almost of all them have been related with gene mutations like MSH2 (Lynch syndrome) or BCRA. To diagnose synchronous cancers preoperatively is difficult and they're usually unexpected findings after prophylactic surgery practiced in patients with family history of cancer.

KEY WORDS: *Synchronous cancer, Lynch syndrome*

INTRODUCCIÓN

La coexistencia de neoplasias primarias ó cáncer sincrónico es poco frecuente en el área ginecológica. Si bien la literatura recoge algunos ejemplos de doble neoplasia, la coexistencia de tres tumores primarios supone un hallazgo extraordinariamente raro (1). El diagnóstico en estos casos suele ser a posterior cuando realizada la cirugía, profiláctica ó

con intención terapéutica hacia una neoplasia concreta, los hallazgos anatomopatológicos revelan la coexistencia de 2 ó más tumores primarios con distintas histologías.

En el caso que presentamos, destaca unido a lo particular de una triple neoplasia, el hecho de que además uno de los tumores sea un carcinoma tubárico, siendo éste el tumor ginecológico menos frecuente (<1,5%).

Caso clínico

Mujer de 39 años remitida a la Unidad de Ginecología Oncológica de nuestro hospital para valorar tratamiento, tras el diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de cuello uterino, en una muestra de biopsia cervical.

Sin antecedentes familiares o personales de interés. Refería la menarquia a los 11 años, ciclos regulares y dos embarazos previos a término, finalizados mediante cesárea. Sin control ginecológico en los últimos 9 años. La paciente consulta por irregularidades menstruales de un año de evolución, con genitorragia ininterrumpida durante los tres últimos meses.

A la exploración se objetiva un cérvix indurado con borramiento del labio posterior hasta fondo de saco vaginal, sin infiltrarlo. Se observa una erosión vera ligeramente excrecente con sangrado tanto al contacto como espontáneo. No se delimitan anejos y los parametrios impresionan libres. Se realiza colposcopia y biopsia con el resultado histológico de lesión altamente sugestiva de adenocarcinoma pobremente diferenciado. La ecografía transvaginal describe un cérvix hipertrófico con abundante vascularización e índices de resistencia superiores a 0,5 y una formación quística, tabicada, de contenido mixto de unos 8 cm en ovario izquierdo. El TAC abdomino-pélvico era concordante con la exploración anterior, calificando la formación anexial como hallazgo compatible con cáncer de ovario. Finalmente, tras obtener resultado negativo en el estudio de extensión, se programa la cirugía.

Se realiza laparotomía objetivándose "pelvis congelada" con anejos adheridos a cara posterior uterina y posible compromiso de parametrios. Se procede a la realización de histerectomía radical de Wertheim- Meigs con linfadenectomía pélvica y paraórtica, dejando un drenaje de Jackson en cavidad.

El estudio anatomopatológico posterior reveló los siguientes hallazgos: 1. Adenocarcinoma de cérvix bien diferenciado de tipo mucoso, sin invasión vascular, con afectación del límite cervical de uno de los parametrios y del borde de resección ectocervical en cara vaginal posterior. 2. Adenocarcinoma bien diferenciado intramucoso de trompa. 3. Tumor borderline de ovario, tipo mucoso. Endometrio con inflamación crónica, adenomiosis, endometriosis en serosa uterina y teratoma quístico maduro de ovario. Apéndice sin lesiones

El estudio ganglionar resultó negativo para los ganglios paraórticos (8 ganglios). Se analizaron 8 ganglios pélvicos derechos con metástasis en dos de ellos y 6 ganglios pélvicos izquierdos resultando

sólo 2 positivos.

Durante el postoperatorio se transfunden 2 concentrados de hemáties y pasadas las primeras 24 horas se observa un agravamiento de la paciente con inestabilidad hemodinámica y expulsión de material fecaloideo por el drenaje. Se confirma perforación intestinal que requiere colostomía de descarga, que fue realizada por el servicio de cirugía. Días después la paciente acusa molestias respiratorias; las pruebas de imagen confirman un derrame pleural derecho que responde favorablemente al tratamiento habitual, permitiendo el alta hospitalaria en el día 16 poscirugía. Una semana después se programa el inicio de radioterapia.

DISCUSIÓN

Durante los últimos años se ha observado un incremento en los casos documentados de cáncer sincrónico atribuyéndose esto a la mayor esperanza de vida de la población, a una mejora en los métodos diagnósticos ó incluso al avance de los tratamientos que impiden la diseminación de una primera neoplasia (2). De cualquier modo, aún así, el cáncer sincrónico supone un hallazgo inusual en la ginecología oncológica representando no más del 6% de los casos.

La asociación más frecuente en las series publicadas está formada por neoplasias de ovario y endometrio (2-3). Los cánceres de cuello, vagina y vulva, donde la presencia del virus del papiloma humano juega un papel importante, arrojan otro posible ejemplo de cáncer sincrónico a pesar de que en muchos de estos casos la detección es tardía, siendo prácticamente imposible diferenciarlos como tumores "independientes".

El enfoque cambia radicalmente con el tumor de trompa. Las neoplasias tubáricas suelen corresponder a diagnósticos histológicos posoperatorios en el seno de cirugías ginecológicas varias, especialmente en aquellas realizadas bajo sospecha de un proceso maligno tal y como ocurre en el caso que presentamos (4-5). Su sospecha clínica es difícil y debido a la escasa bibliografía publicada al respecto, no se ha conseguido establecer una relación ni con otras neoplasias acompañantes ni tampoco con algún factor de riesgo identificable, salvo la predisposición genética hallada en casos de mutaciones BCRA o MSH (síndrome de Lynch), esto último más discutido (7).

Se ha postulado la teoría de la ovulación incesante tratando de explicar el cáncer de ovario, así como el efecto que los niveles estrogénicos elevados podrían desempeñar sobre el endometrio y con ello una eventual sincronía entre ambos tumores.

Recientemente se han retomado estudios en esta línea, sin poder arrojar aún resultados concluyentes en cuanto a sincronía. De cualquier modo dicha teoría no sería aplicable para el cáncer de cérvix diagnosticado de forma concurrente en nuestro caso (6).

Sí parece más claro el factor genético predisponente que suponen las mutaciones comentadas. En el caso del síndrome de Lynch, la alteración en los genes "mismatch repair" (MMR), transmitida mediante herencia autosómica dominante, conlleva junto a la predisposición para cáncer colorrectal un elevado riesgo de desarrollar entre otras, neoplasias de ovario y endometrio. Se cree que entre un 40-60% de las pacientes con síndrome de Lynch podrán desarrollar a lo largo de su vida un cáncer de endometrio. En cuanto al cáncer de ovario, el riesgo vital se situaría en un 10-12% y la mayoría de autores, aunque no arrojan cifras debido a la escasez de casos, califican de "nada desdeñable" la posibilidad de aparición sincrónica de ambas neoplasias (7).

El tumor tubárico inicialmente no pertenece al grupo de entidades características de este síndrome. Sin embargo, se han encontrado en diferentes series publicadas, neoplasias tubáricas en pacientes sometidas a cirugías profilácticas en el contexto de un síndrome de Lynch y ello ha abierto nuevas líneas de investigación al respecto (7).

Tumores primarios de trompa pueden encontrarse en cambio hasta en un 6% de los casos, en mujeres sometidas a salpingo-oforectomía bilateral profiláctica tras diagnóstico genético de una mutación BCRA1/BCRA2 pudiendo en estas pacientes protagonizar diferentes asociaciones sincrónicas. De todos modos, aunque la paciente que presentamos no aportaba estudio genético, no parece que las mutaciones previamente comentadas pudieran explicar los hallazgos, dada la anamnesis y la ausencia de antecedentes oncológicos familiares de interés. Pudiéramos pensar en este punto, en mutaciones de novo o alteraciones génicas todavía por descubrir (8).

Se ha destacado también respecto al cáncer sincrónico que en la mayoría de las series publicadas las pacientes afectas son jóvenes o de mediana edad (39 años, en nuestro caso), en cualquier caso premenopáusicas en contra de lo característico para la mayoría de neoplasias ginecológicas aisladas. Igualmente, se habla de mayor porcentaje de nuliparidad y obesidad si bien esto no se produce en el caso que presentamos (6).

Respecto a los casos de enfermedad metastásica, parece que los procesos sincrónicos, presentan mejor pronóstico con tasas de supervivencia libre

de enfermedad y supervivencia global claramente superiores. La mayoría de los trabajos coinciden en argumentar el hallazgo de neoplasias en estadios más precoces y por lo general bien diferenciadas (9,10). En nuestro caso, sí se cumple que tanto el tumor de cérvix como el tubárico son bien diferenciados, así como que este último y el ovárico corresponden a un estadio inicial pero en esta paciente, el tumor de cérvix ya presenta extensión ganglionar bilateral.

En un futuro los estudios moleculares podrían ser muy útiles para un diagnóstico más fiable, así como para la correcta filiación e incluso prevención de las neoplasias sincrónicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phupong V, Khemapech N, Triratanachat S. Triple synchronous primary cervical, endometrial and ovarian cancers with four histologic patterns. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:655-8.
2. Cantu de Leon D, Perez Montiel D, Tabarez A, Martinez RM, Cetina L. Serous adenocarcinoma of the fallopian tube, associated with verrucous carcinoma of the uterine cervix: a case report of synchronous rare gynecological tumors. *World J Surg Oncol* 2009;7:20.
3. Kehoe S, Powell JE. Prior, synchronous and secondary malignancies in women with ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:265-7.
4. Mekni A, Doghri R, Bel Haj Salah M, Tounsi H, Chelly I, Khadija B, Slim H, Nidhameddine K, Chelly H, Moncef Z. Simultaneous squamous carcinoma involving the fallopian tube and the uterine cervix. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:157-9.
5. Ayas S, Karateke A, Aköz I, Yenidede I. Primary serous carcinoma of the fallopian tube with synchronous cervical epidermoid carcinoma in situ: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:501-2.
6. Caldarella A, Crocetti E, Taddei GL, Paci E. Coexisting endometrial and ovarian carcinomas: a retrospective clinicopathological study. *Pathol Res Pract* 2008;204:643-8.
7. Palma L, Marcus V, Gilbert L, Chong G, Foulkes WD. Synchronous occult cancers of the endometrium and fallopian tube in a MSH2 mutation carrier at time of prophylactic surgery. *Gynecologic Oncology* 2008;111:575-8.
8. Tamiolakis D, Venizelos I, Nikolaidou S, Lambropoulou M, Bolioti S, Papadopoulos N. Ovarian mucinous cystadenocarcinoma with mural nodule of anaplastic carcinoma and synchronous cervical squamous carcinoma. *Cesk Patol* 2005;41:66-70.
9. Oranratanaphan S, Manchana T, Sirisabya N. Clinicopathologic variables and survival comparison of patients with synchronous endometrial cancer with ovarian metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008.
10. Saglam A, Bozdag G, Kuzey GM, Kuçukali T, Ayhan A. Four synchronous female genital malignancies: the ovary, cervix, endometrium and fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:557-62.

Casos Clínicos

Tumores müllerianos mixtos malignos uterinos

Yasmina José Gutiérrez ¹, Fernando Puig Ferrer ¹, Laura Baquedano Mainar ¹,
Alberto Lanzón Laga ¹, Sandra Vicente Arregui ², Miguel Ángel Ruiz Conde. ¹

¹ Servicio de Ginecología, ² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

RESUMEN

Los tumores müllerianos mixtos malignos o carcinosarcomas son neoplasias poco frecuentes y altamente agresivas que suelen presentarse en pacientes mayores de 60 años, generalmente en forma de metrorragia posmenopáusica y/o presencia de masas uterinas. Entre los factores de riesgo reconocidos está descrita la historia de irradiación previa del área pélvica. Presentamos 3 casos clínicos de pacientes diagnosticadas y tratadas de tumores müllerianos mixtos uterinos malignos, existiendo en todos ellos el antecedente de neoplasias que habían precisado radioterapia pélvica como parte de su tratamiento.

PALABRAS CLAVE: *Tumor mülleriano mixto, metrorragia posmenopáusica, radioterapia pélvica*

SUMMARY

The malignant Mullerian mixed tumors are rare and highly aggressive, these tumors usually occur in women over 60 years and the most common clinical appearance is that of postmenopausal vaginal bleeding or the presence of uterine mass. As a risk factor is described the history of prior irradiation of the pelvic area. We reported the case of three patients with mullerian mixed tumors, in all these cases the patients have a history of cancer who required pelvic radiation as part of their treatment.

KEY WORDS: *Mullerian mixed tumor, postmenopausal vaginal bleeding, pelvic irradiation*

INTRODUCCIÓN

Los tumores müllerianos mixtos malignos o carcinosarcomas uterinos son neoplasias poco frecuentes, representando del 2 al 3% de todos los cánceres de esta localización (1). Histológicamente están formados por una mezcla de componente epitelial maligno y otro sarcomatoso. Se clasifican como tumores homólogos aquellas neoplasias cuyo componente estromal deriva del tejido mülleriano y como tumores heterólogos los que presentan componente estromal diferenciado a tipos celulares no

asociados al sistema de conductos müllerianos, tales como músculo estriado, hueso y cartilago.

Suelen aparecer en pacientes posmenopáusicas con una edad media entre 61 a 69 años (2), generalmente en forma de metrorragia posmenopáusica y/o masas uterinas que en muchos casos protruyen por el orificio cervical externo. La localización más frecuente es el cuerpo uterino, particularmente la pared posterior del fundus y con frecuencia se presentan como una imagen polipoidea, de gran tamaño, consistencia blanda, con áreas de hemorragia y de necrosis. La invasión miometrial

en el momento de realizar el diagnóstico es lo más habitual.

Se trata de neoplasias altamente agresivas, con una supervivencia a los cinco años menor al 40% (3), siendo común la extensión pélvica, con invasión vascular y linfática y la presencia de metástasis a distancia; si el tumor se ha extendido a la serosa del útero o más allá en el momento de la cirugía, el pronóstico es muy desfavorable.

Entre los factores de riesgo reconocidos se encuentran la obesidad, la hipertensión arterial, la nuliparidad, el hiperestrogenismo, el tratamiento con Tamoxifeno y la irradiación previa de la pelvis.

Presentamos tres casos de pacientes posmenopáusicas diagnosticadas y tratadas en nuestro Servicio de tumores müllerianos mixtos malignos, en todas ellas existió el antecedente de neoplasias que habían precisado tratamiento adyuvante con radioterapia en el área pélvica.

Caso 1.

Paciente de 81 años, remitida por episodio de metrorragia posmenopáusica. Como antecedentes médicos de interés refirió un adenocarcinoma de recto (PT3N0M0), en el año 2002, tratado mediante cirugía seguida de radioterapia y quimioterapia adyuvantes. Había tenido 4 gestaciones, con 3 partos normales y un aborto. Ante la clínica de metrorragia posmenopáusica se indicó una histeroscopia diagnóstica con el hallazgo de una formación polipoide con base de implantación en el fondo uterino que llegaba al canal endocervical. Esta formación era muy friable, de coloración rojo-vinosa y sugestiva de malignidad. Se practicaron biopsias dirigidas con resultado anatomopatológico de tumor mülleriano mixto maligno.

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

1. *TAC torácico*. Lesiones pulmonares inespecíficas micronodulares y fibrosas. Nódulos paraespirales compatibles con posibles neurinomas.
2. *TAC abdomino-pélvico*. Sin hallazgos patológicos.
3. *Mamografía*. Microcalcificaciones en intercua-drantes superiores de mama izquierda, BIRADS 4.
4. Se practicó biopsia asistida por vacío (BAV) que revela ausencia de signos de malignidad. Fibroadenoma con múltiples microcalcificaciones.
4. *Marcadores tumorales*. CEA, CA 125 y CA 19,9 normales.

Ante el resultado anatomopatológico se indicó tratamiento quirúrgico. Los hallazgos fueron: múltiples adherencias intestinales firmes que imposibilitaban prácticamente la visualización del útero. Se realizó

histerectomía total simple, no pudiendo completar la anexectomía por la dificultad del campo quirúrgico. El resultado de la anatomía patológica definitiva fue tumor mülleriano mixto maligno; adenocarcinoma seroso papilar asociado a sarcoma con predominio de rhabdomiosarcoma. Estadio IB. (Figura 1).

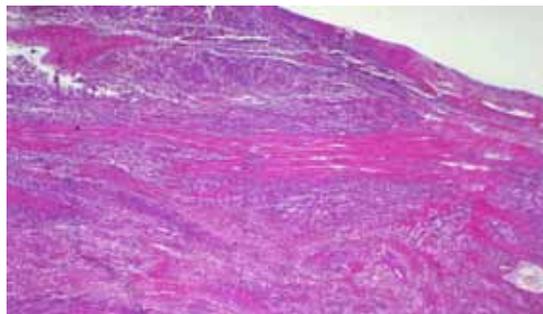


Figura 1. Tumor mülleriano mixto. El tumor atraviesa todas las capas y llega a la serosa (Caso 1).

En sesión oncológica se decidió complementar el tratamiento quirúrgico con quimioterapia y radioterapia que la paciente rechazó. A los 3 meses de la intervención precisó ingreso por dolor musculoesquelético generalizado, dolor en hipocondrio derecho, malestar y vómitos. En el TAC tóraco-abdominal se evidenciaron metástasis pulmonares, hepáticas y ganglionares. La paciente continuó con cuidados paliativos, falleciendo 4 meses después.

Caso 2.

Paciente de 74 años que ingresó por cuadro de sangrado vaginal asociado a tumoración de posible origen cervical. La paciente era nuligesta. Como antecedente de interés presentó un adenocarcinoma rectal hace 14 años tratado con cirugía (amputación abdominoperineal), seguido de radioterapia y quimioterapia adyuvantes. Se realizó biopsia de la tumoración cervical que revela tumor mülleriano mixto. Completamos el estudio con la realización de:

1. *RMN*. Útero en anteversión de 75x50x60mm, endometrio centrado de 2 mm de espesor. Masas de posible dependencia cervical de 70x40x55 mm, de señal heterogénea, lobulada y de aspecto encapsulado que se extiende hacia el istmo y que protruye hacia el tercio superior de vagina. No se observa afectación parametrial. Sin imágenes de patología en áreas anexiales. Sin afectación vesical. No se aprecian imágenes de adenopatías patológicas en el área explorada. No se aprecia líquido libre peritoneal.

2. *Mamografía*: normal.

3. *Marcadores tumorales*: CEA, CA 125 y CA 19,9 normales.

Se decidió tratamiento quirúrgico. Durante la cirugía se evidenció la existencia de gran cantidad de adherencias intestinales precisando la colaboración del Servicio de cirugía para la realización de adherenciólisis parcial, lo que nos permitió acceder al aparato genital, practicando histerectomía total simple sin lograr identificar los anejos durante la intervención. La anatomía patológica muestra adenocarcinoma mülleriano del endometrio tipo polipoide, con sobrecrecimiento del componente sarcomatoso de tipo heterólogo rabiomioblástico (Figuras 2-3), condroblástico (Figura 4), fusocelular y muy focalmente lipomatoso, que infiltra las primeras capas del miometrio, sin afectar estructuras vasculares ni infiltración del cérvix. Estudio inmunohistoquímico: EMA: positiva focal; Desmina: negativa; Actina de músculo liso: positiva focal; KI-67: positiva 30%; Vimentina positiva.

La evolución de la paciente fue tórpida, presentando dos cuadros consecutivos de peritonitis fecaloidea que se intentó reparar de forma primaria, que precisó de resección total de íleon con colocación de yeyunostomía de alimentación, por lo que se desestimó la quimioterapia. Actualmente, a los 14 meses de la cirugía, sigue en cuidados paliativos.

Caso 3.

Paciente de 72 años diagnosticada 30 años antes de carcinoma de cérvix tratado exclusivamente con radioterapia, con seguimiento normal hasta el año 2009. En noviembre de 2009 fue intervenida por una neoplasia maligna de colón transversal practicándose hemicolectomía izquierda. La paciente fue remitida por el hallazgo de una masa a nivel vaginal en una revisión rutinaria.

Se realizaron pruebas complementarias:

1. *TAC abdomino-pélvico*. Vías biliares de calibre normal. Páncreas, bazo, suprarrenales, riñones normales. Vejiga sin lesiones parietales. Masa en región pélvica central de 90x65x67 mm de densidad heterogénea que podría corresponder a útero aumentado de tamaño. No se observan adenopatías de tamaño patológico.

2. *RMN pélvica*. Masa retrovesical central que parece depender del cuerpo uterino de 8x9x7 cm, bien delimitada y heterogénea con zonas líquidas y amplias zonas sólidas captantes.

3. *Ecografía*. Masa dependiente de útero que presenta vascularización con índices de resistencia bajos, sugestivos de malignidad.

4. RX tórax y mamografía normal.

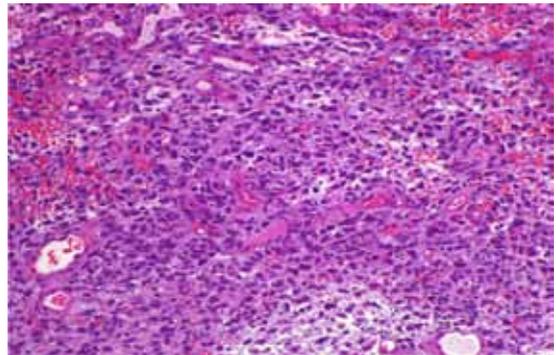


Figura 2. Componente rabiomioblástico. Células inmaduras de estirpe muscular (Caso 2).

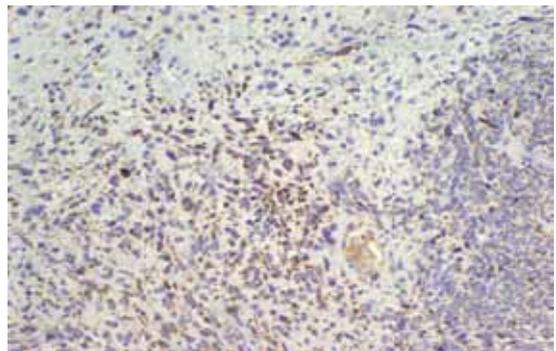


Figura 3. El componente rabiomioblástico expresa Miosina d1 un marcador de fibra muscular esquelética (Caso 2).

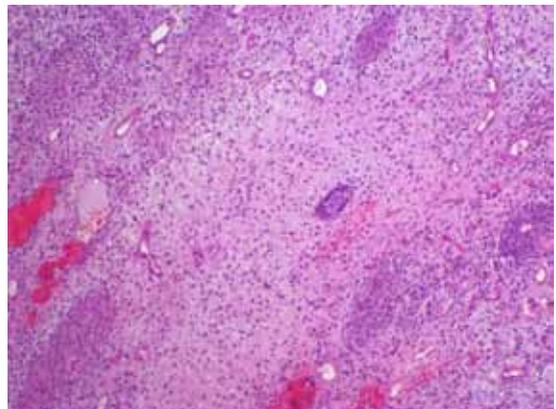


Figura 4. Componente condromixioide del tumor, caracterizado por un estroma laxo mixioide (Caso 2).

5. *Marcadores tumorales*: CEA, CA 125 y CA 19,9 normales.

6. *Citología cervico-vaginal*: Normal.

Se indicó tratamiento quirúrgico practicando histerectomía total con anexectomía bilateral. En el protocolo quirúrgico se describe el hallazgo de múltiples adherencias de asas intestinales a peritoneo parietal y anejos. El resultado anatomopatológico fue: tumor mülleriano mixto maligno (carcinosarcoma) con componente epitelial tipo carcinoma adenoescamoso G2 (Figura 5) y componente sarcomatoso de tipo fibroblástico (Figura 6) con áreas mixoides que invade menos del 50% del miometrio (Figura 7), sin signos de invasión vascular. El estudio inmunohistoquímico fue: RE negativo en ambos componentes; Vimentina (Figura 8) y CD10: positivas en ambos; EMA: positiva en componente epitelial; Actina de músculo liso: positiva en componente sarcomatoso; KI 67 positiva 40%. Clasificación pT1a, pNX, pMX.

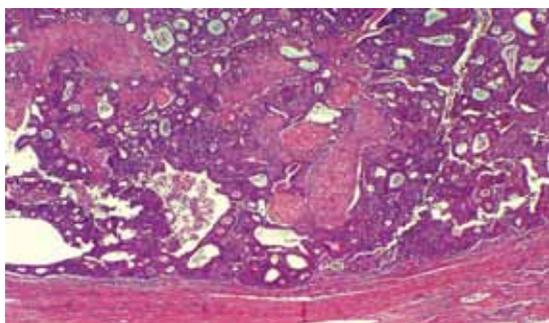


Figura 5. Componente adenoescamoso del tumor (Caso 3).

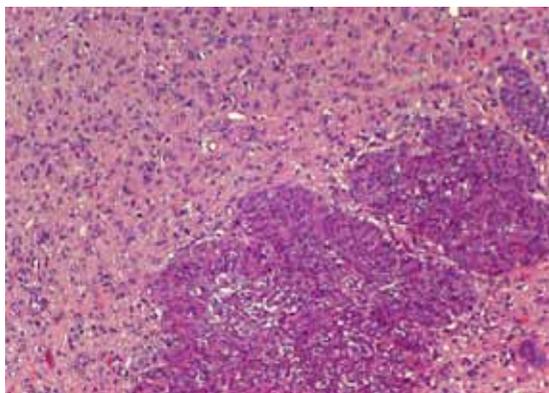


Figura 6. Componente sarcomatoso del tumor (Caso 3).

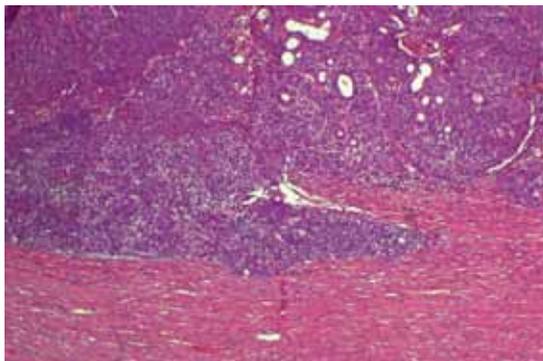


Figura 7. Invasión miometrial del tumor inferior al 50% (Caso 3).



Figura 8. La Vimentina es un marcador de los tejidos mesenquimales, se expresa más intensamente en el componente sarcomatoso (Caso 3).

En sesión oncológica se decidió complementar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Se administraron 6 ciclos de Carboplatino y Taxol con buena tolerancia y al año de la intervención la paciente continua con controles periódicos en los que no se detecta presencia de enfermedad y con marcadores tumorales normales.

DISCUSIÓN

Los tumores müllerianos mixtos malignos son tumores muy agresivos de baja incidencia (1) que suelen presentarse en pacientes con una edad media entre 61 y 69 años aunque en la literatura hay casos descritos entre los 12 y los 93 años (2). El síntoma más frecuente es el sangrado genital (4) que puede deberse a la presencia de cambios tróficos en el tumor con la aparición de necrosis y

hemorragia, dato que concuerda con nuestras observaciones, ya que en dos de las tres pacientes el sangrado genital fue el motivo de consulta. También es frecuente que el tumor se extienda más allá de su lugar de origen, protruyendo en ocasiones a través del orificio cervical externo bien en forma de pólipo (5) o como una gran masa que reemplaza completamente el cuello uterino. Dos de nuestras tres pacientes presentaron en el momento del diagnóstico tumoraciones cervicales, que nos obligaron a realizar un diagnóstico diferencial con carcinomas de cérvix.

Existe controversia acerca de la histogénesis de este tipo de tumores. Han sido propuestas algunas teorías como la de "colisión", la de "combinación", la de "composición" y la del "carcinoma metaplásico" (6). La teoría de "colisión" postula que hay un origen bifásico con dos proliferaciones neoplásicas sincrónicas, separadas, que luego se fusionan formando un solo tumor. La teoría de "combinación" sugiere que los componentes epitelial y sarcomatoso comparten un mismo origen. La teoría de "composición" plantea un origen monoclonal y que el componente mesenquimal es producto de un fenómeno de metaplasia del tejido carcinomatoso y por último, la "teoría del carcinoma metaplásico", postula un origen en común con metaplasia de ambos componentes resultando en una diferenciación neoplásica divergente (7).

De los componentes de este tipo de tumores, el carcinomatoso suele estar muy poco diferenciado y en el componente sarcomatoso pueden existir elementos homólogos o heterólogos; estos últimos (8) pueden contener uno o más de los siguientes elementos en orden de frecuencia: rhabdomioma, condrosarcoma, osteosarcoma y liposarcoma. Las técnicas inmunohistoquímicas ayudan a la caracterización de estos tumores ya que las células tumorales suelen presentar inclusiones con tinción positiva para vimentina, queratina, mioglobina o el antígeno de membrana epitelial. La inmunohistoquímica (9) revela que los marcadores epiteliales y la vimentina son más difusos e intensos en los componentes carcinomatosos y sarcomatosos respectivamente, aunque la coexpresión de los dos tipos de marcadores puede estar presente.

La irradiación pélvica previa, como en el caso de nuestras tres pacientes, puede tener efectos carcinogénicos y es un precursor reconocido de los tumores müllerianos del endometrio. Los primeros autores que estudiaron con detalle esta asociación fueron Norris y Taylor en 1965 (10), observaron que en el 30% de los pacientes con tumores müllerianos heterólogos malignos mixtos y el 13% de aquellos con tumores homólogos que estudiaron, pre-

sentaban este antecedente, aunque generalmente por enfermedades benignas. Los tumores aparecidos tras irradiación pélvica por un proceso maligno suelen ser más agresivos y presentarse en estadios más avanzados, que los que acontecen tras irradiación por un proceso pélvico benigno (11). La posibilidad de aparición de un carcinosarcoma endometrial como complicación de un tratamiento radioterápico previo debería tenerse en cuenta en este grupo de pacientes, realizando el estudio histológico de cualquier lesión polipoide uterina que pueda detectarse en las mismas.

El periodo de latencia entre la irradiación y la aparición del tumor es variable, la media suele ser de 15 años pero se han descrito casos con tumoraciones al año de la radioterapia (12); en nuestras pacientes la media de años transcurridos entre la irradiación y la aparición de los tumores fue de 17,3 años. Los sarcomas uterinos pos irradiación ocurren generalmente en grupos etarios más jóvenes que en los descritos en nuestro artículo, en las que la media de edad fue de 75,6 años, y se extienden de forma más precoz a la pelvis que los tumores no irradiados.

La evolución de estos tumores suele ser desfavorable a pesar de ser diagnosticados y tratados en fases precoces, ya que tienen una mayor tendencia a la diseminación linfática precoz y a la recurrencia pélvica o abdominal que otras neoplasias de endometrio. La edad, el tipo histológico y los tratamientos adyuvantes no parecen influir en la recurrencia y supervivencia (13), por el contrario, el grado histológico y el estadio son los factores pronósticos más importantes.

La supervivencia media a los 5 años oscila entre el 25 y el 40% en la mayoría de las series (14,15). Son predictores importantes de enfermedad metastásica en el momento de la cirugía inicial la ubicación a nivel del istmo o cervical, la invasión del espacio vascular linfático, histología de células serosas y claras y los carcinomas de grado 2 o 3. Estos factores, junto con la afectación anexial, la presencia de metástasis ganglionares, el tamaño tumoral, la citología peritoneal positiva y la profundidad de la invasión miometrial, se correlacionan con los intervalos libres de progresión. Existe controversia en la literatura acerca de si el pronóstico de las pacientes con antecedentes de irradiación pélvica es peor que el de las que no presentaron este antecedente (12).

El tratamiento de estos tumores es fundamentalmente quirúrgico, dependiendo el tipo de intervención del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Hay que tener en cuenta que la irradiación previa de la pelvis en muchas ocasiones

se asocia con la existencia de cuadros adherenciales severos que hacen que sea un hecho frecuente no poder realizar la cirugía adecuada a cada caso, de hecho en dos de nuestras pacientes no fue posible realizar una cirugía óptima.

El papel de la radioterapia es controvertido ya que aunque para la mayoría de los autores se asocia a una disminución de las recurrencias pélvicas sin influencia en la supervivencia global, otros no encuentran beneficios ni en cuanto al control local ni a la supervivencia libre de enfermedad (17). La Organización Europea de Estudio y Tratamiento del Cáncer (EORTC) (18), publicó un estudio prospectivo en el que valora la eficacia de la radioterapia en estadios iniciales de la enfermedad, los resultados muestran que en estas pacientes la radioterapia sólo fue beneficiosa en el control local de la enfermedad, pero no en la supervivencia global. Con respecto a la braquiterapia, parece que también puede ser útil para disminuir las recurrencias vaginales (19). Existe escasa evidencia, en relación con el agente quimioterápico de elección en estas pacientes. Tanto la ifosfamida en monoterapia, como la combinación de cisplatino, ifosfamida y mesna han demostrado buena tolerancia y aumento en la supervivencia global y libre de enfermedad en estudios sin grupo control. Hay grupos que presentan buenos resultados con cisplatino, doxorubicina y paclitaxel (TAP), asociados al factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF), mientras que otros consideran de elección el cisplatino y doxorubicina (20,21) En nuestro caso la única paciente que recibió quimioterapia fue tratada con 6 ciclos de carboplatino y taxol durante 6 ciclos con buena tolerancia y sin evidencia de patología al año de la intervención.

BIBLIOGRAFÍA

- Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, La face B. Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol Oncol* 1997;67:70-5
- Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Yoon JH, Kim JH, Kim BG, *et al.* Uterine leiomyosarcoma: 14 year two-center experience of 31 cases. *Cancer Res Treat* 2009;41:24-8.
- Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, Halpern EF, Duska LR. Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103:684-7.
- Clement PB, Scully RE. Tumors with mixed epithelial and mesenchymal elements. In: Clement PB, Young RH (eds), *Tumors and tumor like lesions of the uterine corpus and cervix*, Churchill Livingstone, New York 1993;329-70.
- Shi Y, Liu Z, Peng Z, Liu H, Yang K, Yao X. The diagnosis and treatment of Mullerian adenosarcoma of the uterus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:596-600.
- Grayson W, Taylor LF, Cooper K. Carcinosarcoma of the uterine cervix: a report of eight cases with immunohistochemical analysis and evaluation of human papillomavirus status. *Am J Surg Pathol* 2001;25:338-47.
- McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:687-90.
- Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19:666-74.
- Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An Immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus. *Am J Surg Pathol* 2002;26:403-12.
- Norris HJ, Taylor HB. Postirradiation sarcomas of the uterus. *Obstet Gynecol* 1965;26:689-94.
- Cimbras JM, Fernández C, Lamoca A, Maíllo C, Santos J. Tumor mülleriano mixto maligno de endométrio com componente rabiomiosarcoma. *Clin Invest Gin Obstet* 2003;30:141-3.
- Doss LL, Llorens AS, Henriquez EM. Carcinosarcoma of the uterus: a 40 year experience from the state of Missouri. *Gynecol Oncol* 1984;18:43-53.
- Knocke TH, Weitman HD, Kucera H, Kolbl H, Pokraic B, Pöter R. Results of primary and adjuvant radiotherapy in the treatment of mixed Müllerian tumors of the corpus uteri. *Gynecol Oncol* 1999;73:389-95.
- Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:215-19.
- Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, *et al.* Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88:1425-31.
- Carreras R, Fernández I, Fusté P, Castellanos E, Alameda F. Tumor mulleriano mixto maligno. Clínica, diagnóstico y tratamiento. *Prog Obstet Ginecol* 1997;40:207-14.
- Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, *et al.* Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1993;71(4 Suppl):1702-9.
- Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scafione G, Poveda A, Pecorelli S, *et al.* Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808-18.
- Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schultz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, *et al.* Vaginal brachytherapy versus external beam pelvic radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375:816-23.

-
20. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, Lentz SS, Whitney CW, Gallion H. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96:630-4.
 21. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:786-96.
-

Casos Clínicos

Embarazo postrasplante hepático: reporte de un caso y revisión de la evidencia actual

Ernesto Perucca P.¹, Moisés León V.^a, Sylvia Márquez C.², Danny Mendoza G.³, Eduardo Cuellar J.¹, Nicolás Escorza L.^a, Pilar Rivera A.³, Valentina Rojas R.³

¹ Unidad de Medicina Materno Fetal, Servicio de Obstetricia y Ginecología; ² Unidad de Gastroenterología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Barros Luco Trudeau; ³ Programa de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Chile.

^a Alumno, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

Se estima que en Chile, hasta marzo de 2008 se han efectuado 637 trasplantes hepáticos ortotópicos (THO), siendo la principal causa la cirrosis hepática. Según estadísticas norteamericanas, en el año 2006 existían 3000 mujeres con THO en edad reproductiva. Presentamos el caso de una paciente de 25 años, trasplantada hepática hace 6 años, en terapia inmunosupresora, con buen resultado materno-perinatal.

PALABRAS CLAVE: *Trasplante hepático ortotópico, terapia inmunosupresora, embarazo*

SUMMARY

Until March 2008, Chile had 637 orthotopic liver transplantation (OLT), the main cause was liver cirrhosis. According to US statistics, in 2006 there were 3000 women of reproductive age with OLT. We report a 25-year-old, liver transplant six years ago in immunosuppressive therapy, with good maternal and perinatal outcome.

KEY WORDS: *Orthotopic liver transplantation, immunosuppressive therapy, pregnancy*

INTRODUCCIÓN

Los primeros trasplantes hepáticos ortotópicos (THO) se realizaron en EEUU en el año 1963 por el equipo de Thomas Starzl, con malos resultados iniciales (1). No fue hasta 1978 en que Walcott y cols (2), notifican el primer embarazo postrasplante hepático.

Desde 1983, año en que se consolida como una alternativa terapéutica (3), se han realizado aproximadamente 100.000 THO en el mundo, en más de

250 centros. La sobrevida actual de los pacientes al año y a los 5 años pos THO alcanza tasas de 90 y 80%, respectivamente (1).

Según nuestra estadística, cada año fallecen en Chile alrededor de 4.000 personas por enfermedades hepáticas, representando el 5% del total de las muertes. La cirrosis hepática es la principal causa.

El primer THO con sobrevida en Chile se realizó en 1985, contabilizándose hasta marzo de 2008 un total de 637 THO (1). La tasa de donante efectivo es de 10 por millón de habitantes, muy por debajo de

países como España, que presenta una tasa de 33 por millón (1). No todos los pacientes que requieran THO son candidatos a realizar dicha intervención, existiendo varias contraindicaciones que se deben tener presente (Tabla I). Se debe considerar también el elevado costo que tiene en Chile un THO, alcanzando cifras por sobre los US\$32.000, con estadías hospitalarias promedio entre 11 y 21 días (1).

Según estadísticas norteamericanas, en el año 2006 existían 3000 mujeres con THO en edad reproductiva (4), cifra importante si se considera que en este grupo etéreo se debe intervenir a la hora de planificar y controlar los futuros embarazos.

El objetivo de esta comunicación es presentar un caso de embarazo postrasplante hepático y revisión de la evidencia actual.

Caso clínico

Paciente de 25 años, multípara de 1 parto vaginal espontáneo en el año 2001, con antecedentes de trasplante hepático de donante cadáver el año 2002 por hepatitis fulminante, y retrasplantada en el 2003 por colangitis asociada a estenosis biliar y formación biliosa. En tratamiento inmunosupresor con Micofenolato 500 mg cada 12 horas y Tacrolimus 4 mg cada 12 horas.

Cursando embarazo programado de 11 +5 semanas por amenorrea y acorde con ecografía precoz. Inicia controles multidisciplinario en la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico y en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile.

El embarazo evoluciona favorablemente con buen incremento de peso y valores de presión ar-

terial dentro de rangos normales. Los exámenes de control realizados periódicamente revelaron función renal, bilirrubinemia, glicemia y prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) en valores normales. Cursa con anemia leve durante todo el embarazo, tratada con hierro en dosis habituales.

Presentó elevación de enzimas hepáticas en el segundo trimestre del embarazo, con valores de GOT 2,4 veces y GPT 4,2 veces por sobre los valores normales. Ante tal alza enzimática se decide aumentar la dosis de Tacrolimus a 5 mg cada 12 horas, manteniendo Micofenolato en igual dosificación. Evoluciona con buena respuesta y descenso de las pruebas hepáticas en exámenes de control (Tabla II).

Las ecografías seriadas del primer, segundo y tercer trimestre muestran feto único vivo, con anatomía, líquido amniótico y estimación de peso fetal normal, correspondiente con la edad gestacional respectiva. Doppler de arterias uterinas del segundo trimestre fue normal. El 23 de marzo de 2010 se decide vigilancia materno-fetal con perfil hepático y función renal semanal, y se decide la interrupción de la gestación a las 38 semanas, siendo susceptible a parto vaginal.

A las 34 semanas presenta el segundo episodio de infección del tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae*, es tratada con Cefadroxilo en dosis habituales. A la semana siguiente se realiza cultivo de secreción vaginorectal, con resultado positivo para *Streptococcus agalactiae* grupo B (SGB).

En control a las 35 semanas por gastroenterología se reajustan los inmunosupresores, indicándose las dosis inicialmente expuestas. Se sugiere la suspensión durante parto por no más de 24 horas y

Tabla I
CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO (1)

| Contraindicaciones absolutas | Contraindicaciones relativas |
|---|--|
| Enfermedad extrahepática grave o invalidante, no reversible con THO | Peritonitis bacteriana espontánea o colangitis con <48 h de tratamiento. |
| Malignidad extrahepática | Portador VIH |
| Enfermedad neurológica grave | Edad >70 años |
| Hipertensión pulmonar grave | Obesidad mórbida |
| Infección activa extrahepática | Enfermedad psiquiátrica grave o retardo mental severo |
| VIH activa no controlada | Síndrome hepato-pulmonar |
| Edema cerebral incontrolable o falla multiorgánica | Trombosis extensa de eje espleno-porto-mesentérico |
| Adicción activa a drogas o alcohol. | |
| Ausencia de apoyo familiar o social | |
| Incapacidad para comprender y seguir tratamiento | |

Tabla II
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN EL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE
CON SUS RESPECTIVOS VALORES DE REFERENCIA

| Parámetro | 2º trimestre 11/01/2010 | 3er trimestre 27/03/2010 | Valores de referencia |
|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Creatinina (mg/dL) | 0,91 | 1,0 | 0,4-1,1 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 0,2 | 0,4 | 0,1-1,0 |
| Hematocrito (%) | 30,8 | 29,2 | 36-47 |
| Hemoglobina (g/dL) | 9,9 | 9,6 | 12-16 |
| GOT (U/L) | 94 | 14 | 8-40 |
| GPT (U/L) | 166 | 13 | 8-40 |

la administración hidrocortisona en dosis habituales para su reemplazo.

Ingresa el 17 de abril de 2010 a las 36+5 semanas, en trabajo de parto en fase latente, siendo manejada con esquema inmunosupresor intraparto sugerido, agregándose Ampicilina para tratar el SGB. El parto fue vaginal espontáneo con recién nacido vivo, femenino, peso 2.878 gramos, talla 47,5 cm, APGAR 8-9. Se indica suspensión de lactancia y antibióticos profilácticos por 3 días. Son dadas de alta en buenas condiciones.

DISCUSIÓN

Un número importante de las pacientes que adquieren o tienen enfermedad hepática, están en edad reproductiva (5), por lo que es imprescindible previo al trasplante realizar una adecuada consejería sobre embarazo y anticoncepción.

Anticoncepción. La mujer en falla hepática aguda se encuentra habitualmente en amenorrea por alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Luego del trasplante, la fertilidad vuelve en general a las ocho semanas, pero puede demorar hasta un año (5,6). Dentro de los métodos anticonceptivos a utilizar, deben preferirse aquellos que no interfieren con los inmunosupresores. Los métodos de barrera son una buena opción, especialmente el condón por ofrecer adicionalmente protección contra las infecciones de transmisión sexual. El dispositivo intrauterino es considerado por muchos el método de elección y la esterilización quirúrgica es elegida por el 24% de las trasplantadas (6). Los anticonceptivos hormonales tienen las mismas contraindicaciones que en una mujer no trasplantada, utilizándose en pacientes con función estable del injerto en los últimos 6-8 meses y monitorización de enzimas hepáticas periódicas. Se tiene poca experiencia sobre anticonceptivos transdérmicos y anillo vaginal (6).

Momento del embarazo. El momento óptimo de embarazo es controversial. La mayoría de los centros recomienda diferir el embarazo en al menos un año postrasplante, pues la función del injerto es cercana a la óptima con bajas dosis de inmunosupresores, minimizando el riesgo de rechazo agudo e infecciones oportunistas (4). Ante un episodio de rechazo, se recomienda una espera de un año pos episodio antes de permitir un embarazo (5).

Inmunosupresión: embarazo y lactancia. Se ha descrito baja teratogenicidad y pérdida fetal, pero los estudios tienen limitaciones que impiden predecir resultados. Las drogas más comunes usadas pos trasplante en EEUU y Europa son:

- Ciclosporina A, fármaco clase C; se han reportado casos de parto prematuro, bajo peso al nacer, hiperkalemia neonatal y creatinina sérica aumentada (6).
- Tacrolimus, clase C; se han reportado hasta un 60% de partos prematuros y un 4% de malformaciones congénitas en las usuarias (6).
- Prednisona, clase B; el mayor riesgo es el paladar hendido, rotura prematura de membranas y la restricción del crecimiento fetal (6).
- Micofenolato mofetil, clase C; ha ganado popularidad como alternativa a azatioprina y esteroides, pero tiene un efecto potencialmente teratogénico (6,7).

En cuanto a la lactancia, se sabe que los inmunosupresores se excretan en la leche materna, no existiendo información suficiente para recomendarla (6).

Complicaciones maternas, fetales y vía de parto. La complicación más temida frente a un trasplante es el rechazo, no existiendo diferencia significativa en las mujeres embarazadas respecto a las no embarazadas, salvo si concibieron en menos de 6 meses del trasplante. Existe un 7% de rechazo agudo durante el embarazo y 8% de pérdida del injerto a los 2 años posparto (8).

La presión arterial se ve afectada con el trasplante, registrándose un 34% de hipertensas en mujeres embarazadas trasplantadas versus un 10% en las no trasplantadas. Asimismo, la incidencia de preeclampsia llega a un 22% en mujeres trasplantadas. Se ha relacionado a los inmunosupresores con el desarrollo de la hipertensión arterial, siendo en orden decreciente la Ciclosporina, Tacrolimus y los esteroides (4). No se ha reportado incremento en la incidencia de diabetes gestacional (4).

Es común ver el aumento de las enzimas hepáticas sin ictericia, usualmente tratada con incremento en las dosis de inmunosupresores y/o bolos de esteroides (4).

Presentan dos veces más hemorragia posparto con necesidad de transfusión sanguínea, independiente de la vía del parto. Esto tendría relación con la inmunosupresión, que como efecto adverso produce anemia y/o trombocitopenia (9). La anemia fue la causa más común de hospitalización anteparto, por lo tanto se debe vigilar estrechamente este parámetro (9).

Las complicaciones fetales más comunes, al igual que en otro tipo de trasplantes son: pérdida fetal, prematuridad y bajo peso al nacer (4). Se sabe que las causas más comunes de prematuridad son la preeclampsia y la rotura prematura de membranas. No se ha reportado un aumento de las malformaciones fetales, siendo comparables con la población general, alcanzando un 2-3% (4).

Según las condiciones obstétricas se define la vía del parto, siendo susceptibles a parto vaginal. Sin embargo, la resolución por cesárea es mayor que en la población general con cifras cercanas al 35%, explicado por la mayor incidencia de complicaciones materno-fetales (4).

Control prenatal y posnatal. Es necesario el diagnóstico precoz del embarazo, con control estricto clínico y de laboratorio de las funciones del órgano trasplantado y de los niveles de inmunosupresores. Se hace imprescindible la vigilancia de infecciones virales o bacterianas, recomendándose en nuestro centro el cultivo de orina mensual. Se debe considerar la vigilancia del rechazo con biopsias si es necesario. Además, se requiere una estricta vigilancia fetal con ultrasonido después de las 32

semanas. Revisar periódicamente la presión arterial, pesquisar preeclampsia, nefropatía y diabetes gestacional.

En el posparto, se deben medir los niveles plasmáticos de inmunosupresores por lo menos durante el primer mes y ajustarlos si es necesario. Debemos considerar el uso de anticonceptivos como en cualquier puerpera.

CONCLUSIÓN

El trabajo metódico y multidisciplinario del equipo de salud, permitirá que casos de alto riesgo materno-perinatal, como el que presentamos, lleguen a buen término y se pueda lograr un embarazo exitoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz JC, Ferrario M, Sanhueza E, Pérez RM, Hunter B, Ríos G, Humeres R, Poniachik J, Oksenberg D, Arrese M. Trasplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones (Documento de consenso). Rev Méd Chile. 2008;136:793-804
2. Walcott WO, Derick DE, Jolley JJ, Zinder DL. Successful pregnancy in a liver transplant patient. Am J Obstet Gynecol. 1978;132:340-1.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver transplantation, June 20-23, 1983. Hepatology 1984;4(1 Suppl):107S-110S.
4. Surti B, Tan J, Saab S. Pregnancy and liver transplantation. Liver Int 2008;28:1200-6.
5. Bonanno C, Dove L. Pregnancy after liver transplantation. Semin Perinatol 2007;31:348-53.
6. Heneghan MA, Selzner M, Yoshida EM, Mulla B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. J Hepatol 2008;49:507-19.
7. Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V. Pregnancy after solid organ transplantation. Obstet Gynecol 2008;112:919-32.
8. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. Lancet 2010;375:594-605.
9. Coffin CS, Shaheen AA, Burak KW, Myers RP. Pregnancy outcomes among liver transplant recipients in the United States: A nationwide case-control analysis. Liver Transpl 2010;16:56-63.

Documentos

Apoptosis placentaria: mecanismos moleculares en la génesis de la preeclampsia

Marcelo Rodríguez G.^{1,2}, Constanza Couve P.¹, Gabriela Egaña U.²,
Verónica Chamy P.^{1,2}

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. ² Servicio de Patología Obstétrica, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

RESUMEN

Antecedentes: La placenta como otros órganos, normalmente presenta apoptosis, proceso fundamental para el mantenimiento y renovación de las estructuras. Para que este complejo proceso se realice con éxito, es necesario la estricta sincronización y modulación de las diferentes etapas de la apoptosis. Cuando la regulación falla, síndromes patológicos como la preeclampsia pueden iniciarse. *Objetivo:* Revisar los mecanismos moleculares implicados en la apoptosis de la placenta y sus anomalías. *Método:* Se realizaron búsquedas de los artículos sobre apoptosis placentaria y preeclampsia, en bases de datos Medline y otras fuentes científicas. *Resultados:* Muchos de los artículos confirman que la apoptosis placentaria anormal en diferentes períodos de la gestación está involucrada en la patogénesis de la preeclampsia. *Conclusiones:* Las anomalías de la apoptosis placentaria están relacionadas con el desarrollo posterior de preeclampsia.

PALABRAS CLAVE: *Placenta, apoptosis, preeclampsia*

SUMMARY

Background: Placenta like other organs, normally presents apoptosis as a fundamental process for the maintenance and renovation of structures. For this complex process to occur successfully, strict synchronization and modulation of the different stages of apoptosis are needed. When regulation of these mechanisms fails, pathologic syndromes as preeclampsia can take course. *Objective:* To review the molecular mechanisms involved in placental apoptosis and its anomalies. *Methods:* Articles about placental apoptosis and preeclampsia were searched in Medline Database and other scientific sources. *Results:* Many articles report and confirm that abnormal placental apoptosis at different gestational periods is involved in the pathogenesis of preeclampsia. *Conclusions:* Anomalies in placental apoptosis are related to the posterior development of preeclampsia.

KEY WORDS: *Placenta, apoptosis, preeclampsia*

INTRODUCCIÓN

El proceso de formación de la placenta incluye el desarrollo del árbol vellositario, encargado del in-

tercambio entre el territorio materno y el territorio fetal, así como el desarrollo de porciones extravelositarias que no participan en este intercambio, pero que sí juegan un rol crucial en el proceso de

placentación, mecanismo por el cual se facilita el incremento de un flujo sanguíneo adecuado a la placenta y a las porciones vellositarias de esta.

Durante este proceso existe una gran proliferación celular, que a su vez se acompaña también de la generación de una gran cantidad de desechos celulares que deben ser eliminados de manera muy eficiente, proceso conocido como apoptosis. La alteración en este proceso puede generar el desarrollo de alteraciones a nivel placentario, lo que a su vez puede generar patologías del embarazo relacionadas con un mal funcionamiento placentario.

El objetivo de este artículo es revisar los mecanismos de la apoptosis placentaria, así como sus alteraciones y su relación con entidades clínicas originadas por un desarrollo anómalo de la placenta.

TIPOS CELULARES INVOLUCRADAS EN LA PLACENTACIÓN

El trofoblasto corresponde a la capa de células que se ubican en la periferia del blastocisto y es la primera línea celular que se diferencia en el embrión, ejerciendo una acción crucial durante la implantación y placentación (1-3). Es parte de la estructura básica del árbol vellositario, conformando el epitelio del mismo y está compuesta por distintos tipos de células tales como:

1. Citotrofoblasto (CTB): corresponde a la población de "stem cell", de la que se diferencian los otros tipos de trofoblastos.
2. Sinciotrofoblasto (STB): responsable del intercambio de gases y nutrientes, así como también en la secreción de hormonas y péptidos.
3. Trofoblasto extravelositario (TEV): encargado de la invasión de la vasculatura endometrial y miometrial. Se distinguen 2 subtipos, TEV intersticial y TEV endovascular.

Citotrofoblasto. Corresponde a las células de Langhans. Son células mononucleadas dispuestas en las vellosidades coriónicas sobre la membrana basal del trofoblasto y recubiertas por el sinciotrofoblasto. Corresponden a las "stem cells" pues a partir de ellas se generan los otros tipos celulares. Sus principales características son la proliferación y diferenciación celular (4).

La proliferación celular se produce a través de una multiplicación celular continua. Es capaz de ir regenerando la superficie sincicial de la vellosidad coriónica. Se ha determinado que cerca del 50% de las células del CTB se encuentran en ciclo celular (5,6). Sin embargo, existe otro sitio de proliferación trofoblástica el que corresponde a la capa celular más proximal de las vellosidades de anclaje, zona que origina al TEV.

En la diferenciación celular, el citotrofoblasto se diferencia hacia dos poblaciones celulares especializadas: STB y TEV (7). Este proceso está regulado por diferentes factores, tales como factores de transcripción, genes específicos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas y niveles de oxígeno (a través del HIF-1 α) (8,9).

Sinciotrofoblasto: Corresponde a la monocapa epitelial que reviste la superficie vellositaria coriónica y que forma parte de la barrera placentaria que separa la sangre materna, que circula libremente en la cámara hemática de la sangre fetal. Se caracteriza por cubrir ininterrumpidamente la superficie del árbol vellositario, así como las superficies internas de la decidua basal y de la placa coriónica. Esta capa sincicial se origina por fusión de las células del CTB y está representada por citoplasma con múltiples núcleos, no observándose membranas celulares que los separen. El sinciotrofoblasto cumple un rol fundamental en el intercambio metabólico madre-feto y viceversa, además de poseer una gran actividad endocrina, liberando distintas hormonas que participan en la homeostasis del embarazo (10,11). No posee actividad proliferativa.

Trofoblasto extravelositario: Corresponde al componente trofoblástico que se ubica fuera de las vellosidades coriónicas de intercambio. Esta población celular se genera a partir de las células del CTB de las vellosidades de anclaje (9). Luego que estas células proliferan, adquieren un fenotipo invasor por medio del cual desempeñarán su principal función: invadir el estroma uterino y luego las arterias espiraladas del endometrio, para así remodelar las paredes vasculares (12,13). De esta manera participan en la transformación de un circuito de alta resistencia al flujo sanguíneo en uno de baja resistencia (14). Se distinguen 2 subtipos de TEV (15):

TEV intersticial: invade decidua y posteriormente miometrio para luego fusionarse y convertirse en células placentarias gigantes. Incluye al TEV que no invade las paredes de los vasos.

TEV endovascular: invade las paredes de las arterias. Se distingue el trofoblasto intramural, que destruye las células musculares lisas de la capa media del vaso sanguíneo y las reemplaza por material fibrinoide y el trofoblasto intra-arterial, que forma una nueva superficie interna, reemplazando el endotelio de estos vasos maternos a través de la expresión de moléculas de adhesión que simulan un fenotipo endotelial.

De lo expuesto anteriormente se desprende que el crecimiento y mantención de la superficie epitelial que cubre el árbol vellositario depende de una proliferación celular continua del CTB (7). Por lo

tanto, este trofoblasto se encuentra en permanente recambio.

RECAMBIO DEL TROFOBlasto

El crecimiento y proliferación placentaria conlleva ramificaciones de las vellosidades coriónicas y aumento de su superficie epitelial. Las células del STB no pueden replicarse, por lo tanto la mantención y expansión del sincicio dependerá de la incorporación continua de células desde el CTB mediante fusión sincicial. De esta única forma, el STB se mantiene funcionalmente activo (15,16).

En el otro extremo de esta remodelación continua, el material celular envejecido y desechable es vertido desde la superficie apical del STB hacia la circulación materna envueltos en una membrana protectora. El tiempo que transcurre durante este ciclo en el cual una célula del CTB es incorporada de manera transitoria dentro de este sincicio, para luego ser liberada como desecho celular en el torrente sanguíneo materno, es de aproximadamente 25 días (15,17).

MUERTE CELULAR PROGRAMADA

La muerte celular se puede clasificar en dos tipos: necrosis y muerte celular programada (18).

Necrosis. Mecanismo de lisis celular que no requiere energía para su desarrollo y en el cual hay pérdida del citoplasma y organelos hacia la matriz extracelular.

Muerte celular programada: Mecanismo que requiere energía celular para que ocurra. Se subdivide a su vez en dos tipos: autofagia y apoptosis (19). La autofagia o autoconsumo es un tipo de muerte celular descrito recientemente y que tiene fases tanto de apoptosis como de necrosis. La apoptosis se describió por primera vez en el año 1972, cuando patólogos observaron un patrón de muerte celular silenciosa, sin procesos inflamatorios, en la que los organelos experimentaban fragmentación, condensación y empaquetamiento con las membranas celulares, constituyendo estructuras densas denominadas cuerpos apoptóticos. Estos cuerpos eran posteriormente fagocitados por células vecinas o por macrófagos (20), evitando así la permanencia de restos celulares en el espacio extracelular y la respuesta inmune que estos gatillarían.

Existen signos ultraestructurales que diferencian la necrosis de la apoptosis. En esta última se observa condensación anular de la cromatina, deshidratación citoplasmática y plegamiento de la membrana, pero con conservación de organelos (21).

ACTIVACIÓN DE LA APOPTOSIS

La apoptosis puede desencadenarse por una vía originada en el interior de la célula (vía intrínseca) o por una vía iniciada por una señal externa (vía extrínseca) (Figura 1). Ambas vías culminan con la activación de proteasas específicas denominadas caspasas que digieren proteínas intracelulares desencadenándose la muerte celular programada (22).

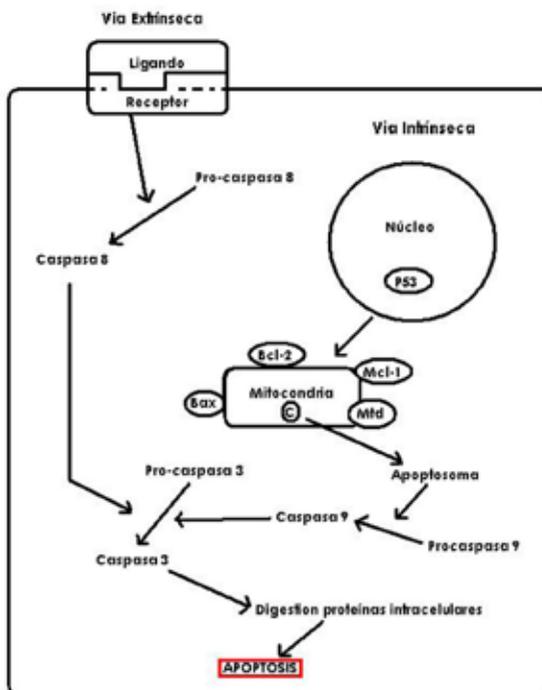


Figura 1. El proceso de activación de la apoptosis.

Las caspasas corresponden a una familia de 14 enzimas proteolíticas de las cuales la 2-3-6-7-8-9 y 10 están involucradas en la apoptosis (23). A su vez, se subdividen en caspasas iniciadoras del proceso de muerte celular (caspasas 2-8-9-10) y otras efectoras o ejecutoras (caspasas 3-6-7). Son sintetizadas como enzimas inactivas (procaspasas), necesitando ser divididas para adquirir su forma funcional. Una vez que son estimuladas las enzimas iniciadoras, éstas activan a las caspasas efectoras, que a su vez gatillan la acción de enzimas relacionadas con la degradación del ADN y de proteínas estructurales (24).

Vía intrínseca: puede ser programada para ocurrir en un punto específico del desarrollo celular o como respuesta a un daño celular. Esta vía se inicia con alteraciones en la permeabilidad de la membrana mitocondrial, lo que produce liberación

del citocromo C. Este último se une al factor activador de proteasa apoptótica 1 (APAF-1) presente en el citoplasma, formando el apoptosoma, el cual se asocia con la pro-caspasa 9, transformándola en caspasa 9 (iniciadora), la que posteriormente activa a caspasas ejecutoras (19,25).

Vía extrínseca: utiliza un receptor que se une a un ligando pro-apoptótico. Un ejemplo es la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), dentro de la cual destaca el TNF-R1. El TNF α se une a este receptor, activando de esta manera a la caspasa 8 (26,27).

REGULACION INTRACELULAR DE LA APOPTOSIS

La regulación de la vía intrínseca de la apoptosis consta de 4 fases (19):

1. Reconocimiento de daño celular. 2. Transcripción alterada de los inhibidores de la apoptosis. 3. Alteración de la permeabilidad de la membrana mitocondrial. 4. Modificación de la actividad de las caspasas.

El reconocimiento del daño celular se realiza a través de proteínas capaces de detectar cambios en el medio ambiente intracelular, tales como HIF, DNA-PK y MAPK (28). Éstas actúan como factores de transcripción que promueven la transcripción de proteínas desencadenantes, como la p53. Esta proteína es señalada como una proteína supresora de tumores que actúa a través de la inducción de apoptosis (29).

El control de la permeabilidad de la membrana mitocondrial es llevado a cabo por la familia de proteínas Bcl-2, que contiene miembros pro-apoptóticos tales como Mtd, Bax y Bak, y también miembros antiapoptóticos como Bcl-2, Mcl-1 y Bcl-xl (30) ambos subtipos coexisten en equilibrio. La p53 modifica este balance hacia miembros proapoptóticos y de esta manera se permeabilizan poros o canales en la membrana mitocondrial, permitiendo la salida de proteínas hacia el citoplasma, tales como el citocromo C (31).

La actividad caspasa es regulada por proteínas inhibitorias de apoptosis (IAP), tales como XIAP, NIAP, survivina y livina (32).

APOPTOSIS PLACENTARIA

La apoptosis es un componente importante del desarrollo y morfogénesis embrionaria, en el cual se produce la eliminación de células únicas seleccionadas, previniendo la pérdida celular indiscriminada (33).

En este proceso, la fusión sincicial correspondería al estadio iniciador de la cascada apoptótica del CTB, mientras que la extrusión del material apoptótico desde el STB sería el resultado final del estadio efector (34,35).

Estadio iniciador: Aquí las células del CTB salen del ciclo celular, dejando de proliferar para comenzar la diferenciación y así fusionarse. Es una etapa reversible que consta de los siguientes eventos (36,37,38):

1. Unión de TNF α a receptor p55 expresado en la membrana del CTB, activando y actuando sobre la procaspasa 8.
2. Caspasa 8 induce lisis de proteínas que unen el citoesqueleto a la membrana plasmática, como la alfa-fodrina; también produce externalización de fosfatidilserina (PS-flip) por fuera de la membrana plasmática, constituyéndose en la señal clave para la fusión sincicial.
3. Formación de gap junctions y secreción de moléculas fusogénicas, como conexina 43.
4. Fusión de células y formación de sincicios.

Estadio ejecutor: Es un estadio irreversible. Durante el proceso de fusión se integran los contenidos citoplasmático y nucleico del CTB hacia el STB, aportando así al STB la maquinaria completa de la cascada apoptótica.

Una vez que se ha completado la fusión sincicial, el proceso de apoptosis presenta un bloqueo inhibitorio debido a que durante la fusión también se incorporan altas concentraciones de enzimas antiapoptóticas, tales como Bcl-2 (39). De esta forma, la cascada sufre una detención, permaneciendo en un estado apoptótico latente por 3 o 4 semanas (15). Luego el proceso se reinicia con la activación de caspasa efectora 3, conduciendo a la degradación de proteínas y ácidos nucleicos.

Los eventos que ocurren en esta etapa son (15):

- Detención del proceso de apoptosis por enzimas Bcl-2, por 3-4 semanas.
- Reinicio por activación de caspasa 3.
- Activación de enzimas que degradan microfilamentos de citokeratina 18 en el citoesqueleto, lo que hace perder el anclaje del núcleo.
- Transformación y desplazamiento del núcleo, el que de forma alargada, ovoidea y rico en eucromatina, pasa después de la fusión a una forma pequeña y de cromatina densa.
- Degradación del DNA del núcleo
- Empaquetamiento de los desechos dentro de protrusiones de la membrana apical del STB, constituyéndose así los nodos sinciciales o apoptóticos
- Liberación de estos nodos apoptóticos al torrente sanguíneo materno

Los nodos apoptóticos vertidos en la sangre materna contienen núcleos sinciciales condensados, poco material citoplasmático y organelos. Estos nodos están cubiertos por membrana para evitar el contacto materno con desechos intracelulares fetales (40). De esta manera estas estructuras no inducen una gran respuesta inflamatoria materna y sólo generan una pequeña activación de células inflamatorias maternas durante el embarazo. Este material apoptótico se puede encontrar en la sangre de las venas uterinas, y de ahí se dirigen al pulmón, donde son digeridas por los macrófagos pulmonares, reduciendo sustancialmente la concentración de nodos apoptóticos en la sangre periférica materna (41,42).

APOPTOSIS Y PRECLAMPSIA

Distintos estudios evidencian que en la preeclampsia (PE), patología propia del embarazo, existiría una alteración en el proceso de diferenciación del trofoblasto vellositario por efecto del aumento de la apoptosis a este nivel (43,44,45).

Normalmente la liberación de estructuras apoptóticas desde el STB a la circulación materna no induce una respuesta inflamatoria porque los desechos celulares van cubiertos por una membrana que impide el contacto directo con estructuras maternas (33,46,47). Para que este proceso ocurra exitosamente se requiere de un período de tiempo necesario para que las distintas etapas se realicen adecuadamente, lo que normalmente toma varias semanas (40). En la preeclampsia, en cambio, hay un incremento en la proliferación y fusión del CTB, por lo que la maquinaria para el proceso de degradación subcelular se encuentra sobre-exigida. De esta manera, el mayor flujo de material celular hacia el STB, impide que la cascada apoptótica se complete en el tiempo y por tanto se verterán al torrente sanguíneo materno nodos sinciciales apoptóticamente incompletos. Esto conduce a que partes necróticas del STB desprendan y liberen componentes intracelulares parcialmente degradados y sin una total envoltura de membrana, los que en conjunto son denominados microfragmentos de sinciotrofoblasto (STBM) (48,49).

Este desprendimiento necrótico de fragmentos intracelulares del STB, incompletamente degradados, se conoce como aponecrosis, y se refiere a la disrupción de un proceso programado dependiente de energía (apoptosis) en favor de un proceso caótico independiente de energía (necrosis), que permite el desprendimiento de contenido celular, incluidas enzimas activas, dentro de un compartimiento donde produce daño tisular (50,51).

Los estados de hipoxia placentaria se asocian con aumento de la apoptosis a nivel del trofoblasto vellositario (52,53), determinado por una menor expresión de factores antiapoptóticos como Bcl-2 (54) y por un aumento en la producción de proteínas proapoptóticas, tales como p53 (55). Esto se correlaciona con el hallazgo de que en pacientes con preeclampsia se ha documentado una mayor concentración plasmática de STBM, en comparación con las pacientes con embarazo normal (48).

Estos STBM son capaces de alterar el normal comportamiento de los macrófagos, y su aumento produce activación de neutrófilos, disrupción de células endoteliales y disminución de la relajación endotelial (56-59). De esta manera se pueden explicar tanto el daño placentario local (aumento del depósito de fibrinoide en la superficie de las vellosidades) como el daño sistémico y las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (daño endotelial y activación del sistema inflamatorio materno).

Apoptosis en TEV: De manera similar al trofoblasto vellositario, el TEV expresa toda la maquinaria molecular de la apoptosis (15) y su regulación continúa siendo un misterio, aunque al parecer estaría influenciada por células deciduales y leucocitos maternos presentes en el lecho placentario.

TEV intersticial: Estudios iniciales señalan que en la PE existiría un aumento de la apoptosis en estas células (60). Sin embargo, estudios más recientes observan una situación distinta. Kadyrov y cols (61), reportan mediante estudios de inmunohistoquímica, que no se observan diferencias significativas en el porcentaje de apoptosis del TEV en placentas de pacientes con PE respecto a placentas de pacientes sin patología. De esto último se puede inferir que la disminución de la población celular de TEV intersticial se debería a un daño precoz en las stem cell trofoblásticas, probablemente secundario a un aumento prematuro del oxígeno a nivel local (40), por lo que no se produciría el estímulo proliferativo necesario para tener un adecuado número de células troncales

TEV endovascular: En una publicación reciente (62) se evidenció que el porcentaje de apoptosis en estas células era significativamente mayor en pacientes con PE y RCIU respecto de placentas controles, lo que era concordante con una menor densidad de trofoblasto intramural y un lumen arterial disminuido. A juicio de los autores, lo anterior tendría relación con la mayor presencia de macrófagos inductores de la apoptosis en la vecindad de las arterias espiraladas (63-65).

Whitley y cols (66), estudiaron TEV en placentas de 12 semanas provenientes de pacientes con interrupción electiva del embarazo, y evalua-

ron la sensibilidad de estas células a un estímulo apoptótico determinado. A estas pacientes se les realizó previamente ecografía doppler de arterias uterinas. Las células trofoblásticas provenientes de pacientes con aumento de resistencia de las arterias uterinas mostraron una mayor sensibilidad al estímulo apoptótico, comparado con las células de TEV provenientes de pacientes con resistencia normal de arterias uterinas. De esta manera se puede plantear que el fenómeno de invasión defectuosa del trofoblasto y placentación anómala podrían estar determinados por una mayor apoptosis de estas células trofoblásticas invasoras.

CONCLUSIÓN

Las vellosidades coriónicas son la unidad anatómico-funcional de la placenta y su superficie epitelial corresponde al trofoblasto. Este último, al ser un tejido epitelial en expansión, presenta a través de un proceso de apoptosis, una renovación constante de su estructura. La regulación de este proceso a nivel placentario no está aún determinada, sin embargo, normalmente ocurre de manera sincrónica y oportuna. En algunas situaciones patológicas, la sincronía de este proceso se pierde, dando lugar a la liberación de desechos subcelulares que son capaces de activar un fenómeno de inflamación sistémica en la madre, dando pie al desarrollo de cuadros clínicos característicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Langman Embriología Médica, 8a ed. Sadler TW (eds.). Panamericana, 2001;132-54.
- Norwitz E, Schust D, Fisher S. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Eng J Med* 2001;345:1400-8.
- Veenestra A, Heineman M, Faas M. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003;9:347-57.
- DeLoia JA, Burlingame JM, Karasnow JS. Differential expression of G1 cyclins during human placentogenesis. *Placenta* 1997;18:9-16.
- Kosanke G, Kadyrov M, Korr H, Kaufmann P. Maternal anemia results in increased proliferation in human placental anemia results in increased proliferation in human placental villi. *Trophoblas Res* 1998;11:339-57.
- Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, Löhns U. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991;60:365-72.
- Goldman-Wohl D. Regulation of trophoblastic invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Molec Cell Endocrinol* 2002;187:233-38.
- James JA, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Human Reproduction Update* 2006;12:137-44.
- Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5:6. www.rbj.com/content/5/1/6
- Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol* 2008;61:1296-302.
- Gude N, Roberts C, Kalionis, B, King R. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 2004;114:397-407.
- Kaufmann P, Castellucci M. Extravillous trophoblast in the human placenta. A review. *Trophoblast Res* 1997;10:21-65.
- Kemp B, Kertschanska S, Kadyrov M, Rath W, Kaufmann P, Huppertz B. Invasive depth of extravillous trophoblast correlates with cellular phenotype -a comparison of intra- and extrauterine implantation sites. *Histochem Cell Biol* 2002;117:401-14.
- Chadda V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonat Med* 2004;9:357-69.
- Castellucci M, Kaufmann P, Baergen R. Basic structure of the villous trees. In: Bernischke K, Kaufman P (eds.), 2006. *Pathology of the Human Placenta*. Fifth ed. Springer, p 50-120.
- Huppertz B, Frank HG, Reister F, Kingdom J, Korr H, Kaufmann P. Apoptosis cascade progresses during turnover of human trophoblast: Analysis of villous cytotrophoblast and syncytial fragments in vitro. *Lab Invest* 1999;79:1687-702.
- Huppertz B, Frank HG, Kingdom JCP, Reister F, Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol* 1998;110:495-508.
- Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995;146:3-15.
- Heazell AEP, Crocker IP. Live and let die: regulation of villous trophoblast apoptosis in normal pregnancies. *Placenta* 2008;29:772-83.
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
- Kerr JFR, Gobé GC, Winterford CM, Harmon BV. Anatomical methods in cell death. *Methods Cell Biol* 1995;46:1-27.
- Nunez G, Benedict MA, Hu Y, Inohara N. Caspases: the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene* 1998;17:3237-45.
- Fraser A, Eva G. A license to kill. *Cell* 1996;85:781-4.
- Huppertz B, Frank HG, Reister F, Kingdom J, Korr H, Kaufmann P. Apoptosis cascade progresses during turnover of human trophoblast: analysis of villous cytotrophoblast and syncytial fragments in vitro. *Lab Invest* 1999;79:1687-702.
- Nicholson DW, Thornberry NA. Apoptosis. Life and death decisions. *Science* 2003; (5604):214-5.
- Dhein J, Walczak H, Baumler C, Debatin KM, Kramer PH. Autocrine T-cell suicide mediated by APO-1/(Fas/CD95). *Nature* 1995;373:438-41.
- Zheng L, Fisher G, Miller RE, Peschon J, Lynch DH, Lenardo MJ. Induction of apoptosis in mature T cells

- by tumour necrosis factor. *Nature* 1995;377:348-51.
28. Woo RA, McLure KG, Lees-Miller SP, Rancourt DE, Lee PW. DNA-dependent protein kinase acts upstream of p53 in response to DNA damage. *Nature* 1998;394:700-4.
 29. Haupt S, Berger M, Goldberg Z, Haupt Y. Apoptosis – the p53 network. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 20):4077-85.
 30. Ray J, Jurisicova A, Caniggia I. IFPA Trophoblast research award lecture: the dynamic role of Bcl-2 family members in trophoblast cell fate. *Placenta* 2009;23:S96-S100.
 31. Schendel SL, Xie Z, Montal MO, Matsuyama S, Montal M, Reed JC. Channel formation by antiapoptotic protein Bcl-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5113-8.
 32. Holcik M, Gibson H, Korneluk RG. XIAP: apoptotic brake and promising herapeutic target. *Apoptosis* 2001;6:253-61.
 33. Huppertz B, Herrler A. Regulation of proliferation and apoptosis during development of the preimplantation and the placenta. *Birth Def Res C Embryo Today* 2005;75:249-61.
 34. Huppertz B, Frank HG, Kingdom JC, Reister F, Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol* 1998;110:495-508.
 35. Hardy K. Apoptosis in the human embryo. *Rev Reprod* 1999;4:125-34.
 36. Yui J, Garcia-Lloret MI, Wegmann TG, Guilbert LJ. Cytotoxicity of tumor necrosis factor: alpha- and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts. *Placenta* 1994;5:819-35.
 37. Yui J, Hemmings D, Garcia-Lloret MI, Guilbert L. Expression of the human p55 and p75 tumor necrosis factor receptors in primary villous trophoblasts and their role in cytotoxic signal transduction. *Biol Reprod* 1996;55:400-9.
 38. Huppertz B, Tews DS, Kaufmann P. Apoptosis and syncytial fusion in human placental trophoblast and skeletal muscle. *Int Rev Cytol* 2001;205:215-53.
 39. Marzioni D, Mühlfelder J, Crescimanno C, Banita M, Pierleoni C, Castellucci M. BCL-2 expression in the human placenta and its correlation with fibrin deposits. *Hum Reprod* 1998;13:1717-22.
 40. Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JC. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:29-39.
 41. Lunetta P, Penttila A. Immunohistochemical identification of syncytiotrophoblastic cells and megakaryocytes in pulmonary vessels in a fatal case of amniotic fluid embolism. *Int J Legal Med* 1996;108:210-4.
 42. Johansen M, Redman CW, Wilkins T, Sargent IL. Trophoblast deportation in human pregnancy—its relevance for pre-eclampsia. *Placenta* 1999;20:531-9.
 43. Huppertz B, Hemmings D, Renaud S, Bulmer J, Dash P. Extravillous trophoblast apoptosis: a work shop report. *Placenta* 2005;26 Suppl A:S46-8.
 44. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;96:271-6.
 45. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:158-66.
 46. Mayhew TM, Leach L, McGee R, et al. Proliferation, differentiation and apoptosis in villous trophoblast at 13–41 weeks of gestation (including observations on annulate lamellae and nuclear pore complexes). *Placenta* 1999;20:407-22.
 47. Nelson DM. Apoptotic changes occur in syncytiotrophoblast of human placental villi where fibrin type fibrinoid is deposited at discontinuities in the villous trophoblast. *Placenta* 1996;17:387-91.
 48. Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:632-40.
 49. Johansen M, Redman CW, Wilkins T, Sargent IL. Trophoblast deportation in human pregnancy—its relevance for pre-eclampsia. *Placenta* 1999;20:531-9.
 50. Formigli L, Papucci L, Tani A, Schiavone N, Tempestini A, Orlandini GE, et al. Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a syncretic process of cell death sharing apoptosis and necrosis. *J Cell Physiol* 2000;182:41-9.
 51. Huppertz B, Kingdom JC. Apoptosis in the trophoblast: role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:353-62.
 52. Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y, Nelson DM. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *Amer J Physiol Cell Physiol* 2000;278:C982-8.
 53. Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Bianchi DW, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free fetoplacental DNA. *Am J Pathol* 2006;169:400-4.
 54. Straszewski S, Abrahams V, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocrine Rev* 2005;26:877-97.
 55. Heazell AEP, Lacey H, Jones C, Huppertz B, et al. Effects of oxygen on cell turnover and expression of regulators of apoptosis in human placental trophoblast. *Placenta* 2008;29:175-86.
 56. Gupta A, Hasler P, Gebhardt S, Holzgreve W, Hahn S. Occurrence of neutrophil extracellular DNA traps (NETs) in pre-eclampsia: a link with elevated levels of cell-free DNA? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1075:118-22.
 57. Gupta AK, Rusterholz C, Huppertz B, Malek A, Schneider H, Holzgreve W, et al. A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblast micro-particles preparations on endothelial cells. *Placenta* 2005;26:59-66.
 58. Hoegh AM, Tannetta D, Sargent I, Borup R, Nielsen FC, Redman C, et al. Effect of syncytiotrophoblast microvillous membrane treatment on gene expression in human umbilical vein endothelial cells. *BJOG* 2006;113:1270-9.
 59. Cockell AP, Learmont JG, Smarason AK, Redman CW, Sargent IL, Poston L. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:235-40.
-

60. DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol* 1999;155:293-301.
 61. Kadyrov M, Schmitz C, Black S, Kaufmann P, Huppertz B. Preeclampsia and maternal anaemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast. *Placenta* 2003;24:540-8.
 62. Kadyrov M, Kingdom JCP, Huppertz B. Trophoblast invasion of spiral arteries is regulated by apoptosis: divergent features in the placental bed of pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia with IUGR. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:557-63.
 63. Reister F, Frank HG, Heyl W, Kosanke G, Huppertz B, Schroder W, et al. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients. *Placenta* 1999;20:229-33.
 64. Yui J, Garcia-Lloret MI, Wegmann TG, Guilbert LJ. Cytotoxicity of tumour necrosis factor-alpha and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts. *Placenta* 1994;15:819-35.
 65. Reister F, Frank HG, Kingdom JCP, Heyl W, Kaufmann P, Rath W, Huppertz B. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab Invest* 2001;81:1143-52.
 66. Whitley GS, Dash PR, Ayling LJ, Prefumo F, Thilaganathan B, Cartwright JE. Increased apoptosis in first trimester extravillous trophoblasts from pregnancies at higher risk of developing preeclampsia. *Am J Pathol* 2007;170:1903-9.
-

Documentos

Ablación endometrial por histeroscopia: resultados, prevención y manejo de complicaciones

Aníbal Scarella C.^{1,2}, Verónica Chamy P.¹, Hugo Sovino S.²

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. ² Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Cede Centro, Universidad de Chile.

RESUMEN

A mediados de la década de los 80, se introdujeron procedimientos que eliminan el espesor completo del endometrio como tratamiento del sangrado menstrual profuso. A pesar de que en el mundo, el número y la popularidad de estas técnicas, conocida como ablación endometrial, se ha incrementado ostensiblemente, en nuestro país continúa siendo una herramienta poco difundida y subutilizada. Este artículo aborda de manera crítica la racionalidad, indicaciones y complicaciones, de la ablación endometrial en el manejo del sangrado menstrual profuso, considerando su utilidad clínica frente a otras alternativas de tratamiento.

PALABRAS CLAVES: *Ablación endometrial, procedimientos de primera y segunda generación, evidencia, complicaciones*

SUMMARY

In the mid 80's, procedures were introduced to eliminate the entire thickness of the endometrium as treatment of heavy menstrual bleeding. Although in the world, the number and popularity of these techniques, known as endometrial ablation has increased considerably, in our country remains a little known and underutilized tool. This article critically discusses the rationale, indications and complications of the endometrial ablation in the management of heavy menstrual bleeding, considering their clinical utility over other alternative treatments.

KEY WORDS: *Endometrial ablation, first and second generation procedures, evidence, complications*

INTRODUCCIÓN

El sangrado menstrual profuso o menorragia, definido como la pérdida sanguínea de 80 ml o más por ciclo menstrual, es un problema importante de salud en la mujer (1). Estudios poblacionales señalan que entre un 10-35% de las mujeres premeno-

páusicas reportan episodios de menorragia (2-4) y representa un 5-20% de las consultas de mujeres en edad reproductiva al ginecólogo general (5,6). Se ha demostrado que el sangrado menstrual profuso tiene un impacto mayor en la calidad de vida y el bienestar biopsicosocial de las mujeres (1).

Se considera el manejo médico como la primera

línea de tratamiento en mujeres premenopáusicas sin patología uterina. Dentro de ellas, el dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel (DIU-LNG) es la opción más efectiva si se busca un tratamiento a mediano plazo (7-10). Otras alternativas terapéuticas son los fármacos anti-fibrinolíticos (11), anti-inflamatorios (12,13) y el tratamiento hormonal con anticonceptivos orales (12,14,15). La elección del tratamiento dependerá de diversos factores incluyendo la preferencia de la pacientes, planes reproductivos y contraindicaciones (1).

El tratamiento quirúrgico del sangrado menstrual profuso a menudo sigue al fracaso o ineffectividad del tratamiento médico. Se estima que 2 de cada 3 pacientes buscará un tratamiento definitivo a dos años plazo (16). La histerectomía se considera el estándar como tratamiento quirúrgico del sangrado menstrual con una tasa de éxito primaria del 100% y altos niveles de satisfacción (16). Sin embargo, tal intervención se asocia a estadías hospitalarias prolongadas, convalecencia entre 4-6 semanas, complicaciones mayores entre un 3,6 a un 11% y una mortalidad cruda de 3,8/1000 intervenciones (17-19). Estos resultados han motivado a el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas que disminuyan tales efectos adversos sin disminuir éxito de la intervención.

A mediados de la década de los 80, se introdujeron técnicas que eliminan el espesor completo del endometrio; ya sea por escisión con un asa electroquirúrgica o mediante energía térmica capaz de producir necrosis del espesor completo del endometrio (20,21). La popularidad de tales técnicas se ha incrementado ostensiblemente y es por ello, que en los últimos veinte años, el número de ablaciones endometriales (AE) ha aumentado en desmedro del total de histerectomías (8), representando para el Reino Unido un 60% de las intervenciones por menorragia (Figura 1) (22).

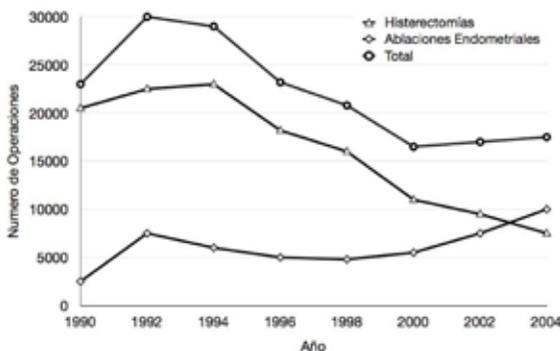


Figura 1. Tendencia en el número de histerectomías, ablaciones endometriales por sangrado uterino profuso en el Reino Unido.

El objetivo de esta revisión es aclarar las ventajas de la AE por histeroscopia frente a otras técnicas quirúrgicas, revisar las complicaciones considerando las estrategias para prevenirlas y tratarlas adecuadamente.

GENERALIDADES, INDICACIONES Y FACTORES PRONÓSTICOS

Se define AE (8) como la destrucción quirúrgica del epitelio endometrial. Para ello, se han descrito técnicas de primera y segunda generación. Las primeras comprenden la AE bajo visualización directa con instrumental electroquirúrgico e incluye: resectoscopia endometrial con asa (RECA), rollerball o con láser, que han sido previamente descritas en la literatura (23). Las técnicas de segunda generación o "ciegas", dependen de un dispositivo que se inserta en la cavidad uterina y que entrega la energía para destruir uniformemente el endometrio. Las tecnologías de segunda generación aprobadas por la FDA para el uso en Estados Unidos (EEUU) son: radiofrecuencia bipolar (Novasure®); balón con líquido caliente (ThermaChoice®); crioterapia (Her Option®); dispositivo con circulación de agua caliente (Hydro ThermAblator®), y microonda (Microwave Endometrial Ablation).

Los resultados de las distintas técnicas de AE comparadas con la histerectomía han sido evaluados por la colaboración Cochrane (24) y recientemente, en otra revisión sistemática de la literatura (RSL) (25). Los resultados muestran que la satisfacción para ambos abordajes al año de seguimiento es alta, sin embargo, un 13% de las AE y un 5% de las histerectomizadas se declara insatisfecha con el resultado al primer año con un OR de 2,46 (IC 95% 1,5 - 3,9) en beneficio de la extracción uterina (25). A pesar de lo anterior, los resultados de calidad de vida no difirieron entre ambas técnicas (24). Más aún, la AE redujo el dolor postoperatorio, la duración de la cirugía en 23 minutos, la estadía hospitalaria en 5 días y el tiempo de incorporación al trabajo en 4 semanas (25). La mayoría de las complicaciones a corto plazo fueron más frecuentes en el grupo de histerectomía con un riesgo mayor de sepsis, transfusión de sangre, retención urinaria, anemia, fiebre, hematoma. No hubo diferencias entre los grupos para la perforación, obstrucción gastrointestinal y laparotomía como causas de complicaciones postoperatorias (24).

Dos recientes RSL que comparan técnicas de primera y segunda generación demuestran la equivalencia en cuanto a tasa de amenorrea y satisfacción de las pacientes entre las diferentes técnicas (Tabla I) (21,25). El meta-análisis de la

Tabla I
RESULTADOS DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE ABLACIÓN ENDOMETRIAL (21)

| Técnica | Duración cirugía (min) | Satisfacción de paciente (%) | Tasa amenorrea-hipomenorrea (%) | Requerimiento de cirugía complementaria (%) |
|----------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------------|---|
| Resección con asa | 10-20 | 93,9 | 91,5 | 10,5 |
| Rollerball | 13-25 | 97,1 | 84,2 | 24,5 |
| Ablación con láser | 30 | 89,1 | 72,5 | 16,6 |
| Ablación con balón térmico | 20-28 | 88,6 | 81,4 | 15,3 |
| Balón de radiofrecuencia | 4 | 88,3 | 85,7 | 16,2 |
| Ablación con microondas | 2 | 98,4 | 86,9 | 8,6 |
| Hydro ThermAblator® | 10 | 97,8 | 76,6 | 10,1 |
| Crio ablación | 10 | 91,2 | 84,6 | 9,3 |

colaboración Cochrane demostró tasas similares a los 2 años de cirugía complementaria (21% contra 25%, OR 0,9; IC 95% 0,6-1,4) o histerectomía (14% versus 19%, OR 0,8; 95% IC 0,5-1,3) por sangrado uterino anormal (21). Aunque en ambas técnicas las complicaciones son infrecuentes, en promedio las técnicas de primera generación se asociaron a un significativo incremento del tiempo operatorio (14,5 min.), sobrecarga de fluidos (1,43 contra 0%), perforación uterina (1,18 contra 0,2%), laceraciones cervicales (1,43 contra 0,13%) y hematometra (1,08 contra 0,34%); mientras que las de segunda generación hubo mayor falla de equipo, náuseas y vómitos (21,25). En las últimas, la longitud uterina (≥ 8 cm), la presencia de miomas o pólipos fueron fuertes predictores de insatisfacción de las pacientes. Tal relación no fue observada para las técnicas de primera generación. La comparación de las técnicas de primera generación entre sí, tampoco demostró diferencias en la tasa de amenorrea/hipomenorrea, aunque la ablación con Rollerball fue 7 minutos más corta que la RECA (21).

En base a la información señalada es que el Colegio Americano (ACOG) y el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) (1,26,27) hacen las siguientes recomendaciones en cuanto a la AE: esta indicada en mujeres con menorragia sin respuesta al tratamiento médico y que no deseen fertilidad. Esta indicada como primera opción en mujeres con menorragia tras la discusión de los riesgos, beneficios y de otras opciones terapéuticas. Las mujeres en edad fértil deben ser prevenidas sobre la necesidad del uso de un método anticonceptivo tras la realización de la AE. La AE debe considerarse, como opción sobre la histerectomía, cuando las mujeres tengan un útero de tamaño < 10 semanas de embarazo y/o con patología miomatosa intraca-

vitaria ≤ 3 cm de diámetro (en este último caso con técnica de primera generación).

Las mismas asociaciones señaladas establecen como contraindicaciones absolutas de la AE: el embarazo, el diagnóstico o la sospecha de hiperplasia o cáncer de endometrio, el deseo de preservar la fertilidad y la infección pélvica activa. Se señala la postmenopausia y las anomalías uterinas congénitas como contraindicaciones relativas de la AE en vista del mayor riesgo de perforación (1,26).

PREPARACIÓN ENDOMETRIAL

Se sabe que el éxito y la facilidad técnica de una AE aumenta si se realiza con un endometrio delgado o atrófico (28). Este objetivo puede lograrse en 3 maneras: programando el procedimiento en fase proliferativa inicial; realizando un legrado endometrial preoperatorio, que evita los retrasos y los costos implícitos del tratamiento médico, o mediante terapia hormonal destinada a inducir adelgazamiento endometrial, comúnmente realizada con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH), danazol o progestágenos (28,29).

Una RSL que compara diferentes terapias hormonales para adelgazamiento del endometrio previo a la AE de primera generación, concluyó que aGnRH (30-60 días previos a la cirugía) resulta en un significativo adelgazamiento del endometrio y aumenta la probabilidad de que la cirugía alcanzará la amenorrea al compararlo con placebo (29). Resultados similares han sido demostrados con el tratamiento preoperatorio con danazol (600-800 mg/día durante 15 a 30 días) (29). La misma revisión destaca que existen pocos datos en base a ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para evaluar la efectividad de progestágenos solos o combinados como agentes de adelgazamiento endometrial

(29). Hasta la fecha, no hay otros estudios de calidad que objetiven los efectos de otros enfoques terapéuticos. Estudios que evalúan como resultado el grosor endometrial ecográfico o el grosor endometrial en histeroscopia sin AE, demuestran que alternativas como el desogestrel (75 µg/día) con anastrozol vaginal (60 mg/día) por 10 días (30); anticonceptivos orales combinados con desogestrel (150 µg/día) y etinilestradiol (30 µg/día) por 1 ciclo (31); o la gestrinona (2,5 mg dos veces por semana) por 4 semanas (32) son métodos efectivos para adelgazar el endometrio, aunque se requieren de ECA previo a su uso en paciente candidatas a AE.

En las técnicas de segunda generación existe la instrucción de los fabricantes de los dispositivos de preparar el endometrio con aGnRH. Las excepciones son: la AE con balón térmico (ThermaChoice®) que puede ser preparado con legrado (33), o la ablación por radiofrecuencia bipolar (Novasure®) que no requieren tratamiento previo, ya que el dispositivo se ajusta a diferentes profundidades de tejido (34).

PREPARACIÓN CERVICAL

Dispositivos \leq 5 mm habitualmente no requieren de dilatación cervical (35). Sin embargo, pacientes premenopáusicas que si requieren dilatación cervical, habitualmente son premedicadas con un agente osmótico (laminaria) o una prostaglandina (PG) (36). Una RSL que incluye 10 ECA, comparando misoprostol contra placebo, demostró que en mujeres premenopáusicas, el uso de PG se asoció con significativa mayor dilatación cervical inicial (2,6 mm; IC 95% 1,73 - 3,54), una menor necesidad de dilatación cervical (42,6 contra 71,7%; RR 0,61; IC 95% 0,51 - 0,73) y una menor tasa de laceración cervical (2 contra 11% RR 0,22; 95% IC 0,09 - 0,56). Tal estudio reporta un incremento de efectos secundarios menores (sangrado vaginal, cólicos abdominales y fiebre) (37). De cada cuatro mujeres que recibieron misoprostol, una mujer evitó la necesidad de una mayor dilatación cervical y 12 mujeres una laceración cervical. Tales resultados no fueron observados en posmenopáusicas en esta RSL, diferencia atribuible, según los autores, al hipoestrogenismo característico de estas pacientes (37). Oppegaard y cols (38), ratifican esta hipótesis en un estudio donde se comparan pacientes posmenopáusicas tratadas con 25 µg estradiol vaginal o placebo por 2 semanas y misoprostol 1000 µg la noche previa a la histeroscopia, demostrando que el uso de estradiol preoperatorio aumenta la dilatación cervical y disminuye el dolor intraoperatorio (38).

Existe gran variabilidad en las dosis y la vía de uso del misoprostol en la literatura. La dosis ópti-

ma no ha sido establecida aunque la mayoría de las publicaciones fluctúan entre 200-400 µg (37). Dosis mayores no serían necesarias (39). También existe debate en relación a la vía de administración. Choksuchat demuestra que 400 µg de misoprostol oral presenta resultados similares que 200 µg administrados por vía vaginal en la dilatación cervical (39). Sin embargo, a dosis equivalentes (400 µg), el misoprostol administrado por vía vaginal es más eficaz que por vía oral (40). En consideración de esta información, recomendamos la administración en mujeres premenopausias de 200 µg vaginal o 400 µg oral la noche previa al procedimiento.

COMPLICACIONES

Como ya se ha señalado, la histeroscopia quirúrgica, en manos de un operador capacitado, resulta ser una técnica segura y eficiente en el manejo de la menorragia. El conocimiento de las complicaciones y su manejo resulta de excepcional importancia para los ginecólogos que nos enfrentamos a esta intervención, considerando que algunas son potencialmente mortales. Las complicaciones se pueden clasificar en: relacionadas con el procedimiento, relacionadas con el medio de distensión, y las del postoperatorio temprano o tardío. La Tabla II resume la frecuencia de las complicaciones más prevalentes. Abordaremos a continuación las complicaciones, a nuestro parecer más importantes, teniendo como referencia una AE con técnica de primera generación.

a. Relacionadas con el procedimiento

a.1: Perforación uterina. De acuerdo a la Asociación Americana de Ginecólogos Laparoscopistas (AAGL) afecta al 1,1% del total de procedimientos histeroscópicos (41), concentrándose principalmente en nulíparas, menopáusicas, cirugía con resectoscopia iterativa, retroversoflexión y en los primeros 100 procedimientos de un cirujano (27,42). Aproximadamente la mitad de estas perforaciones ocurre durante la dilatación cervical (43). Durante la cirugía son de ayuda para la sospecha clínica: el excesivo sangrado, la pérdida repentina de la distensión uterina o la pérdida excesiva de medio. Aunque la visualización directa confirma el diagnóstico, no siempre es posible detectar esta complicaciones por lo que la aparición en el postoperatorio de dolor, distensión abdominal, sangrado vaginal profuso, hipotensión, hematuria o fiebre son signos de alarma que obligan a evaluar detenidamente a la paciente (26,28,43). Al diagnóstico se debe detener inmediatamente el procedimiento. Pacientes estables, con lesión en el fondo uterino y sin activación eléctrica del asa, se pueden observar. De lo

Tabla II
FRECUENCIA DE COMPLICACIONES SEGÚN TÉCNICA DE ABLACIÓN ENDOMETRIAL

| Tipo de complicación | 1a generación (21) | 2a generación (21) | Hospital Naval Viña del Mar |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Intoxicación hídrica | 1,6 | 0 | 1,6 |
| Hemorragia | 3,0 | 1,2 | 1,2 |
| Perforación | 1,3 | 0,3 | 0,6 |
| Fiebre | 1,1 | 1,0 | - |
| Laceraciones cervicales | 2,2 | 0,2 | 1,12 |
| Vómitos | 7,7 | 19 | - |

contrario, se recomienda realizar una laparoscopia diagnóstica, o en su defecto una laparotomía, que permita descartar lesiones de víscera hueca o elementos sangrantes. En general, lesiones uterinas más de 1 cm deben ser suturadas (26,28,36,43).

a.2: Hemorragia. Es una complicación infrecuente y normalmente fácil de manejar. Son lugares habituales de sangrado el sitio operatorio y en caso de presentarse, la perforación uterina y laceraciones cervicales. La prevención se logra mediante una manipulación adecuada del cérvix y evitando un resección profunda con compromiso de miometrio o de miomas con compromiso miometrial (20,44). El uso de vasopresina intracervical se ha demostrado útil en la reducción del sangramiento intraoperatorio además de facilitar la dilatación cervical y la prevención de absorción de medio de distensión (20,45). A pesar de ser bien tolerada, su administración debe ser cuidadosa, evitando la inyección intravenosa que está asociada a hipotensión, bradicardia y mortalidad (46). El sangrado, sin perforación uterina, se controla habitualmente con electrocoagulación con rollerball. La persistencia del cuadro obliga a descartar una coagulopatía. La utilización de un balón de Foley con 15-30 ml de agua en su interior normalmente es útil en el intra o postoperatorio. La histerectomía siempre queda como un tratamiento radical de última opción (26,28,36,43,47).

a.3: Lesiones térmicas. Efectos térmicos eléctricos puede causar lesiones en la cavidad uterina, intestino, vejiga y grandes vasos pélvicos (48). En especial, se ha reportado un riesgo aumentado de lesiones a intestino en la coagulación histeroscópica cornual, donde el miometrio es más delgado. Se recomienda la movilización permanente del instrumento eléctrico activado evitando la elevación de la temperatura en la superficie uterina, minimizando el riesgo de esta complicación (26,49). Se han descrito también, lesiones en vulva y vagina asociadas a dilatación excesiva del cérvix, la aplicación de

corriente monopolar a <2 cm de orificio cervical externo o por acoplamiento por capacitancia (26,50).

b. Relacionadas con el medio líquido de distensión

La histeroscopia quirúrgica se realiza con un medio líquido de distensión (MLD) condicionado por el tipo de instrumental utilizado y por las preferencias del cirujano. En general, un medio de distensión presenta como características ideales: el permitir una visualización clara, ser no tóxicos, no conductivos, hipoalergénicos, de bajo costo, no hemolíticos, e iso-osmolar (51). El uso de instrumental monopolar requiere de un ambiente pobre en electrolitos para evitar la dispersión eléctrica a los tejidos circundantes (26,51), incluyendo glicina al 1,5%, sorbitol 2,7% con manitol 0,54%, o manitol al 5% (28). Por otra parte, la histeroscopia con asa bipolar (TCRis, Olympus y Versapoint, Gynecare) puede realizarse usando una solución salina o Ringer lactato eliminando el riesgo de hiponatremia dilucional, y disminuyendo, aunque no eliminando, el riesgo de sobrecarga de fluidos, edema pulmonar agudo y falla cardiaca congestiva (26,43,51). Las características los MLD más utilizados en la AE se resumen en la Tabla III.

La prevención y el precoz reconocimiento de los síntomas asociados a las complicaciones por el uso de MLD pobres en electrolitos es de vital importancia (1,26). El metabolismo de la glicina y el sorbitol se traduce en agua libre, cuya acumulación produce una hiponatremia hipervolémica. Normalmente, los mecanismos compensatorios se adaptan para mover el agua libre y cationes entre el espacio extra e intracelular. Sin embargo, la rápida y excesiva absorción de los medios de distensión, asociado al hecho que en mujeres los estrógenos conduce a una ineficiente acción de la bomba del sodio cerebral, causa un aumento en agua libre cerebral, hipoosmolaridad e hiponatremia, resultando en un potencial edema cerebral, presión intracraneal aumentada, y necrosis celular (20,28,43). Además, la

Tabla III
CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDIOS LÍQUIDOS DE DISTENSIÓN MÁS UTILIZADOS
EN LA ABLACIÓN ENDOMETRIAL

| Categoría | Medio | Características | Complicaciones |
|-----------------------|-------------------|--|--|
| Electrolitos | Suero fisiológico | Agua | < Sobrecarga volumen |
| | Ringer | Electrolitos Isotónico | |
| Pobre en electrolitos | Manitol 5% | Azúcar 6c. Metabolismo renal VM \geq 100 min. Isoosmolar | Sobrecarga volumen Hiponatremia |
| | Manitol-Sorbitol | Manitol 2,7% + sorbitol 0,54% Metabolismo hepático v/2 \geq 33 min. Hipoosmolar | Sobrecarga volumen Hiponatremia |
| | Glicina | Amino-ácido Metabolismo sérico a amonio VM \geq 40 min. Hipoosmolar. | Sobrecarga volumen Hiponatremia Hipoosmolaridad Hiperamonemia |

AE: ablación endometrial; VM: vida media; 6c: 6 carbonado.

glicina se metaboliza a ácido glicólico y amoníaco que contribuyen y agravan los desórdenes descritos (28). Tal fenómeno se traduce en un cuadro progresivo donde aparecen: dolor de cabeza, náuseas, vómitos y agitación mental. La persistencia del cuadro y la falta de tratamiento oportuno lleva a estados excepcionales, pero críticos, como: ceguera, bradicardia e hipertensión, seguido de edema pulmonar, shock cardiovascular y muerte (26,28,51).

Las complicaciones relacionadas con MLD muestran correlación con: cirugías con exposición de vasos arteriales o venosos, con pérdida >1000 cc de solución o en pacientes con patología asociada, aunque no con la duración de la cirugía (28). El uso de aGnRH o la administración de vasopresina intracervical han demostrado ser útiles en la prevención de la absorción de MLD (20,29,45). En teoría, el manitol al 5%, al ser isotónico, presenta menos riesgo de hipoosmolaridad (28,43); en base a este criterio, la AAGL recomienda el uso de este MLD para la histeroscopia monopolar a pesar que los ECA no han demostrado tal diferencia (52,53). Se requieren más estudios que respondan a esta interrogante.

El reconocimiento y tratamiento oportuno por personal capacitado ayuda a prevenir complicaciones severas y dificultades medico-legales (28). La

AAGL (54) y el ACOG (55) han desarrollado guías para el monitorización del uso de MLD. En base a ellas, recomendamos la aplicación de ciertas medidas sencillas y fáciles de implementar:

- el aire debe eliminarse de tuberías e histeroscopia previo al inicio del procedimiento, previniendo la embolia aérea.
- la hidratación pre e intraoperatoria, no debe ser excesiva.

Se recomienda el uso de bombas automatizadas con presión de trabajo fija entre 75-100 mmHg. De lo contrario, se puede utilizar el MLD a caída libre, siendo equivalente a la presión señalada cuando se ubica 90-120 cm sobre la paciente. Se debe designar en el pabellón una persona que supervise el balance del MLD, informando continuamente al cirujano del déficit del medio.

Para un correcto balance de los MLD, se debe considerar que las bolsas contienen 3-6% extra de volumen. Además, se debe prevenir la absorción del medio por la ropa colocando un material plástico que recolecte en un recipiente libre el líquido sobrante.

Se recomienda un límite máximo de déficit de MLD de 1000 a 1500 ml al utilizar soluciones pobre en electrolitos y 2500 ml de soluciones con electrolitos.

Escapa al objetivo de esta revisión, el detalle

del manejo de la paciente con una complicación relacionadas a MLD, sin embargo, es importante que todo médico histeroscopista y el restante personal de pabellón esté al tanto de las medias básicas de soporte y que existan mecanismos para la solicitud de ayuda oportuna. La Figura 1 sugiere un algoritmo básico de manejo.

c. Complicaciones del posoperatorio

Las complicaciones del posoperatorio (CP) pueden reconocerse meses o años después de la AE. Sin considerar la ya analizada falla de la técnica, estas complicaciones son infrecuentes (<1% de los procedimientos) y sólo analizaremos las generalidades de ellas. Existen publicaciones detalladas que las abordan en mayor profundidad (56,57).

c.1: Colecciones intrauterinas. El objetivo de una AE es la destrucción quirúrgica total del endometrio. En ocasiones, tal proceso no es completamente satisfactorio, quedando remantes de endometrio que se manifiestan habitualmente como sangrado uterino pos AE. Algunas pacientes desarrollan sinequias y/o fibrosis que impiden la salida de la

menstruación, desarrollando hematometra o un síndrome pos esterilización tubaria (SPET). Ambos cuadros se caracterizan por presentar dolor pélvico cíclico, goteo intermenstrual o amenorrea. La ecotomografía transvaginal muestra una colección líquida intracavitaria (26,56). El hematometra presenta una incidencia de 1-2% y el manejo con una simple dilatación cervical resuelve el 90% de los casos (23,58). El SPET se caracteriza por la formación de un hematometra cornual asociado a hidrosálpinx secundario a la menstruación retrograda que se acumula en la trompa de las pacientes salpingoligadas (SPL) (26). Se manifiesta en <10% de las pacientes con AE y SLP y su manejo es normalmente refractario a la dilatación cervical y al tratamiento médico, siendo necesario la realización de una resección cornual o una histerectomía con salpingectomía bilateral para resolver la sintomatología (59).

c.2: Embarazo: La AE no es un método anticonceptivo. Las pacientes en riesgo de embarazo debie-

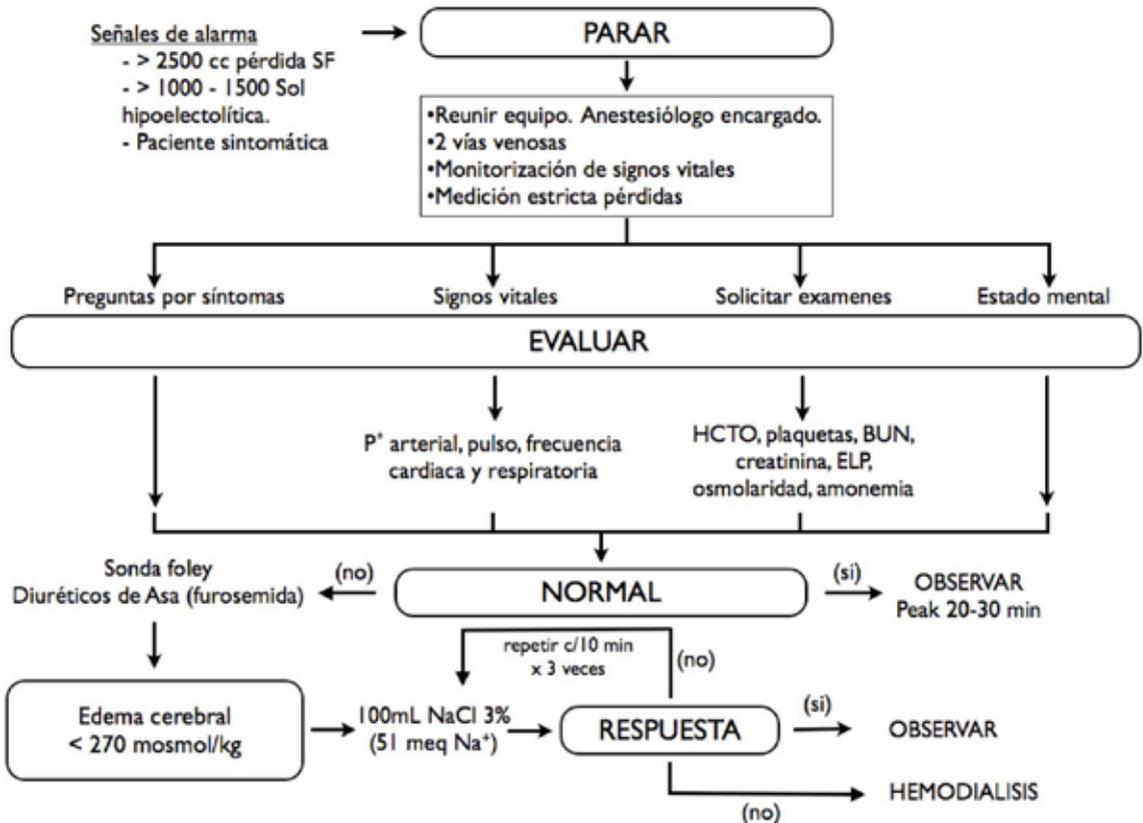


Figura 2. Esquema de manejo de absorción inadecuada de MLD.

sen considerar una SPL o un método contraceptivo alternativo (1,55). Las tasas de embarazo reportadas son bajas (0,01-0,6%) (60,61), sin embargo, una RSL que incluye 70 casos publicados reporta un 12,9% de mortalidad perinatal, 42% de prematuridad y un 26% de placenta acreta (61), ratificando lo señalado.

c.3: Infección: Las aparición de infecciones es infrecuentes en la AE, con una incidencia reportada de 0,3-1,6%(23,26). El ACOG no recomienda el uso de profilaxis antibiótica para este procedimiento (62). De presentarse, la mayoría de las pacientes se manifiestan con infección urinaria o endometritis, sin embargo, se han descrito casos de piometritis y abscesos tubo-ováricos. La gran mayoría de las pacientes responde al tratamiento habitual con antibióticos (56,57,63-65).

c.4: Cáncer de endometrio: Parece lógico pensar que la destrucción completa del endometrio reduce la incidencia de cáncer, sin embargo, como la remoción completa no siempre se logra, el riesgo existe. Valle y Baggish (66), en una RSL encuentran 8 casos con cáncer de endometrio tras una AE. La mayoría de ellos tenía algún factor de riesgo y todos fueron sintomáticos. Éste y otros autores en conjunto con ACOG y el RCOG recomiendan no realizar una AE hasta descartar el cáncer o hiperplasia de endometrio en pacientes con anovulación crónica, endometrio engrosado o sangrado uterino anormal en >45 años (1,26,66). La aparición de metrorragia posterior a una ablación endometrial obliga a descartar este cuadro para tratarlo adecuadamente (56).

CONCLUSIÓN

La AE es una herramienta útil para el manejo de la paciente premenopáusica con menorragia. Evidencia tipo 1 respalda su uso frente a otras alternativas demostrando ser segura, relativamente fácil de implementar y con bajas tasas de complicaciones. Para un ginecólogo entrenado, presenta ventajas significativas frente a la histerectomía en cuanto al tiempo quirúrgico, estadía hospitalaria, tiempo de recuperación y complicaciones, aunque se asocia a una menor satisfacción, no presenta diferencias en cuanto a la calidad de vida al año de seguimiento. Sin embargo, este procedimiento no difiere de otros en cuanto a que es un prerrequisito conocer y manejar la técnica y sus complicaciones antes de aventurarse en la realización de tal procedimiento. Consideramos que en nuestro país la AE es una herramienta subutilizada, probablemente por una falta de entrenamiento, desconocimiento de sus ventajas y comprensión de sus complica-

ciones. Además creemos que hay un importante campo de desarrollo para las técnicas de segunda generación cuya implementación es escasa o nula en nuestro territorio. Este artículo apunta en esa dirección y hace un llamado a impulsar el desarrollo de esta técnica quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy menstrual bleeding. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2007. p. 164.
2. Cote I, Jacobs P, Cumming DC. Use of health services associated with increased menstrual loss in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:343-8.
3. Santer M, Warner P, Wyke S. A Scottish postal survey suggested that the prevailing clinical preoccupation with heavy periods does not reflect the epidemiology of reported symptoms and problems. *J Clin Epidemiol* 2005;58:1206-10.
4. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004;54:359-63.
5. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:402-7.
6. Coulter A, Bradlow J, Agass M, Martin-Bates C, Tulloch A. Outcomes of referrals to gynaecology outpatient clinics for menstrual problems: an audit of general practice records. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:789-96.
7. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG* 2004;111:1425-8.
8. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1361-3.
9. Kucuk T, Ertan K. Continuous oral or intramuscular medroxyprogesterone acetate versus the levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of perimenopausal menorrhagia: a randomized, prospective, controlled clinical trial in female smokers. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008;35:57-60.
10. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002126.
11. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD000249.
12. Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf* 2004;27:75-90.
13. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000400.
14. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafriksen

- M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;96:913-20.
15. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:66-70.
 16. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003855.
 17. Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT, Cowart MR, Scally MJ, Peterson HB, et al. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. The Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:841-8.
 18. McPherson K, Metcalfe MA, Herbert A, Maresh M, Casbard A, Hargreaves J, et al. Severe complications of hysterectomy: the VALUE study. *BJOG* 2004;111:688-94.
 19. Harris WJ. Complications of hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:928-38.
 20. Istre O. Managing bleeding, fluid absorption and uterine perforation at hysteroscopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:619-29.
 21. Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J. Endometrial resection / ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001501.
 22. Reid PC. Endometrial ablation in England—coming of age? An examination of hospital episode statistics 1989/1990 to 2004/2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:191-4.
 23. van Herendael BJ. Endometrial resection. In: Donnez J, editor. *Atlas of OPERATIVE LAPAROSCOPY AND HYSTEROSCOPY*. Third Edition ed. London, UK.: Informa Healthcare; 2007. p. 527-32.
 24. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000329.
 25. Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH, et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ*;341:c3929.
 26. ACOG Practice Bulletin No. 81: Endometrial Ablation. *Obstetrics & Gynecology* 2007;109(5):1233-48 0.097/01.AOG.0000263898.22544.cd.
 27. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;72:263-71.
 28. Bradley LD. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:409-15.
 29. Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001124.
 30. Cicinelli E, Pinto V, Tinelli R, Saliani N, De Leo V, Cianci A. Rapid endometrial preparation for hysteroscopic surgery with oral desogestrel plus vaginal raloxifene: a prospective, randomized pilot study. *Fertil Steril* 2007;88:698-701.
 31. Grow DR, Iromloo K. Oral contraceptives maintain a very thin endometrium before operative hysteroscopy. *Fertil Steril* 2006;85:204-7.
 32. Triolo O, De Vivo A, Benedetto V, Falcone S, Antico F. Gestrinone versus danazol as preoperative treatment for hysteroscopic surgery: a prospective, randomized evaluation. *Fertil Steril* 2006;85:1027-31.
 33. Sharp HT. Assessment of new technology in the treatment of idiopathic menorrhagia and uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;108:990-1003.
 34. NovaSure. Disponible en: www.novasure.com/novasure-procedure/novasure-instructions.cfm Acceso: 5 Septiembre de 2010.
 35. Readman E, Maher PJ. Pain relief and outpatient hysteroscopy: a literature review. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:315-9.
 36. Levy B, Falcone T, Falk S. Uterine perforation during gynecologic procedures. In: Basow DS, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
 37. Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:373-9.
 38. Oppegaard KS, Lieng M, Berg A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim BI. A combination of misoprostol and estradiol for preoperative cervical ripening in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *BJOG* 2010;117:53-61.
 39. Choksuchat C. Clinical use of misoprostol in nonpregnant women: review article. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:449-55.
 40. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril* 2008;89:966-73.
 41. Hulka JF, Peterson HB, Phillips JM, Surrey MW. Operative hysteroscopy. American Association of Gynecologic Laparoscopists 1991 membership survey. *J Reprod Med* 1993;38:572-3.
 42. Sowter M, Lethaby A, Farquhar C. A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1341-2.
 43. Paschopoulos M, Polyzos NP, Lavasidis LG, Vrekkoussis T, Dalkalitsis N, Paraskevaidis E. Safety issues of hysteroscopic surgery. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:229-34.
 44. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruijff JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82(5):736-40.
 45. Phillips DR, Nathanson HG, Milim SJ, Haselkorn JS, Khapra A, Ross PL. The effect of dilute vasopressin solution on blood loss during operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1996;88:761-6.
 46. Hobo R, Netsu S, Koyasu Y, Tsutsumi O. Bradycardia and cardiac arrest caused by intramyometrial injection of vasopressin during a laparoscopically assisted myo-

- mectomy. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 2):484-6.
47. Serden SP, Brooks PG. Treatment of abnormal uterine bleeding with the gynecologic resectoscope. *J Reprod Med* 1991;36:697-9.
 48. Vilos GA, Brown S, Graham G, McCulloch S, Borg P. Genital tract electrical burns during hysteroscopic endometrial ablation: report of 13 cases in the United States and Canada. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:141-7.
 49. Duffy S, Reid PC, Sharp F. In-vivo studies of uterine electrosurgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:579-82.
 50. Munro MG. Mechanisms of thermal injury to the lower genital tract with radiofrequency resectoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:36-42.
 51. Bradley LD, Falcone T, Falk S. Hysteroscopy: Managing fluid and gas distending media. In: Basow DS, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
 52. Phillips DR, Milim SJ, Nathanson HG, Phillips RE, Haskelkorn JS. Preventing hyponatremic encephalopathy: comparison of serum sodium and osmolality during operative hysteroscopy with 5.0% mannitol and 1.5% glycine distention media. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:567-76.
 53. Inman RD, Hussain Z, Elves AW, Hallworth MJ, Jones PW, Coppinger SW. A comparison of 1.5% glycine and 2.7% sorbitol-0.5% mannitol irrigants during transurethral prostate resection. *J Urol* 2001;166:2216-20.
 54. Loffer FD, Bradley LD, Brill AI, Brooks PG, Cooper JM. Hysteroscopic fluid monitoring guidelines. The ad hoc committee on hysteroscopic training guidelines of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:167-8.
 55. ACOG technology assessment in obstetrics and gynecology, number 4, August 2005: hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 2005;106:439-42.
 56. McCausland AM, McCausland VM. Long-term complications of endometrial ablation: cause, diagnosis, treatment, and prevention. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:399-406.
 57. Cooper JM, Brady RM. Late complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:367-74.
 58. Hill DJ. Hematometra-A Complication of Endometrial Ablation/Resection. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1(4, Part 2):S14.
 59. McCausland AM, McCausland VM. Frequency of symptomatic cornual hematometra and postablation tubal sterilization syndrome after total rollerball endometrial ablation: a 10-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1274-80; discussion 80-3.
 60. Vilos GA, Vilos EC, King JH. Experience with 800 hysteroscopic endometrial ablations. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;4:33-8.
 61. Hare AA, Olah KS. Pregnancy following endometrial ablation: a review article. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:108-14.
 62. ACOG practice bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2009;113:1180-9.
 63. Amin-Hanjani S, Good JM. Pyometra after endometrial resection and ablation. *Obstet Gynecol* 1995;85(5 Pt 2):893-4.
 64. Schlumbrecht M, Balgobin S, Word L. Pyometra after thermal endometrial ablation. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 2):538-40.
 65. Garry R, Shelley-Jones D, Mooney P, Phillips G. Six hundred endometrial laser ablations. *Obstet Gynecol* 1995;85:24-9.
 66. Valle RF, Baggish MS. Endometrial carcinoma after endometrial ablation: high-risk factors predicting its occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(3 Pt 1):569-72.
-

Documentos

Bloqueo cardiaco fetal completo. Reporte de dos casos y revisión de la literatura

Carlos Siles G.¹, Alfredo Hernández A.^{1,2}, Alexandra Calvo Q.¹, Angie Vergara R.¹, Gonzalo Urcelay M.⁴, Jorge Carvajal C. PhD.^{1,3}

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología; ² Laboratorio de Ultrasonografía; ³ Laboratorio de Medicina Materno-Fetal; ⁴ Laboratorio de Cardiología Pediátrica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Presentamos 2 casos de embarazos controlados en nuestro servicio con el diagnóstico de bloqueo aurículo-ventricular fetal. Este es un tipo de arritmia poco frecuente, relacionado con la presencia de anticuerpos antiribonucleoproteínas (Ro y La). El manejo es expectante en la mayoría de los casos ya que no existe forma de revertir el bloqueo; en caso de evidenciar una descompensación hemodinámica fetal, se pueden administrar corticoides como medida terapéutica con un éxito limitado. No existe contraindicación del parto vaginal y el uso de pH de cuero cabelludo y oximetría de pulso parecen ser métodos adecuados para la evaluación de la condición fetal intraparto. Recomendamos el enfoque multidisciplinario en esta patología para evitar intervenciones innecesarias, anticipar los riesgos fetales y obtener un mejor pronóstico postnatal.

PALABRAS CLAVE: *Bloqueo aurículo ventricular completo fetal, anti-Ro, anti-La*

SUMMARY

Here we report the perinatal outcome of two patients with fetal complete atrioventricular (AV) block. This is an uncommon disease, related to the presence of autoantibodies against ribonucleoproteins (Ro and La). Management should be expectant in most cases because a treatment to revert the AV block is not available; when fetal hemodynamic problems are detected corticosteroids can be used, but with limited effectiveness. Vaginal delivery is allowed; fetal scalp pH and pulse oximetry are appropriate for intrapartum fetal surveillance. We recommend a multi disciplinary approach to avoid unnecessary interventions, anticipate fetal risk and obtain a better perinatal outcome.

KEY WORDS: *Fetal complete atrioventricular block, anti-Ro, anti-La*

INTRODUCCIÓN

El bloqueo cardiaco aurículo ventricular (AV) fetal es una arritmia cardiaca debida a una anomalía del sistema de conducción del corazón fetal; es poco frecuente y se caracteriza por bradicardia, la

que puede llevar ocasionalmente a descompensación hemodinámica, hidrops y muerte fetal.

Arritmia cardiaca se define como una alteración del ritmo cardiaco fetal que se mantiene fuera del rango aceptado de 120 a 160 latidos por minuto. No se incluyen las desaceleraciones espontáneas

o relacionadas con la contracción uterina. La incidencia de alteraciones del ritmo cardiaco se estima en 1-2% de los embarazos, siendo solo el 10% fatal para el feto (1). El bloqueo completo tiene una incidencia variable de 1/2.000 a 1/20.000 recién nacidos, sin variaciones entre sexo femenino o masculino (2-4). En Chile la incidencia ha sido descrita en un caso por cada 19.000 nacidos vivos (3). En este artículo reportamos dos casos de bloqueo AV fetal manejados en nuestro servicio, y una revisión de la bibliografía respecto del tema.

Caso 1

Paciente de 26 años, con un hijo sano nacido por parto vaginal de término 6 años atrás. Inicia control a las 7 semanas, efectuándose una ecografía a las 15 semanas según fecha de la última menstruación que evidencia una gestación única viva con biometría concordante con la edad gestacional por amenorrea. A las 21 semanas se efectuó una segunda ecografía informada como normal, y con un crecimiento en percentil 50. En su control clínico posterior se detectó una frecuencia cardiaca fetal mantenida de aproximadamente 80 latidos por minuto; la ecografía muestra un feto vivo y activo, de 24 semanas de gestación con bradicardia mantenida (88 lat/min), y es derivada a nuestro centro.

Se efectuó ecocardiografía-Doppler que demostró un bloqueo aurículo-ventricular completo, sin malformaciones estructurales evidentes; con una frecuencia cardiaca auricular de 133 lat/min y ventricular de 57 lat/min. Se informó un crecimiento fetal en percentil 75-90 para 26 semanas, sin evidencia de hidrops fetal. Se mantuvo en control clínico cada dos semanas, con seguimiento ecográfico de crecimiento y bienestar fetal cada tres semanas, manteniéndose siempre en percentil 75. Se efectuó ecocardiografía-Doppler a las 28 y 33 semanas que mostraban el bloqueo AV, y ausencia de signos de insuficiencia cardiaca. Entre los exámenes solicitados se evidenció anti-Ro positivo, título de 119,1 U/ml (valor normal 0-20) y anti-La negativo.

A las 38 semanas de gestación se realiza un último control ecográfico que evidencia líquido amniótico subjetivamente disminuido, aunque sin constituir oligoamnios. Ante la presencia de buenas condiciones cervicales (Bishop 10) se decide inducción de trabajo de parto mediante infusión endovenosa de ocitocina. Se mantiene a la paciente en monitorización continua de latidos cardiacos fetales, con una frecuencia mantenida de 55 lat/min, sin desaceleraciones. A las 7 horas de inducción, se asiste parto vaginal de recién nacido masculino,

Apgar 9-9, 3300 g y talla 50 cm.

El electrocardiograma al nacer mostró bloqueo AV completo, con disociación auriculo-ventricular y frecuencia ventricular de 50-58 lat/min. Evolucionó con frecuencia cardiaca mantenida en 50 lat/min, por lo que se instaló un marcapasos unicameral con cable ventricular epicárdico, con frecuencia cardiaca de 120 lat/min al tercer día de vida, evolucionando en forma satisfactoria y siendo dado de alta al sexto día de hospitalización en buenas condiciones generales. Sus controles posteriores han demostrado cavidades cardiacas de tamaño normal para la edad, función sistólica ventricular conservada y buen funcionamiento del marcapasos.

Caso 2

Paciente de 32 años, múltipara de 1, con un hijo sano, sin antecedentes mórbidos de importancia. Evoluciona con un embarazo de curso fisiológico hasta las 28 semanas, cuando se pesquiza durante un control prenatal, frecuencia cardiaca fetal de 80 latidos por minutos. El estudio ultrasonográfico reveló un feto creciendo adecuadamente, activo sin evidencias de hidrops fetal. La ecocardiografía-Doppler fetal reveló un corazón de estructura y función normal con un bloqueo auriculo-ventricular de segundo grado, con una frecuencia auricular de 140 a 150 lat/min y ventricular de 70 a 75 lat/min. Se realizó estudio inmunológico materno que fue negativo para anticuerpos anti-Ro y anti-La. Se controló semanalmente con ultrasonido mostrando un feto activo, sin signos de hidrops. A las 31 semanas la frecuencia cardiaca fetal disminuye a 50 lat/min sin signos de insuficiencia cardiaca. Se indica betametasona 12 mg im por 2 veces para inducción de madurez pulmonar fetal. Evaluada a la semana, la frecuencia cardiaca fetal disminuyó a 35-40 lat/min sin signos de hidrops fetal. Se indica la interrupción por cesárea considerando las malas condiciones obstétricas. Se obtiene recién nacido vivo, masculino de 2380 g, talla 45 cm, Apgar 8-8, con frecuencia cardiaca de 50 a 55 lat/min, sin acidosis metabólica. El ECG demostró bloqueo AV completo con disociación auriculo-ventricular, frecuencia cardiaca auricular de 140 a 150 lat/min, y ventricular de 50 a 55 lat/min. Al día siguiente de haber nacido se instala marcapasos unicameral con cable epicárdico ventricular. Es dado de alta al séptimo día de vida en excelentes condiciones generales. Sus controles ambulatorios han demostrado función cardiovascular normal y funcionamiento adecuado del marcapasos.

DISCUSIÓN

Ritmo cardiaco. El corazón fetal presenta casi todas las características del corazón adulto ya desde las 8 semanas de gestación. El sistema exito conductor se desarrolla entre las 8 y las 14 semanas. La frecuencia cardiaca fetal es variable según la edad gestacional siendo promedio de 155 ± 20 lat/min a las 20 semanas, y de 140 ± 20 lat/min cerca del término (4).

La regulación de la frecuencia del corazón fetal es similar al corazón del adulto. Tiene un marcapasos, el nódulo sinusal, ubicado en la porción posterior de la desembocadura de la vena cava superior a la aurícula derecha. Existe otro marcapasos con frecuencia mas baja, el nodo aurículo-ventricular, ubicado en la región posterobasal del septum interauricular, cerca del orificio del seno coronario (4).

Gran parte de las arritmias fetales son extrasístoles supraventriculares aisladas que ceden espontáneamente; por el contrario algunas alteraciones del ritmo pueden ser graves y causar hidrops fetal no inmune y muerte fetal. Las arritmias cardiacas se pueden clasificar de acuerdo a la frecuencia cardiaca basal en taquiarritmias o bradiarritmias. Dentro de las primeras se encuentran la taquicardia supraventricular, el flutteratrial, la fibrilación atrial, la taquicardia ventricular y la taquicardia sinusal (4).

Dentro de las bradiarritmias se consideran la bradicardia sinusal y los bloqueos cardiacos que pueden ser de primer grado, segundo grado, o completo. Un bloqueo de primer grado se presenta como una prolongación del intervalo PR, rara vez diagnosticada en el feto. El bloqueo de segundo grado puede ser con prolongación progresiva del intervalo PR, (fenómeno de Wenckebach) o fijo tipo 2 x 1. El bloqueo completo es una disociación completa de latido atrial y ventricular, donde el ventrículo late a un ritmo de 40 a 80 lat/min independiente de la aurícula (4-6). Al existir un bloqueo AV completo, la aurícula se contrae al ritmo sinusal, pero el impulso no será transmitido al ventrículo, de modo que el ritmo de sístole ventricular queda bajo el dominio del nódulo AV, el que mantiene una frecuencia entre 40 y 80 lat/min (6).

Es importante diferenciar los casos de bloqueo AV completo según presencia o ausencia de malformaciones cardiacas. Aquellos con presencia de malformación cardiaca representan el 40-60% de los casos (1,4); el resto, con anatomía cardiaca normal, son casi todos de etiología inmunológica. Hacer esta diferenciación es importante desde el punto de vista pronóstico ya que los bloqueos AV asociados a malformación tienen una sobrevida de solo 5-14%, mientras que aquellos sin malformacio-

nes presentan una sobrevida de 89% (1,6,7).

Etiología inmunológica. El bloqueo completo cardiaco congénito sin malformación asociada tiene como principal factor etiológico la presencia de inmunocomplejos contra ribonucleoproteínas llamadas La y Ro. El sistema de HLA-B8-DR3 y el endovirus humano 3 (ERV-3) son marcadores genéticos que predisponen a la aparición de otros inmunocomplejos que también podrían ser causantes de la enfermedad (8-13).

Los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B pertenecen a los anticuerpos órganos-no-específico presentes en enfermedades reumatológicas como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o el Síndrome de Sjögren, junto al factor reumatoideo y otros anticuerpos antinucleares. En células humanas la proteína Ro es una partícula polipeptídica de 60 y 52 kDa (existen al menos dos tipos de Ro) en asociación con una porción de RNA conocida como hY1-5 con 100 nucleótidos de longitud. Por su parte La/SS-B es una proteína de 48 Kd también asociada con el RNA, en zonas llamadas 7S y 5S, y no comparte determinantes antigénicos ni homología con el polipéptido Ro (3,14,15).

Se considera que la presencia de estos anticuerpos (Anti-Ro y Anti-La) es casi un prerrequisito para el bloqueo cardiaco fetal (8). Entre un 60 a 83% de las madres de los niños afectados tiene anticuerpos anti-Ro circulantes; nótese que solo un 47% presenta una enfermedad del tejido conectivo activa (3,8,16). Entre los fetos afectados un 80-94% son positivos para anti-Ro o anti-LA (10,16).

El ERV-3 es una proteína que se expresa en la placenta y en otros tejidos fetales, pero mayormente en el corazón e hígado fetal (4). Se estudió la relación de los anticuerpos anti-La y anti-Ro con el antígeno ERV-3 en dos embarazos de una mujer cuyo primer feto fue afectado por un bloqueo y el segundo fue sano, observándose que el feto comprometido tenía IgG anti-La y ERV-3 positivos, a diferencia del feto sano que presentaba valores menores de anti-La y proteína ERV-3 (12,17).

La proteína ERV-3 esta relacionada con enfermedades autoinmunes con manifestaciones inflamatorias en diferentes órganos. En la mujer embarazada se logra aislar ERV-3 desde las 8 semanas, con valores máximos entre las 11 y 14 semanas. Es abundante en el sinciotrofoblasto y no se conoce la razón por la cual no produce una reacción inflamatoria en la placenta (18). Un valor mayor a dos desviaciones estándar del promedio se considera anormal. La madre de un feto con bloqueo AV será positiva en el 67 % de las veces para este antígeno (10).

El gen HLA-B8-DR3 esta relacionado con enfermedades autoinmunes y se lo asocia con la formación de auto anticuerpos. La asociación de HLA-B8-DR3 con bloqueo AV fetal fue demostrada en un estudio con 15 madres sin diagnóstico de LES cuyos hijos presentaban bloqueo cardiaco completo (19).

Fisiopatología. Los anticuerpos (IgG) pasan la barrera placentaria mediante fijación a los receptores Fc, siendo transportados por vacuolas a través de la célula trofoblástica y liberados por exocitosis a la sangre fetal (20). Se ha observado in vitro que las IgG 1 y 3 pasan con mayor facilidad la barrera placentaria y se adhieren a los miocitos y sistema de conducción cardiaca (3,20,21). No se ha esclarecido completamente cual de los anticuerpos (anti-Ro 56Kd o anti-La de 48Kd) es el principal responsable de la enfermedad (20).

Una vez en el feto, estos anticuerpos se adhieren a los tejidos fetales siendo las células musculares lisas y el sistema de conducción cardiaco su principal blanco (21). Se postuló que el efecto podría iniciarse en el segundo y tercer trimestre de la vida intrauterina, sin embargo evidencia reciente muestra que el daño se iniciaría en etapa embrionaria (3,11). Un estudio histológico de corazones fetales entre 9 a 25 semanas, todos provenientes de madres con mesenquimopatías y anti Ro positivo tanto en la madre como en el feto, evidenció la presencia de inmunocomplejos en zonas intracelulares del sistema de conducción, a esa edad gestacional. El ingreso de estos grandes anticuerpos (150.000 daltons) al interior de la célula solo se podría explicar por la adherencia a receptores superficiales presentes en dichas células en el período de la organogénesis.

Una vez en la célula cardiaca, los anticuerpos producen una reacción inflamatoria con degeneración fibrosa del sistema de conducción y músculo cardiaco (5). Se ha descrito fibrosis y atrofia del nodo sinusal, fibrosis del septumatrial con evidencia de inflamación crónica (presencia de macrófagos y monocitos), degeneración fibrosa del nodo AV e interrupción del haz de His que está reemplazado por una gran fibrosis (22). Se postuló que existirían dos razones principales para el bloqueo, una la interrupción o división del haz de His, y secundariamente la fibrosis del nodo AV, entidades que deberían ser tomadas por separado. Con respecto al miocardio, la presencia de una miocarditis generalizada llevaría a fibroelastosis con subsecuente insuficiencia cardiaca (22).

Se ha planteado que el bloqueo AV es una enfermedad progresiva, donde la injuria inicial produciría un bloqueo de primer grado, con un alargamiento progresivo del intervalo PR hasta evolucionar a un

bloqueo completo AV. Sin embargo, en el estudio PRIDE (23), nos mostró en forma prospectiva la evolución de los fetos de pacientes con anticuerpos SSA-Ro positivo y/o anti SSB-La antes de las 16 semanas. Este estudio descriptivo, mostró que la evaluación semanal de estos fetos no evidenció la evolución del bloqueo AV de primer, segundo y tercer grado, sino que las pacientes afectadas debutaron con bloqueo completo AV.

Diagnóstico. Los bloqueos cardiacos fetales son descubiertos en los controles prenatales, un 82% antes de las 30 semanas, y en promedio a las 23 semanas (6). La auscultación de los latidos era la forma más común de diagnóstico pero esto ha cambiado desde la década de los 80 dada la disponibilidad de la ecografía rutinaria (6). La bradicardia probablemente se inicia desde las 16 semanas, momento en el cual el sistema de conducción ya esta formado.

Hecho el diagnóstico el enfrentamiento se basa en anamnesis, examen físico, exámenes de laboratorio y métodos auxiliares de diagnóstico como la ecotomografía de tiempo real, modo M y el Doppler color pulsado. La anamnesis tiene el objetivo de buscar dirigidamente síntomas sugerentes de enfermedades auto inmunes como el LES y Sjögren; aunque debemos recordar que sólo la mitad de las pacientes tendrán antecedentes de enfermedad del tejido conectivo.

Es también muy importante los antecedentes obstétricos en busca de malformaciones, o bloqueos cardiacos ya que ambas situaciones son recurrentes. Se debe buscar la presencia de anticuerpos anti-Ro, anti-La, dada su asociación y potencial rol causal de la enfermedad. La determinación de los anticuerpos se realiza por medio de técnica de ELISA, inmunofluorescencia indirecta, doble inmunodifusión y látex (3,9,10). Se ha descrito que están presentes en 30-40% de las pacientes con LES y 70-80% de las pacientes con síndrome de Sjögren; mientras que la incidencia en pacientes sanas es de 0,44% (3).

El ecocardiograma bidimensional permite descartar malformaciones anatómicas y evaluar la función sistólica ventricular. El modo M y el Doppler pulsado son parte importante de la evaluación funcional del corazón. Para considerar un bloqueo como completo se debe observar una disociación AV con un latido atrial a una frecuencia normal o alta y un latido ventricular regular con frecuencias bajas. Esto se logra colocando el modo M en un eje longitudinal del corazón pasando por aurícula, ventrículo y válvulas (6).

El Doppler pulsado nos muestra la válvula mitral con flujo rápido que es reflejo de la contracción

atrial y a nivel de la salida de la aorta se observa un flujo lento, reflejo de la bradicardia ventricular. La aurícula tiene una contracción regular; si es muy rápida o irregular se debe sospechar de una taquiarritmia auricular asociada a un bloqueo completo. La frecuencia atrial se ha descrito que puede estar entre 96 a 400 lat/min y la ventricular entre 40 a 80 lat/min (6).

En el estudio PRIDE (23), a una cohorte de pacientes con anticuerpos SSA-Ro y/o anti SSB-La positivo se les hizo evaluación semanal con ecocardiograma y Doppler pulsado. La incidencia de bloqueo fue del 3% (6 fetos), 3 fetos con bloqueo de primer grado y 3 fetos con bloqueo AV completo. No se observó evolución en los grados de bloqueo AV, ni se observó diferencia entre la duración del intervalo PR entre los fetos sanos y el grupo con bloqueo AV de tercer grado. Quizás la evaluación semanal no es un tiempo suficiente para detectar bloqueos de conducción AV en estadios más precoces, o bien en los fetos que van a hacer bloqueo completo, no existe esa evolución. Un dato interesante que mostró este estudio es que el promedio de títulos de anticuerpos fue significativamente mayor en las pacientes con bloqueo AV completo.

Tratamiento. El tratamiento prenatal del bloqueo completo AV es un tema controvertido. Dado la baja incidencia de esta enfermedad es difícil hacer trabajos de buen diseño para probar las distintas terapias propuestas. La mayoría de la evidencia disponible son series de casos retrospectivas. Dentro de los tratamientos propuestos están el uso de corticoides, fluorados y no fluorados, betamiméticos, inmunoglobulina e inmunoadsorción extracorpórea. Algunos autores preconizan controles estrictos y frecuentes de las pacientes con anticuerpos anti Ro/SSA y/o anti La/SSB positivos y aquellas con antecedentes de un feto afectado, para detectar bloqueos de bajo grado, para así ofrecer un tratamiento que detenga la progresión.

Parece ser que una vez encontrado el bloqueo completo es imposible revertirlo, posiblemente porque el daño anatómico ya está presente (24). Los corticoides han sido utilizados por sus efectos antiinflamatorio e inmunomodulador. Las drogas más utilizadas son la betametasona y dexametasona, ambas capaces de pasar la barrera placentaria. Las dosis sugeridas son de 4-9 mg/día de dexametasona por 3 a 19 semanas, betametasona 12-24 mg/semana por mínimo de 6 semanas, o prednisona 10-40 mg/día (14,15,24,25).

Una revisión retrospectiva donde se compara fluoro corticoide (dexametasona y betametasona) versus corticoides no fluorados con un total de 28 y 22 pacientes por grupo, observó que hubo solo

una reversión de algunos bloqueos de segundo grado a bloqueo de primer grado, disminución de la regurgitación mitral, resolución de derrame pleural y pericárdico, resolución de ascitis y oligoamnios exclusivamente en el grupo tratado con fluorocorticoide, por lo que en caso de decidir su uso, se debe preferir estas drogas. Destaca que no hubo reversión de los bloqueos AV completos (25).

Algunos trabajos apoyan la idea de tratar lo más precozmente posible, al detectar bloqueo de primer grado. En el estudio PRIDE (23), se trataron con dexametasona a los seis fetos de la cohorte que desarrollaron bloqueo. Dos fetos con bloqueo completo murieron in utero con hidrops fetal y el otro necesitó la instalación de marcapasos al nacer. De los que desarrollaron bloqueo de primer grado, dos revirtieron a ritmo sinusal y el tercero revirtió al año de vida. Dado la baja incidencia de la enfermedad y el diseño del estudio, no se puede concluir si los pacientes con bloqueo de primer grado revirtieron por el efecto de la droga.

En otro estudio prospectivo (26), se siguieron 70 fetos con riesgo de desarrollar bloqueo AV. Seis fetos fueron afectados con bloqueo AV de primer grado y fueron tratados con dexametasona, los 6 revirtieron a ritmo sinusal dentro de los 4 a 14 días después de iniciado el tratamiento. En esta serie no hubo fetos con bloqueo completo AV. El diseño de este estudio no consideraba probar distintas terapias, por lo que no se pueden sacar conclusiones sobre la efectividad de la dexametasona en el tratamiento de estos fetos.

Otra corriente de pensamiento señala que una vez realizado el diagnóstico el manejo depende de los hallazgos ecográficos; si el único hallazgo es una bradicardia fetal, descartándose malformaciones asociadas, se procede a evaluaciones seriadas sin ninguna intervención hasta el término del embarazo, a menos que se evidencie signos sugerentes de insuficiencia cardíaca. Es aconsejable derivar a un hospital de nivel terciario para su interrupción programada y una adecuada atención neonatal y por cardiólogo pediatra. El parto vaginal no está contraindicado y se debe proceder a operación cesárea solo en caso de indicación obstétrica. Durante el parto es importante la monitorización continua ya que un cambio en la línea basal ó presencia de meconio indican un probable sufrimiento fetal aconsejándose la interrupción por vía alta. La utilización de oximetría de pulso y pH de cuero cabelludo son claves en determinar la condición fetal durante el trabajo de parto y su uso debe ser recomendado (27,28).

Otro escenario es el de fetos con compromiso hemodinámico y con presencia de bradicardias extremas en donde es necesario intentar algún

procedimiento para mejorar la condición fetal. Las indicaciones para el uso de corticoides en estos embarazos serían las siguientes: hidrops fetal, hallazgo reciente del bloqueo, derrames en serosas, arritmias fetales inestables (14,15,25). Con el mismo efecto inmunomodulador se ha utilizado inmunoglobulina; el uso combinado profiláctico de corticoides e inmunoglobulina logró disminuir el número de anticuerpos y el riesgo de bloqueo AV en una madre con antecedentes de hijos previos con esta patología (29).

Los betamiméticos son otro grupo de drogas utilizadas con el objeto de mejorar la bradicardia. Entre ellos encontramos la isoprenalina, salbutamol, terbutalina, isoproterenol y ritodrina; la evidencia muestra que los betamiméticos logran aumentar el ritmo ventricular en 15 a 50% (6). Sin embargo, el aumento de la frecuencia cardíaca fetal no traduce un claro beneficio para el feto, por lo que su uso no es recomendado. Existen también tratamientos invasivos consistentes en el uso de inmunoglobulinas y plasmaféresis de la madre y la colocación de un marcapaso fetal in útero. Los resultados del uso de marcapaso son exitosos, pero a su vez de mucha complejidad y frecuentes complicaciones como rotura de membranas y muerte fetal, por lo que deben considerarse como un último recurso cuando los otros tratamientos han fracasado y se considera que el feto está en alto riesgo de muerte (3,6,25).

Después del nacimiento debe evaluarse la necesidad de insertar un marcapasos. Este procedimiento será necesario en por lo menos un 63% de los recién nacidos, de los cuales 52% lo requieren dentro de la primera semana, 23% antes del año y 25% después del primer año de vida (6,17). Hoy en día la instalación de un marcapaso es un procedimiento relativamente simple y que claramente mejora la función ventricular, por lo que la mayoría de los recién nacidos deberían recibirlo antes del alta.

Pronóstico. Un 8 a 20% de los niños con bloqueo AV mueren, la mayoría antes de los 28 días. Entre los signos de mal pronóstico se cuentan latidos atriales menores a 120 por minuto y ventriculares menores a 55 por minuto, la frecuencia promedio entre ambos menor de 127 latidos por minuto, presencia de hidrops fetal y la falta de respuesta a los corticoides (2,6,8). La causa principal de muerte es la falla cardíaca secundaria a una miocardiopatía degenerativa (13,17).

No se conoce por qué solo el 5% de las pacientes anti Ro positivo evolucionan con bloqueo cardíaco fetal, ni por qué de ellas solo el 16% recurren (9). De todos estos, los más relacionados con bloqueo cardíaco fetal son en orden de importancia el anti-Ro 56Kd (80%), el anti-La 48Kd (80%) y el

anti-Ro 60Kd (55%) otorgando la presencia de los dos primeros un riesgo 35 veces mayor que la población general de desarrollar la enfermedad (20). En un estudio retrospectivo de 33 madres con antecedentes de bloqueo cardíaco en embarazos anteriores, se concluye que la presencia de anti Ro de 56Kd entre otros anticuerpos confiere el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (14).

CONCLUSIÓN

El bloqueo fetal cardíaco es un tipo de arritmia poco frecuente. Tiene estrecha relación con menenquimopatía materna y la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La. Actualmente el diagnóstico se hace con frecuencia en el segundo trimestre y durante un examen ecográfico de rutina. En ese momento se debe realizar un estudio de anatomía cardíaca fetal para poder distinguirla de los bloqueos secundarios a malformaciones. El ecocardiograma bidimensional con Doppler fetal permite además evaluar el tipo de bloqueo y sus consecuencias en la función cardíaca fetal, la que de estar muy alterada puede llevar a un hidrops fetal. El manejo es expectante en la mayoría de los casos ya que no existe forma de revertir el bloqueo. A pesar que existen reportes que apoyarían el tratamiento precoz de esta patología, no existe evidencia concluyente para apoyar el tratamiento con corticoides a todos estos fetos. En caso de presentar una descompensación hemodinámica, es posible administrar corticoides como primera medida terapéutica con un éxito limitado. Existen otras opciones terapéuticas con resultados inciertos; hasta el momento no se han realizado estudios prospectivos controlados que permitan demostrar la efectividad del tratamiento médico en esta patología fetal. No existe contraindicación del parto vaginal y el uso de pH de cuero cabelludo y oximetría de pulso parecen ser métodos adecuados para la evaluación de la condición fetal intraparto. Es importante remarcar que estos embarazos deben ser controlados por un equipo multidisciplinario, constituidos por perinatólogo, ecografista, neonatólogo y cardiólogo pediátrico; este enfoque permitiría evitar intervenciones innecesarias, anticipar los riesgos fetales y obtener un mejor pronóstico postnatal. Dada la ausencia de información definitiva, recomendamos que cada unidad determine un protocolo específico de tratamiento de los casos de bloqueo AV y de seguimiento de pacientes en riesgo. Es altamente relevante diferenciar entre la paciente sin historia previa, portadora de anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos (bajo riesgo de bloqueo, <5%), de aquella paciente con anticuerpos positivos e historia de un

hijo previo afectado (alto riesgo de recurrencia, cercano al 20%). En nuestra unidad recomendamos el seguimiento con medición semanal del intervalo PR en el grupo de pacientes con historia previa, iniciando corticoides en caso de detectar una prolongación del intervalo PR. En pacientes sin historia previa, recomendamos solo control clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- McCurdy CJ, Reed K. Fetal Arrhythmias. En: Copel JA, Reed KL, eds. Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. New York: Raven Press Ltd., 1995; 253-69.
- Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972;4:85-101.
- Gutierrez M, Figueroa F, Rivero S, *et al.* [Maternal connective tissue disease associated with congenital AV block]. *Rev Med Chil* 1989;117:789-93.
- Parer J. Heart Rate. En: Creasy R, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999; 270-99.
- Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrio-ventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1360-6.
- Silverman N, Schmidt RG. [Ecographic Evaluation of the Fetal Heart]. En: Callen P, ed. [Ecography in Obstetrics and Gynecology]. Madrid: Panamericana S.A., 1995; 314-58.
- Buyon JP, Hiebert R, Copel J, *et al.* Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658-66.
- Figueroa J, Tapia P, Ruiz M, Ocaranza M, Henriquez G. [Prenatal diagnosis and management of one case of complete atrio-ventricular block]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997;62:453-7.
- Julkunen H, Kurki P, Kaaja R, *et al.* Isolated congenital heart block. Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and to SS-B/La. *Arthritis Rheum* 1993;36:1588-98.
- Gordon PA, Khamashta MA, Hughes GR, Rosenthal E. Increase in the heart rate-corrected QT interval in children of anti-Ro-positive mothers, with a further increase in those with siblings with congenital heart block: comment on the article by Cimaz *et al.* *Arthritis Rheum* 2001;44:242-3.
- Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart* 1996;75:190-4.
- Horsfall AC, Neu E, Forrest G, Venables PJ, Field M. Maternal autoantibodies and congenital heart block: clues from two consecutive pregnancies, one in which there was congenital complete heart block and one in which the fetus was healthy. *Arthritis Rheum* 1998;41:2079-80.
- Rosenthal D, Druzin M, Chin C, Dubin A. A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: preemptive, targeted therapy with dexamethasone. *Obstet Gynecol* 1998;92:689-91.
- Silverman E, Mamula M, Hardin JA, Laxer R. Importance of the immune response to the Ro/La particle in the development of congenital heart block and neonatal lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:120-4.
- Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ, Winchester RJ. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. Experience in a mother with a predominance of SS-B (La) antibodies. *Arthritis Rheum* 1987;30:44-9.
- Carter JB, Blieden LC, Edwards JE. Congenital heart block. Anatomic correlations and review of the literature. *Arch Pathol* 1974;97:51-7.
- Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, *et al.* Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:238-42.
- Venables PJ, Brookes SM, Griffiths D, Weiss RA, Boyd MT. Abundance of an endogenous retroviral envelope protein in placental trophoblasts suggests a biological function. *Virology* 1995;211:589-92.
- Vazquez JJ, Garcia J, Gial A, Sobrino JA, Arnalich FJ, Arnaz A. Complete heart block and the HLA system. *Ann Intern Med* 1982;96:126.
- Buyon JP, Winchester R. Congenital complete heart block. A human model of passively acquired autoimmune injury. *Arthritis Rheum* 1990;33:609-14.
- Deng JS, Bair LW, Jr., Shen-Schwarz S, Ramsey-Goldman R, Medsger T, Jr. Localization of Ro (SS-A) antigen in the cardiac conduction system. *Arthritis Rheum* 1987;30:1232-8.
- Li JM, Fan WS, Horsfall AC, *et al.* The expression of human endogenous retrovirus-3 in fetal cardiac tissue and antibodies in congenital heart block. *Clin Exp Immunol* 1996;104:388-93.
- Friedman DM, Kim MY, Copel JA, *et al.* Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: The PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008;117:485-93.
- Copel JA, Buyon JP, Kleinman CS. Successful in utero therapy of fetal heart block. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1384-90.
- Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2335-45.
- Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M, Nir A, Elchalal U. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Circulation* 2009;119:1867-72.
- Begg L, East C, Chan FY, Brennecke S. Intrapartum fetal oxygen saturation monitoring in congenital fetal heart block. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:271-4.

-
28. Van den Berg PP, Nijland R, van den Brand SF, Jongsma HW, Nijhuis JG. Intrapartum fetal surveillance of congenital heart block with pulse oximetry. *Obstet Gynecol* 1994;84:683-6.
29. Kaaja R, Julkunen H, Ammala P, Teppo AM, Kurki P. Congenital heart block: successful prophylactic treatment with intravenous gamma globulin and corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1333-4.
-

Revista de Revistas

Dosis repetidas de corticoides prenatales para mujeres en riesgo de parto prematuro para mejorar los resultados de salud neonatal (1)

Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(6):CD003935.*

Análisis crítico: Jorge Bordeu W.¹, Claudio Vera P-G, MSc^{2,3}, Jorge Carvajal C., PhD²

¹ Programa de Obstetricia y Ginecología, ² Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología; ³ Unidad de Medicina Basada en Evidencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN (1)

Evento de interés: No existe claridad sobre el beneficio de dosis repetidas de corticoides prenatales. **Objetivos:** Evaluar la efectividad y seguridad de dosis repetida(s) de corticosteroides prenatales. **Estrategia de búsqueda:** Se buscó en el Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (al 31 de marzo de 2011), los listados de referencias de estudios obtenidos y se contactó a los autores para mayor información. **Criterios de selección:** Estudios randomizados y controlados sobre mujeres que ya han recibido un curso único de corticosteroides en siete o más días previos y consideradas aún en riesgo de parto prematuro. **Recolección de información y análisis:** Se evaluó la calidad de los estudios y se extrajo información independientemente. **Resultados principales:** Se incluyeron 10 estudios (más de 4.730 mujeres y 5.650 niños) con bajo a moderado riesgo de sesgo. El tratamiento de mujeres que permanecen en riesgo de presentar parto prematuro, 7 o más días después de recibir un curso inicial de corticosteroides prenatales con dosis repetida(s), comparado con tratamiento no repetido, reduce el riesgo de sus niños de presentar los eventos de interés primarios: síndrome de distrés respiratorio [Riesgo Relativo (RR) 0,83; 95% Intervalo de Confianza (IC) 0,75 a 0,91 en 8 estudios con 3.206 niños, número necesario a tratar

(NNT) de 17; 95% IC 11 a 32] y resultados infantiles graves [RR 0,84; 95% IC 0,75 a 0,94 en 7 estudios con 5094 niños, NNT 20; 95% IC 19 a 79]. El tratamiento con dosis repetida(s) de corticosteroides estuvo asociada a una reducción del peso de nacimiento medio [Diferencia Media (DM) -75,79g; 95% IC -117,63 a -33,96 en 9 estudios con 5626 niños]. Sin embargo, los eventos de interés que ajustaron en peso de nacimiento por edad gestacional [peso de nacimiento Z score, múltiplos de la mediana de peso de nacimiento, y pequeños para la edad gestacional (PEG)] no difirieron entre los grupos tratados. En el seguimiento durante la niñez temprana no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niños tratados con corticosteroides prenatales comparados con los no expuestos en relación a los resultados primarios (muertes totales, sobrevida libre de cualquier discapacidad o discapacidad mayor, discapacidad o resultados graves) o en la evaluación de resultados secundarios de crecimiento. **Conclusiones de los autores:** Los beneficios a corto plazo para los niños en términos de menos distrés respiratorio y menos problemas graves de salud en las primeras semanas luego del nacimiento, apoyan el uso de dosis repetida(s) de corticosteroides prenatales en mujeres que permanecen en riesgo de parto prematuro 7 o más días después de un curso inicial. Estos beneficios se asociaron a una pequeña disminución del tamaño de nacimiento.

La evidencia actualmente disponible con seguridad muestra ausencia de daño en la niñez temprana, aunque no muestra beneficio. Es necesario mayor estudio en relación a los beneficios a largo plazo y los riesgos para la mujer y el niño. El meta-análisis de los datos individuales de cada paciente puede clarificar cómo maximizar el beneficio y minimizar el daño.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

Las consecuencias de nacer prematuro impactan en la morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo. Los riesgos del compromiso respiratorio y sus secuelas son más graves a menor edad gestacional, especialmente en los menores de 32 semanas. En Chile se estima corresponden al 1% de los nacidos vivos y su sobrevivencia al año aumenta de 24%, en los nacidos a las 24 semanas, hasta 92% a los nacidos a las 31 semanas (2). El síndrome de distrés respiratorio (SDR) es la principal causa global de morbilidad neonatal precoz y en Chile compromete cerca del 80% de los prematuros menores de 32 semanas determinando la viabilidad de los más extremos (2). Los prematuros sobrevivientes tienen riesgo de sufrir discapacidad neurológica a largo plazo. Estas patologías son las principales determinantes del gasto en salud asociado a prematuridad, por lo que las estrategias que buscan reducir la morbilidad respiratoria en prematuros han recibido una considerable atención.

Existe una sólida evidencia que respalda el uso de un curso único de corticoides prenatales para la reducción del SDR, muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y sepsis precoz, ayudando también a reducir la necesidad del uso de surfactante postnatal y de apoyo vasoactivo (3). Impacto que también ha sido observado en población chilena (2). El seguimiento a largo plazo de niños expuestos a un curso único de corticoides no ha demostrado efectos adversos (3).

Pese a lo anterior, el tratamiento corticoidal prenatal no ha demostrado efectividad en niños nacidos más de 7 días luego de su administración para la reducción de SDR y mortalidad neonatal. Estudios en animales sugieren un beneficio del uso repetido de corticoides y es posible que éste también se observe en aquellas mujeres que persisten con riesgo de presentar un parto prematuro 7 días después del curso inicial. Hasta hace poco, no existía evidencia suficiente que evaluara la administración de cursos repetidos y sus efectos tanto

en la madre como en el niño, por lo cual, solo se recomendó su uso en el contexto de estudios clínicos (4). De estudios de cohorte no randomizados en humanos, surge la preocupación sobre efectos adversos en el peso de nacimiento, sobre el riesgo de infección neonatal, función del eje hipofisis-hipotálamo-suprarrenal (HHS), presión sanguínea neonatal y comportamiento infantil. Otro aspecto no comprobado es la relación con hipertensión del adulto, resistencia insulínica y diabetes. Nuevos estudios controlados randomizados han evaluado dirigidamente el impacto a corto y largo plazo del uso de cursos repetidos de corticoides prenatales, resultados que deben ser sintetizados en el contexto del resto de los estudios existentes.

B. El estudio (1)

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad, usando la mejor evidencia disponible, de dosis repetidas de corticoides prenatales administrados a mujeres que permanecen en riesgo de parto prematuro, 7 o más días después de un curso inicial, con el objetivo principal de disminuir la morbilidad fetal, neonatal e infantil. *Métodos:* Revisión Sistemática Cochrane de estudios controlados randomizados que comparan eventos de interés para:

Tipos de participantes: Los autores identificaron estudios que incluyeran mujeres consideradas en riesgo de presentar parto prematuro que recibieron un curso único de corticoides, 7 o más días previos a la intervención. Además definieron a priori subgrupos para evaluar separadamente los eventos de interés de mujeres y niños, basado en las razones por las que se consideró en riesgo de parto prematuro (rotura prematura ovular, metrorragia, amenaza de parto prematuro, incompetencia cervical, preeclampsia, restricción de crecimiento fetal, y el número de fetos in útero: simples, gemelares o de mayor orden).

Tipos de intervención: Los autores consideraron intervenciones a corticoides administrados a la mujer por vía intravenosa, intramuscular u oral, comparado con placebo o no placebo. Excluyeron estudios en los que se administró corticoides directamente al feto. Definieron subgrupos a priori para la evaluación separada de eventos de interés para mujeres y niños, según el tipo de corticoides utilizados, el intervalo entre cursos, en número de cursos planeados y los administrados, la dosis semanal planeada, la vía de administración, y la edad gestacional.

Eventos de interés:

Resultados primarios. Los autores seleccionaron los eventos de interés primarios de los estudios

originales más representativos y de importancia clínica en medición de efectividad y seguridad, incluidos resultados graves para las madres y niños, y del niño como neonato, infante y adulto.

Resultados secundarios: Incluyen otras medidas de efectividad, complicaciones, y satisfacción con el cuidado y servicio de salud utilizado.

C. Análisis crítico

Revisión sistemática guiada por protocolo que define una pregunta clara y focalizada: ¿Son efectivos y seguros los corticoides administrados en forma repetida a pacientes en riesgo de parto prematuro que permanecen en riesgo, 7 o más días después de un curso inicial para la prevención de enfermedad respiratoria neonatal?

¿Fueron claros y apropiados los criterios para la inclusión y exclusión de estudios?

Los autores tuvieron por objetivo incluir todos los estudios randomizados publicados, no publicados y en desarrollo que reportaran información sobre la comparación de eventos de interés para mujeres en riesgo de parto prematuro, randomizadas a recibir dosis repetida(s) de corticoides prenatales comparadas con controles a quienes se administró un curso único de corticoides, con o sin administración de placebo adicional. Los estudios usan alguna forma de aleatorización y reportan resultados para uno o más de los eventos de interés presentados.

¿Es poco probable que se pasaran por alto estudios relevantes?

Los autores aplicaron una estrategia de búsqueda en el Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trial Register (31 marzo 2011), que incluye estudios obtenidos de: búsqueda cuatrimestral del Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); búsqueda semanal de MEDLINE y EMBASE; búsqueda manual de 30 revistas y presentaciones de conferencias; alertas semanales de 44 revistas y alertas vía e-mail mensual de BioMed Central. Se buscaron las referencias de los estudios incluidos y de otras revisiones y de los estudios listados como "en curso" en la versión previa de la revisión sistemática. Los autores evaluaron los estudios considerados para inclusión independiente de sus resultados; resolvieron cualquier diferencia de opinión por discusión; no hubo ciego en relación a la autoría de los estudios; no se aplicaron restricciones por idioma. No incluyeron base de datos LILACS ni registros prospectivos de estudios randomizados.

¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?

Dos autores, independientemente, evaluaron el

riesgo de sesgo de cada estudio usando criterios pre-especificados (5), las discrepancias las resolvieron por discusión. Evaluaron: generación de secuencia; ocultamiento de la asignación; ciego; datos de resultados incompletos (retiros, abandonos, desviaciones de protocolo); sesgo de reporte, otras fuentes de sesgo junto a una evaluación global de sesgo. Dos revisores extrajeron información independientemente, usando un formato prediseñado. Resolvieron las discrepancias a través de discusión. Cuando la información fue poco clara, se intentó contactar a los autores de la publicación original para aportar mayores detalles. No describen el nivel de concordancia entre los revisores.

¿Cuáles fueron los resultados?

Los autores incluyeron 10 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 4.733 mujeres y 5.700 recién nacidos. Tres estudios en curso o con datos no publicados no fueron incluidos en la síntesis. El resultado de la síntesis de los principales eventos de interés primarios para los neonatos se resumen en la Tabla I. No encontraron diferencias para los múltiplos de la mediana del peso de nacimiento, para peso de nacimiento de pequeño para la edad gestacional, ni para ningún otro evento de interés primario para los neonatos (enfermedad respiratoria grave, mortalidad fetal o neonatal, enfermedad pulmonar crónica, hemorragia intraventricular). No se encontraron diferencias significativas para los eventos de interés primarios para los niños (mortalidad en seguimiento precoz, supervivencia libre de discapacidad, supervivencia libre de discapacidad severa, eventos adversos graves en la niñez. No se encontraron diferencias significativas para los eventos de interés primarios maternos (corioamnionitis o sepsis puerperal).

Se encontraron diferencias significativas en eventos de interés secundarios para el neonato a favor del uso repetido de corticoides comparado con placebo o no uso: menor utilización de ventilación mecánica, menor necesidad de suplementación de oxígeno, menor uso de surfactante, menor uso de agentes inotrópicos, menor frecuencia de ductus arterioso persistente. También se encontraron diferencias en otros parámetros de la biometría al nacer asociados al uso repetido de corticoides como la menor circunferencia craneana promedio y su score Z. Si bien la síntesis de los estudios muestra menor talla promedio al nacer no se describe la heterogeneidad y no se confirma en los estudios que evaluaron su score Z. Estudios que evalúan la biometría al alta hospitalaria no confirman las diferencias encontradas al nacer, sin diferencias significativas en los parámetros evaluados. No se observó diferencias en otros eventos de interés

Tabla I

RESULTADO DE LA SÍNTESIS PARA EVENTOS DE INTERÉS PRIMARIOS EN RN DEL EFECTO DE DOSIS REPETIDAS VS CURSO ÚNICO DE CORTICOIDES ANTENATALES EN RIESGO DE PARTO PREMATURO AL MENOS 7 DÍAS DESPUÉS DEL CURSO INICIAL

| Eventos de interés primarios para el recién nacido | n | Estudios | RR | IC 95% | Heterogeneidad* | NNTB | IC 95% |
|---|-------|----------|--------|-----------------|-----------------|------|---------|
| Síndrome de distrés respiratorio | 3.233 | 8 | 0,83 | 0,75 a 0,91 | Ausente | 17 | 11 a 32 |
| Compuesto de compromiso neonatal grave Δ | 5.094 | 7 | 0,84 | 0,75 a 0,94 | Ausente | 30 | 19 a 79 |
| Enfermedad respiratoria grave | 4.826 | 6 | 0,80 | 0,56 a 1,14 | Presente | n/a | n/a |
| Biometría | n | Estudios | MD | IC 95% | Heterogeneidad* | | |
| Peso de nacimiento en gramos (no ajustado por edad gestacional) | 5.626 | 9 | -75,79 | -117,63 a 33,96 | Ausente | | |
| Score Z para peso de nacimiento | 1.256 | 2 | -0,11 | -0,23 a 0,00 | Ausente | | |

secundarios evaluados como duración del soporte ventilatorio, la duración de la suplementación de oxígeno, el riesgo de morbilidad infecciosa, hemorragia intracraneana grados 3 o 4, leucomalasia periventricular, enterocolitis necrotizante o retinopatía del prematuro.

No se encontraron diferencias en los eventos de interés secundarios para el seguimiento de niños disponible para 4 estudios en relación con compromiso o discapacidad neurológica o las evaluaciones del crecimiento posterior.

No se encontraron diferencias en los eventos de interés secundarios para la madre relacionados con riesgo de rotura prematura de membranas, hipertensión, modalidad del parto, hemorragia posparto y fiebre posparto. Otros eventos de interés secundarios para la madre fueron reportados en forma inconsistente entre los estudios. Por otro lado no hay datos reportados de eventos de interés importantes para las madres como depresión posparto, lactancia, satisfacción con el tratamiento, calidad de vida. *¿Fueron consistentes los resultados de estudio a estudio?*

Los autores realizaron síntesis cuantitativa expresada en riesgo relativo (RR) y número necesario a tratar para beneficio o daño (NNTB o NNTD), éste último estimado a partir de la medida resumen de diferencias de riesgo. Evaluaron heterogeneidad estadística en cada meta-análisis usando estadísticas T^2 , I^2 y Chi^2 . Consideraron la heterogeneidad

como sustancial si T^2 es mayor que cero, e I^2 es mayor que 30% o hubo un bajo valor p (menos de 0,10) en el test Chi^2 para heterogeneidad. Cuando identificaron altos niveles de heterogeneidad entre los estudios, realizaron análisis de sensibilidad.

Conclusiones de los autores. Los beneficios a corto plazo para los neonatos prematuros en disminuir el riesgo de SDR y eventos adversos graves sustentan el uso de dosis repetidas de corticoides para madres en riesgo de parto prematuro, más de 7 días luego de un curso inicial. Los riesgos se asocian a menor tamaño al nacer. No se observan beneficios ni daños en el seguimiento durante la niñez temprana. Proponen la necesidad de evaluar los riesgos a largo plazo y la necesidad de meta-análisis a nivel de paciente individual para clarificar como maximizar el beneficio y minimizar el daño.

Comentarios del análisis. Revisión sistemática de alta calidad metodológica con procedimientos estándar para minimizar el riesgo de sesgo en la selección de los estudios, la extracción de datos y el análisis. Incluye estudios de moderada a alta calidad metodológica, con estudios pendientes por incluir y potencial información no incluida en la síntesis que está restringida a los estudios con información disponible. Pese a lo anterior, se estima que la posibilidad de cambiar las conclusiones actuales es baja. Las conclusiones de los autores reflejan el análisis realizado.

Implicancias en la práctica: Los beneficios a corto

plazo para los recién nacidos apoyan el uso de dosis repetidas de corticoides para la reducción de SDR y eventos de interés graves en los neonatos.

La reducción del peso del recién nacido no se mantiene al ajustar por edad gestacional, las diferencias antropométricas iniciales no se observan en el seguimiento a corto plazo.

La limitada evidencia disponible es tranquilizadora en no mostrar daño aunque tampoco beneficio durante la infancia temprana.

Corticoides repetidos debieran ser considerados en mujeres que permanecen en riesgo de parto prematuro 7 o más días después de un curso inicial, y tiene menos de 34 semanas de gestación.

La paciente debiera ser informada acerca de los beneficios y riesgos conocidos, que no son tan importantes como el primer curso de corticoides; así también, debiera ser informada del limitado conocimiento en relación a su influencia a largo plazo

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD003935.
- 2 Morgues M. Análisis epidemiológico de los recién nacidos con menos de 32 semanas en la Red Pública de Salud de Chile. Quinquenio 2000-2004. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud de Chile, 2004:39.
- 3 Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
- 4 Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consens Statement* 2000;17(2):1-18.
- 5 *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. En: Higgins JPT, Green S. (editors): *The Cochrane Collaboration*, 2009.

ÍNDICE DE MATERIAS, VOLUMEN 76, AÑO 2011

Número 1:

- Tras el cumplimiento del 5° objetivo del milenio: Mortalidad materna, Chile 2008. Editorial. Enrique Donoso S. pp 1-2.
- Análisis de la mortalidad perinatal, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España: 2000-2009. Esther Cruz G., María Lapresta M., Raquel Crespo E., Yasmina José G., Pilar Andrés O., Javier Tobajas H. pp 3-9.
- Obesidad pregestacional y riesgos de intolerancia a la glucosa en el embarazo y diabetes gestacional. Pamela Nava D., Adriana Garduño A., Silvia Pestaña M., Mauricio Santamaría F., Gilberto Vázquez DA., Roberto Camacho B., Javier Herrera V. pp 10-14.
- Control ecográfico post inserción de dispositivo intrauterino. Daniel Veloso M., Germán Lobos A, Norma Aliste S., Carla Rojas G., Pilar García M., Pascal Patrick Matzler. pp 15-20.
- Incidencia y asociaciones de arteria umbilical única en recién nacidos. Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 1998-2010. Julio Nazer H., Catalina Jarpa, Lucía Cifuentes O. pp 21-25.
- Índices antropométricos para la evaluación de la embarazada y el recién nacido: Cálculo mediante tablas bidimensionales. Rudecindo Lagos S., Ximena Ossa G., Luis Bustos M., Juan Orellana C. pp 26-31.
- Cirugía oncoplástica para cáncer mamario: Mejorando estéticamente la reseccabilidad. Rodrigo Iglesias G., Rodrigo Cabello P., Montserrat Fontbona T., Ramón Baeza S., Marcela Amar C. pp 32-36.
- Carcinoma sarcomatoide monofásico de mama: Caso clínico. Elba Carballo N., Alberto Pérez P.,

Vanesa Buján C., Eva María Guldrís N., Margarita Gil A., Magdalena Porto Q. pp 37-41.

- Complicaciones tardías de la terapia láser como tratamiento de la transfusión feto-fetal: Caso clínico. Mauro Parra C., Josefina Bascuñán A., Camila Valencia M., Gustavo Rencoret P., Rafael Caballero T., Susana Quezada L. pp 42-46.
- Síndrome de Turner con mosaicismo 45x/46xy: Reporte de caso. Wilmar Saldarriaga Gil, Fernando Ávila Sánchez, Carolina Isaza de Lourido. pp 47-51.
- VIH/SIDA: Comportamiento epidemiológico de la transmisión vertical en el contexto general de la infección en Chile. Enrique Valdés R., Alvaro Sepúlveda M., Paula Candia P., Carolina Sepúlveda V., Karinna Lattes A. pp 52-57.

Número 2:

- In Memoriam. Profesor Dr. Jaime Zipper Abrogan. Dr. Valentín Trujillo Sibilla. pp 61-63.
- Percepción de las mujeres y sus parejas sobre la calidad de vida en el climaterio. Alide Salazar M., Tatiana Paravic K., Omar Barriga. pp 64-70.
- Variaciones nucleolares en la transformación celular del epitelio mamario. Ricardo Cornejo U. pp 71-75.
- Embolización selectiva de arterias uterinas en la resolución de patologías ginecológicas y emergencias obstétricas. Rodrigo Guzmán R., Patricio Vargas H., Julio Astudillo D., Rodrigo Riveros K., Masami Yamamoto C. pp 76-85.
- Deficiencia de vitamina A en adolescentes no gestantes y gestantes de Maracaibo, Venezuela. Pablo Ortega F., Jorymar Leal M., Daysi Amaya C., Lidia Mejías C. pp 86-93.

- Experiencia piloto con el uso extendido de un anticonceptivo oral combinado de baja dosis de estrógeno. Ernesto Pizarro O. pp 94-101.
- Factores de riesgo de depresión posparto en puérperas venezolanas valoradas por medio de la escala de Edimburgo. José Urdaneta M., Ana Rivera S, José García I., Mery Guerra V., Nasser Baabel Z., Alfi Contreras B. pp 102-112.
- Neoplasia primaria sincrónica de endometrio y ovario: a propósito de un caso. Diana Sandoval Martínez, Ernesto García Ayala, Henry Mayorga Anaya. pp 113-117.
- Osteoporosis transitoria del embarazo: caso clínico. Sara Iacoponi, Marcos Cuerva G., Fernando Magdaleno D., Antonio González G. pp 118-121.
- Cáncer de colon metastásico diagnosticado durante el tercer trimestre de la gestación. Yasmina José G., Oscar Gil L., María Lapresta M., Esther Cruz G., José Manuel Campillos M., Javier Tobajas H. pp 122-126.
- Placenta percreta, experiencia en 20 años del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. Daniel Abehsera D., Cristina González B., Sara López M., Marta Sancha N., Fernando Magdaleno D. pp 127-131.
- B., Fernando Magdaleno D., Silvia García B. pp 162-168.
- Factores de riesgo prenatales en la muerte fetal tardía, Hospital Civil de Guadalajara, México. J. Guadalupe Panduro B., J. Jesús Pérez M., Elizabeth Guadalupe Panduro M., Juan Francisco Castro H., María Dolores Vázquez G. pp 169-174.
- Ictus isquémico poscefalea migrañosa en gestante a término. Carlos Iglesias S., Daniel Abehsera D., Mireia Cruceyra B., Onica Armijo L., Antonio González G. pp 175-179.
- Dispositivo intrauterino intravesical en expulsión en embarazo de tercer trimestre: reporte de un caso. Ernesto Perucca P., Valentina Rojas R., Moisés León V., Eduardo Cuellar J., Pilar Rivera A., Nicolás Escorza L. pp 180-182.
- Embarazo con acromegalia materna asociada a crecimiento intrauterino fetal retardado. María De la Calle Fernández Miranda, María Calomarde R., Carlos Iglesias S., Alberto Fernández G., Roberto Rodríguez G., Fernando Magdaleno D., Félix Omeñaca T., Antonio González G. pp 183-187.
- Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. Alvaro Insunza F., Jorge Carrillo T., Ernesto Behnke G. pp 188-206.

Número 3:

- Fecundidad en Chile: 2000-2008. Editorial. Enrique Donoso S. pp 135-137.
- Sexualidad e histerectomía: diferencias entre un grupo de mujeres con y sin ooforectomía. María Teresa Urrutia S., Alejandra Araya G., Oslando Padilla P. pp 138-146.
- Tumores cardiacos fetales: diagnóstico ecográfico, evolución y tratamiento. Nuria López V., Roberto Rodríguez G., Gabriel Vegas G., María De la Calle Fernández Miranda, Antonio González G. pp 147-154.
- Mortalidad perinatal en gestaciones múltiples. Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España: 2000-2009. Esther Cruz G., Raquel Crespo E., Yasmina José G., Pilar Andrés O., María Lapresta M., Javier Tobajas H. pp 155-161.
- Enfermedad de Chagas y embarazo. Laura Blasco G., Vanesa Nuñez M., Mireia Cruceyra

Número 4:

- XXXIII Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología. El Congreso de la salud integral de la mujer. Editorial. Luis Martínez M. pp 213-214.
- Cistoureteropexia laparoscópica tipo Burch para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzos: seguimiento a largo plazo. Gustavo Calle G., José De Los Ríos P., Juan Castañeda R., Eduardo Serna A., Ricardo Vásquez R., Adriana Arango M., Henry Muñoz S., Carlos Buitrago D. pp 215-219.
- Función sexual autoinformada en mujeres venezolanas con menopausia natural y quirúrgica. Nasser Baabel Z., José Urdaneta M., Alfi Contreras B. pp 220-229.
- Relación de trombofilia con infertilidad y pronóstico reproductivo en técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. Revisión sistemática. Juan Enrique Schwarze M., Claudia Albornoz G. pp 230-235.

- Neoplasia intraepitelial de cuello uterino en un área de salud de la Isla de la Juventud, Cuba: 1999-2008. Heenry Dávila Gómez, Abel García Valdés, Félix Álvarez Castillo, Yunion Castillo Blanco, Laritza Imengana Fonte, Zaskia Matos Rodríguez. pp 236-243.
 - Esterilización tubaria transvaginal: serie de casos. Hernán Quinchavil A., Francisco Kaplan D., Magaly Martínez L., Oscar Becerra A., Tiare Hevia G. pp 244-247.
 - Manejo conservador de la torsión anexial: ¿una alternativa o una obligación frente a un posible error de apreciación por parte del cirujano? Milena Zamboni T., Gonzalo Palominos S., Felipe Núñez V., Guillermo Durruty V., David Mayerson B., Nicanor Barrena M., Pablo Zoroquiain V., Roger Gejman E., Cristián Pomés C., Mauricio Cuello F. pp 248-256.
 - Enfermedad de Steinert y embarazo: caso clínico. Sara Iacoponi, Marcos Cuerva G., María De la Calle FM., Roberto Rodríguez G., Antonio González G. pp 257-260.
 - Hidrops fetal no inmune por anemia diseritropoyética congénita. Laura Blasco G., Blanca Paredes R., Roberto Rodríguez G., Mar Muñoz M., Lucía Deiros B. pp 261-264.
 - Ligadura vaginal de arterias uterinas en hemorragia posparto: técnica simple, rápida y efectiva. Hernán Santander M., Marcelo Araneda R., Cristián Sepúlveda M., Roberto Velásquez G. pp 265-268.
 - Manejo del cáncer de recto durante el embarazo. Angie Vergara R., Oscar Nariño R., Sergio Carvajal C., Jorge Carvajal C. pp 269-274.
 - Desempeño de los procedimientos laparoscópicos en ginecología: adquisición y mantenimiento de la idoneidad. Víctor Vázquez Zárate, Jorge Zepeda Zaragoza, Carlos Briones Landa, Mariana Hernández Ruiz. pp 275-281.
- Número 5:**
- Aborto terapéutico y ética científica. Editorial. Carlos Valenzuela Y. pp 285-289.
 - Protocolo largo con análogos de GnRH versus protocolo corto con antagonistas: ¿existen diferencias en cuanto a los resultados de los ciclos de FIV-ICSI? Laura Blasco G., Onica Armijo L., Bárbara Castro M., Sonia Lobo M., Carolina González V., Juan Manuel Montejo G., M. Carmen Cuadrado M., Beatriz Fernández M. pp 290-293.
 - Calidad de atención programa AUGE cáncer cérvicouterino: diferencias y similitudes entre usuarias y profesionales. Miriam Ximena Concha P., María Teresa Urrutia S. pp 294-301.
 - Factores obstétricos claves en los resultados neonatales y a los dos años de seguimiento en la prematuridad extrema. Nayara López C, Mar González A., Laura Álvarez C., Nuria Martínez S., Antonio González G., Félix Omeñaca T., Belén San José V. pp 302-310.
 - La consulta ginecológica en la adolescencia bajo la óptica de médicos ginecólogos de la ciudad de Río de Janeiro. Sandra de Moraes Pereira, Stella R. Taquette. pp 311-317.
 - Estudio descriptivo del cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España. Tamara Illescas M., Pluvio Jesús Coronado M., María Dolores Ortega H., Patricia Soler R., Gloria Costa M., Joaquín Montalvo M. pp 318-324.
 - Implementación universal de un cribado de defectos congénitos de garantía en un área sanitaria: área hospitalaria de Valme, Sevilla, España. José A. Sainz B., Rosa Serrano R., Ignacio Peral M., Enriqueta Turmo F., Antonio Moro O., Carmen Almeida G., Virginia Caballero F., Rogelio Garrido T. pp 325-333.
 - Histerectomía radical vaginal en cáncer cérvicouterino de estadio precoz. Erasmo Bravo O., Santiago Parry R., Catalina Alonso M., Sergio Rojas S. pp 334-337.
 - Enfermedad periodontal como factor de riesgo para presentar resultados perinatales adversos. José de Jesús Zermeño N., Clara del Carmen Flores A., Donato Saldívar R., Juan Antonio Soria L., Miriam Garza R., José Luis Iglesias B. pp 338-343.
 - Beneficios no anticonceptivos de 0,02 mg de etinilestradiol/2 mg de acetato de clormadinona administrados en un régimen de 24+4 días. Hans Peter Zahradnik, Aida Hanjalic - Beck, Andrea Schilling Redlich. pp 344-353.
-

- Traumatismo materno grave y cirugía múltiple con resultado perinatal exitoso. Jorge Hasbún H., Susana Benítez S., Rodrigo Cornejo R., Ramón Asencio C., José Luis Navarro A., Stefan Danilla E. pp 354-358.
- Influencia de componentes de la matriz extracelular en la agresividad y potencial invasor del cáncer cervicouterino. ¿Qué hay de nuevo? Paula Segura H., Leonor Moyano S. pp 359-364.
- El papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de ovario: revisión de la literatura. Benjamín Bianchi G., Gonzalo Silva P, Claudia Carvajal C., Alejandro Santini B. pp 365-375.
- vajal C., Miriam González O. Eghon Guzmán B., Ricardo Gómez M., Monserrat Abarca E., Enrique Oyarzún E. pp 404 - 411
- Diferencias en el metabolismo lipídico, niveles de homocisteína, folato y vitamina B12 entre gestaciones gemelares y únicas. Marcos Cuerva G., María Gil M., Sara Iacoponi, María De La Calle F., Antonio González G. pp 412 - 416.
- Cáncer sincrónico: neoplasias ginecológicas concurrentes de cuello, ovario y trompa. Caso clínico. Bárbara Castro M., Israel Ortega S., Javier de Santiago G., Alicia Hernández G. pp 417 - 419.

Número 6:

- ¿Está aumentando la mortalidad perinatal en Chile?. Editorial. Enrique Donoso. pp 377 - 379
- Recidivas de endometriomas ováricos tras cirugía laparoscópica. Nayara López C., Lucía Paz R., Alicia Hernández G., Javier De Santiago G., Belén San José V. pp 380 - 388.
- Tumores Phyllodes de mama: clínica, tratamiento y pronóstico. Hospital Universitario de Canarias, España. Olivia Orribo M., Raysé Rodríguez R., Leticia Melgar V., Francisco Fernández R., Francisco De La Torre F. pp 389 - 394.
- Histerectomía laparoscópica total: manejo ambulatorio. Experiencia Clínica del Prado, Medellín, Colombia. Gustavo Calle G., José De Los Ríos P., Juan Castañeda R., Eduardo Serna A., Ricardo Vásquez R., Adriana Arango M., Henry Muñoz S., Alvaro Escobar F., Ana Mejía B., Germán García S. pp 395 - 399.
- Tumor de colisión de cérvix uterino: presentación de 17 casos. Ernesto García A., Carlos García R., Diana Sandoval M. pp 399 - 403.
- ¿Existe un aumento de los nacimientos en Chile en el periodo 2000 - 2009? Análisis de los principales indicadores materno-infantiles de la década. Rogelio González P., Jyh - Kae Nien S., Claudio Vera P-G., José Poblete L., Jorge Carvajal C., Miriam González O. Eghon Guzmán B., Ricardo Gómez M., Monserrat Abarca E., Enrique Oyarzún E. pp 404 - 411
- Diferencias en el metabolismo lipídico, niveles de homocisteína, folato y vitamina B12 entre gestaciones gemelares y únicas. Marcos Cuerva G., María Gil M., Sara Iacoponi, María De La Calle F., Antonio González G. pp 412 - 416.
- Cáncer sincrónico: neoplasias ginecológicas concurrentes de cuello, ovario y trompa. Caso clínico. Bárbara Castro M., Israel Ortega S., Javier de Santiago G., Alicia Hernández G. pp 417 - 419.
- Tumores müllerianos mixtos malignos uterinos. Yasmina José G., Fernando Puig F., Laura Baquedano M., Alberto Lanzón L., Sandra Vicente A., Miguel Ruiz C. pp 420 - 426.
- Embarazo postrasplante hepático: Reporte de un caso y revisión de la evidencia actual. Ernesto Perucca P., Moisés León V., Sylvia Márquez C., Danny Mendoza G., Eduardo Cuellar J., Nicolás Escorza L., Pilar Rivera A., Valentina Rojas R. pp 427 - 430.
- Apoptosis placentaria: mecanismos moleculares en la génesis de la preclampsia. Marcelo Rodríguez G., Constanza Couve P., Gabriela Egaña U., Verónica Chamy P. pp 431 - 438.
- Ablación endometrial por histeroscopia: resultados, prevención y manejo de complicaciones. Anibal Scarella C., Verónica Chamy P., Hugo Sovino S. pp 439 - 448.
- Bloqueo cardiaco fetal completo. Reporte de dos casos y revisión de la literatura. Carlos Siles G., Alfredo Hernández A., Alexandra Calvo Q., Angie Vergara R., Gonzalo Urcelay M., Jorge Carvajal C. pp 449 - 456.
- Dosis repetidas de corticoides prenatales para mujeres en riesgo de parto prematuro para mejorar los resultados de salud neonatal. Crowther CA., Mckinlay CJD., Middleton P., Harding JE. pp 457 - 461.

MAESTROS Y SOCIOS DE LA SOCIEDAD CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

SOCIOS FUNDADORES

Aguilar Pavéz, Gonzalo (†)
Aguirre Pinto, Humberto (†)
Albertz Müller, Arturo (†)
Allamand Madaune, Juan (†)
Andwanter Schmidt, Klaus
Avenidaño Portius, Onofre (†)
Avilés Beunza, Víctor Manuel (†)
Bunster Montero, Eduardo (†)
Cruz Muñoz, Héctor (†)
Durán Buendía, Alfredo (†)
Gacitúa Guzmán, Víctor Manuel (†)
Galán Nilo, Guillermo (†)
García Valenzuela, Raúl (†)
Keymer Fresno, Eduardo (†)
Koch Stecher, Walter (†)
Larenas Ovalle, Alfredo (†)
Lizana Farías, Leoncio (†)
Mahn Hecker, Erna (†)
Malfanti M, Juan (†)
Massa Sassi, Miguel (†)
Matus Benavente, Víctor (†)
Matus Hermosilla, Leoncio (†)
Monckeberg Bravo, Carlos (†)
Monetta Ormazábal, Olga (†)
Pérez Olivares, Carlos (†)
Prado Reyes, Andrés (†)
Puga Mediburi, Juan (†)
Ramírez Bravo, Carlos (†)
Rodríguez Velasco, Aníbal (†)
Saavedra Aguirre, Carlos (†)
Sanhueza Donoso, Hernán (†)
Tisné Brousse, Luis (†)
Urzúa Souper, Oscar (†)
Wood Walters, Juan (†)

MAESTROS CHILENOS DE LA OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA LATINOAMERICANA

Aguilera Vischi, Eneida; Octubre 2003, Santa Cruz, Bolivia
Avenidaño Portius, Onofre; Octubre 1984, Caracas, Venezuela (†)
Avilés Beunza, Víctor Manuel; Octubre 1987, Ciudad de Guatemala, Guatemala (†)
Bianchi Larre, Raúl; Octubre 2005, República Dominicana (†)
Briones Monsalves, Humberto; Diciembre 1993, Ciudad de Panamá, Panamá (†)
Campodonico Garibaldi, Italo; Noviembre 1999, Ciudad del Salvador, El Salvador
Escudero Bahamondes Pablo; Octubre 2008, Mendoza, Argentina
García Valenzuela, Raúl; Octubre 1987, Ciudad de Guatemala, Guatemala (†)
García-Huidobro López, Marcial; Diciembre 1993, Ciudad de Panamá, Panamá
Gómez Rogers, Carlos; Octubre 2005, República Dominicana
Herrera Moore, Mario; Diciembre 1993, Ciudad de Panamá, Panamá (†)
Gayán Barba, Patricio; Septiembre 2011, Managua, Nicaragua
Pérez Sánchez, Alfredo; Diciembre 1993, Ciudad de Panamá, Panamá
Molina Cartes, Ramiro; Septiembre 2011, Managua, Nicaragua
Rubio Madariaga, Ramón; Noviembre 1999, Ciudad del Salvador, El Salvador
Saavedra Macaya, Raúl; Diciembre 1993, Ciudad de Panamá, Panamá (†)
Segovia Polla, Sylvia; Diciembre 1993, Ciudad de Panamá, Panamá (†)

Tisné Brousse, Luis; Octubre 1984, Caracas, Venezuela (†)
 Vela Peebles Patricio; Octubre 2008, Mendoza, Argentina
 Wild Ambroggio, Rodolfo; Octubre 2003, Santa Cruz, Bolivia

MAESTROS DE LA OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA CHILENA

Avendaño Portius, Onofre; 15 de noviembre 1983 (†)
 Avilés Beunza, Víctor Manuel; 15 de octubre 1980 (†)
 Briones Monsalves, Humberto; 4 de noviembre 1980 (†)
 Campodonico Garibaldi, Italo; 4 de noviembre 1993
 Escudero Bahamondes, Pablo; 22 de noviembre 2007
 García Valenzuela, Raúl ; 15 de octubre 1980 (†)
 García-Huidobro López, Marcial; 4 de noviembre 1993
 Gayán Barba, Patricio; 22 de noviembre 2009
 Gómez Rogers, Carlos; 4 de noviembre 1993
 Herrera Moore, Mario; 4 de julio 1996 (†)
 Molina Cartes, Ramiro; 22 de noviembre 2009
 Osorio Pérez Raúl; 13 de noviembre 2011
 Pérez Sánchez, Alfredo; 22 de noviembre 2007
 Rodríguez Velasco Aníbal; 15 de noviembre 1983 (†)
 Rubio Madariaga, Ramón; 12 de noviembre 1997
 Saavedra Macaya, Raúl; 4 de noviembre 1993 (†)
 Segovia Polla, Sylvia; 4 de noviembre 1993 (†)
 Tisné Brousse, Luis; 18 de agosto 1983 (†)
 Vela Peebles, Patricio; 22 de noviembre 2007
 Wild Ambroggio, Rodolfo; 13 de noviembre 2011
 Wood Walters, Juan; 15 de octubre 1980 (†)

SOCIOS HONORARIOS NACIONALES

Albertz Müller, Arturo; 31 de agosto 1959 (†)
 Aendaño Portius, Onofre; 12 de noviembre 1971 (†)
 Aguilera Vischi, Eneida; 12 de noviembre 1997
 Avilés Beunza, Víctor Manuel; 10 de noviembre 1953 (†)
 Bianchi Larre, Raúl; 7 de noviembre 1995 (†)
 Briones Monsalves, Humberto; 16 de noviembre 1983 (†)
 Bunster Montero, Educaro; 31 de agosto 1959 (†)
 Campodonico Garibaldi, Italo; 4 de diciembre 1981
 Croxatto Avoni, Horacio; 22 de noviembre 2007
 Cruz Muñoz, Héctor; 31 de agosto 1959 (†)
 De la Barra González, Arturo; 4 de diciembre 1981(†)
 Donoso Siña, Enrique; 13 de noviembre 2011

Gacitúa Guzmán, Víctor Manuel; 4 de diciembre 1959 (†)
 García Valenzuela, Raúl; 7 de noviembre 1969 (†)
 García-Huidobro López, Marcial; 5 de diciembre 1975
 Gayán Barba, Patricio; 12 de noviembre 1997
 Gormaz Saavedra, Gustavo; 14 de noviembre 2001
 Guilloff Fische, Enrique; 13 de noviembre 2011
 Guzmán Bustamante, Eghon; 13 de noviembre 2011
 Guzmán Serani, René; 1 de septiembre 1992 (†)
 Herrera Moore, Mario; 4 de diciembre 1981 (†)
 Iglesias Díaz, Joaquín; 4 de noviembre 1993
 Korner Anwandter, Víctor; 2 de mayo 1939 (†)
 Krug Peñafiel, Alberto; 26 de noviembre 1987 (†)
 Lizana Farías, Leoncio; 24 de abril 1980 (†)
 Mayorga Riffo, Luis; 1 de diciembre 1977 (†)
 Miranda Venegas, Cristián; 22 de noviembre 2007
 Monckeberg Bravo, Carlos; 7 de diciembre 1965 (†)
 Oyarzún Ebersperger, Enrique; 22 de noviembre 2009
 Puga Mendiburu, Juan; 15 de octubre 1955 (†)
 Ramírez Bravo, Carlos; 7 de diciembre 1965 (†)
 Ramírez Piña, Hernán; 24 de abril 1981
 Rodríguez Silva, Fernando; 28 de noviembre 1985 (†)
 Rodríguez Velasco, Aníbal; 26 de abril 1974 (†)
 Rubio Madariaga, Ramón; 30 de noviembre 1989
 Ruiz Flores, Mercedes; 22 de noviembre 2009
 Saavedra Macaya, Raúl; 13 de noviembre 1991 (†)
 Saumann Beseler, Alfredo; 22 de noviembre 2007(†)
 Segovia Polla, Sylvia; 28 de noviembre 1985 (†)
 Suárez Pacheco, Eugenio; 13 de noviembre 2011
 Tisné Brousse, Luis; 12 de noviembre 1971 (†)
 Tisné Torreblanca, Jorge; 10 de noviembre 2005
 Vela Peebles, Patricio; 24 de noviembre 1999
 Vieira Volpi, Abel; 6 de abril 1974 (†)
 Wood Walters, Juan; 24 de diciembre 1950 (†)
 Zañartu Orrego, Juan; 5 de diciembre 1967

SOCIOS ACTIVOS

Abarzúa Camus, Fernando; 7 de mayo 2002
 Adana Vargas, Agustín; 22 de noviembre 1977
 Aedo Monsalves, Sócrates; 6 de junio 2006
 Aguilera Peña, Susana; 6 de junio 2006
 Aguilera Vischi, Eneida; 6 de diciembre de 1955
 Aitken Lavanchy, Sergio ; 19 de agosto 1986
 Alba Stram, Juan Francisco; 16 de septiembre 1980
 Aliaga Pinto, Patricia; 4 de junio 1985
 Almuna Vivanco, Ramón; 4 de diciembre 1973
 Alvarado Sommer, Carmen Luz; 28 de abril 1998
 Améstica Leyton, Oscar; 8 de noviembre 1966
 Anselmo García, José; 6 de noviembre 1956

- Arias Gálvez, Carlos; 17 de abril 1979
Arraztoa Valdivieso, José.; 18 de abril 2006
Astorquiza Labora, Juan; 23 de noviembre 1976
Astudillo Díaz, Julio; 15 de mayo 2007
Atala Yazigi, Claudio; 27 de diciembre 1977
Avilés Lambie, Guillermo; 20 de noviembre 1973
Babul Jacob, Jorge; 14 de diciembre 1982
Bahamonde Iribarra, Hernán; 25 de agosto 1971
Baladrón Baltierra, Mario; 18 de junio 1991
Barrero Ponce, Raúl; 20 de noviembre 1990
Barros Gonzalez, Juan Carlos; 5 de diciembre 2000
Becker Valdivieso, Jorge; 3 de abril 2001
Behnke Gutiérrez, Ernesto; 4 de diciembre 1984
Belmar Jones, Cristián; 6 de abril 2004
Benitez Molina, Ricardo; 19 de diciembre 2000
Berg Fontecilla, Humberto; 21 de septiembre 1954
Bernal Bustos, Juan; 25 de septiembre 1979
Besio Rollero, Mauricio; 3 de diciembre 1991
Bianchi Poblete, Marcelo; 2 de abril 1996
Biotti Picand, Margarita; 18 de octubre 1988
Blümel Méndez, Juan Enrique; 1 de diciembre 1998
Borchert Poblete, Guillermo; 18 de noviembre 1986
Brañes Yunusic, Jorge; 19 de junio 2001
Bravo Oliva, Erasmo; 25 de agosto 1998
Bueno Natush, Francisco; 2 de julio 2002
Busquets Calvanese, Maritza; 9 de diciembre 1986
Bustos Vidal, Juan Carlos; 29 de octubre 1985
Cabezón Gil, Carlos; 12 de mayo 1987
Cabrera Porter, René; 16 de julio 1968
Capurro Vattuone, Italo; 15 de diciembre 1975
Carvajal Cabrera, Jorge; 6 de noviembre 2001
Carvajal Gavilán, Rodrigo; 1 de abril 2010
Carvajal Moreno, Antonio; 21 de noviembre 2000
Carvajal Villalobos, Juan Carlos; 6 de agosto 1996
Casals Correa, Alejandro; 13 de junio 1978
Castro Santoro, René; 27 de septiembre 1983
Cattaneo Coronotta, Federico; 29 de septiembre 1959
Cazenave Guier, Henry; 5 de agosto 1986
Céspedes Pino, Pablo; 6 de abril 1999
Chapero Solaz, Lionel; 27 de diciembre 1960
Cheviakoff Zuñiga, Sergio; 15 de diciembre 1981
Corvalán Avendaño, Jaime; 17 de abril 2001
Costoya Arrigoni Alberto; 30 de agosto 1977
Cox Ureta, Matías; 18 de julio 1995
Crisosto Ahumada, Carlos; 20 de octubre 1959
Cruzat Triantafilo, Luis; 7 de mayo 1985
Cubillos Gómez, Andrés; 5 de agosto 2003
Cuello Fredes, Mauricio; 14 de abril 1998
Cunill Campos, Eduardo; 17 de diciembre 1996
Delgado Díaz, Jorge; 20 de agosto 1996
Devoto Canessa, Luigi; 3 de septiembre 1974
Díaz Soto, Héctor; 17 de julio 2001
Domínguez Castro, Claudio; 16 de octubre 2000
Donoso Ossa, Manuel; 7 de agosto 2007
Donoso Siña, Enrique; 19 de agosto 1975
Durruty Velasco, Guillermo; 19 de junio 2007
Escobar Paredes, David; 28 de abril 1998
Escudero Bahamondes, Pablo; 11 de julio 1978
Faúndez Preller, Eduardo; 7 de octubre 2003
Fernández Ossadey, Carlos; 15 de octubre 1991
Fernández Sepúlveda, Rodrigo; 4 de agosto 1959
Ferrada Christie, Luis; 1 de julio 1997
Figueroa Ditzel, Horacio; 16 de julio 2002
Figueroa Poblete, Jorge; 1 de julio 2003
Figueroa Yañez, Juan Pablo; 20 de diciembre 1966
Franck Koch Christian; 2 de octubre 2001
Fuentes García, Ariel; 26 de septiembre 1989
Fuentes L. Alfonso; 3 de septiembre 2002
Fuentes Valenzuela, Leoncio; 4 de mayo 2004
Fuhrer Fuster, Juan; 5 de diciembre 1989
Gaete Nuñez, Daniel; 2 de agosto 1983
Galán Chiappa, Guillermo; 3 de diciembre 1974
Garfías Bennet, Raúl; 22 de junio 1982
Garrido Cerón, Jaime; 11 de noviembre 1975
Gazmuri Plaza, Pilar; 1 de octubre 2002
Germain Aravena, Alfredo; 16 de abril 2002
Gómez Rogers, Carlos; 20 de noviembre 1956
González Gálvez, Rubén; 7 de diciembre 1999
González Pérez, Rogelio; 8 de agosto 1999
González Viguera, Erasmo; 5 de mayo 1992
Guajardo, Guzmán, Hugo; 4 de julio 1989
Guerra Bellone, Francisco; 5 de julio 1994
Guiloff Fische, Enrique; 15 de diciembre 1959
Guzmán Bustamante, Eghon; 7 de junio 1988
Guzmán Caracoth, Sergio; 17 de junio 1997
Hasbun Hernández, Jorge; 18 de diciembre 1979
Henríquez Sapunar, Raúl; 20 de junio 1999
Herrera Carvacho, Raquel; 15 de junio 1999
Herrera González, Braulio; 9 de diciembre 1986
Illanes López, Sebastián; 2 de octubre 2007
Insunza Figueroa, Alvaro; 21 de noviembre 1995
Ivankovic Bizaka, Milenko; 3 de noviembre 1987
Jarufe Jury, Kamel; 25 de julio 1978
Jiménez Reyes, Ricardo; 7 de abril 1992
Jorquera Rojas, Alfonso; 4 de junio 1996
Kramarosky Donskoy, Cecilia; 6 de junio 1972
Lagos Sandoval, Rudecindo; 4 de noviembre 1997
Latorre Riquelme, Rodrigo; 4 de abril 2006
Lattus Olmos, José; 7 de octubre 1986
-

Leal Casanova, Gabriel; 31 de julio 1979
Lecanelier Acevedo, Sergio; 1 de abril 2008
Lemus Beytia, Marta; 6 de diciembre 1966
Letzkus Berrios, Jaime; 1 de diciembre 1998
Leyton Besoain, Humberto; 22 de abril 1975
Leyton Camus, Mario; 17 de diciembre 1996
Lira Chadwick, Fernando; 16 de junio 1992
López Contreras, Jorge; 7 de diciembre 1982
López Galilea, José Luis; 20 de agosto 1991
López Opazo, Juan; 10 de agosto 1982
Machiavello Raú, Jorge; 7 de octubre 2003
Mackenna Iñiguez, Antonio; 6 de mayo 1986
Madrid Ruffinatti, Alejandro; 30 de noviembre de 1982
Manzur Yanine, Alejandro; 30 de noviembre 1982
Martinez Berduque, Enrique; 2 de junio 1987
Martínez Maldonado, Luis; 23 de junio 1981
Martínez Nazzar, Jaime; 19 de Octubre 1993
Mayerson Bursztyn, David; 14 de Septiembre 1976
Medina Herrera, Luis; 16 de octubre 2000
Medina Rossel, David; 18 de octubre 1994
Mejía Correa, Ricardo; 3 de octubre 1989
Millán Sympferdorfer, Raúl; 23 de noviembre 1982
Molina Cartes, Ramiro; 14 de abril 1981
Montoya Squiffi, David; 12 de diciembre 1990
Muñoz Méndez, Pablo; 2 de septiembre 2003
Muñoz Salazar, Hernán; 21 de julio 1992
Navarro Pérez, Oscar; 6 de octubre 1964
Navarro Saldaña, Verónica; 19 de mayo 1987
Nazzal Nazal, Omar; 5 de mayo 1992
Newmann Finkelstein, Tomás; 18 de octubre 1994
Oberti Sobrevia, Carlos; 22 de agosto 1978
Oneto Bachler, Enrique; 7 de abril 1964
Orellana Erdmann, Marcial; 17 de abril 2001
Osorio Fuenzalida, Eduardo; 16 de abril 1985
Osorio Palacios, Omar; 5 de mayo 1992
Osorio Pérez, Raúl; 17 de diciembre 1963
Ovalle Salas, Alfredo; 26 de octubre 1982
Oyarzún Ebensperger, Enrique; 2 de julio 1985
Palma Cadiz, Ella; 1 de diciembre 1964
Pardo Schanz, Jack; 17 de agosto 1993
Parker Bacigalupo, Eduardo; 19 de noviembre 1957
Parra Armendariz, Manuel; 16 de mayo 2000
Parra Cordero, Mauro; 5 de junio 2007
Parry Ramírez, Santiago; 20 de noviembre 2001
Peralta Musre, Octavio; 15 de julio 1980
Pérez Sánchez, Alfredo; 17 de julio 1962
Perucca Páez, Ernesto; 22 de agosto 1989
Pierotic Crespo, Mateo; 3 de mayo 1994
Pizarro Orchard, Ernesto; 3 de mayo 1988
Pommer Téllez, Ricardo; 19 de agosto 2003
Porcile Jiménez, Arnaldo; 6 de noviembre 1979
Prado Aravena, Jaime; 15 de junio 1999
Prado González, Julian; 5 de Junio 2001
Puga Pieri, Julio; 18 de diciembre 1984
Puga Saiz, Oscar; 5 de octubre 1999
Quiroz Gatica, Víctor; 2 de septiembre 2003
Ramírez Reid, Carlos; 17 de diciembre 1974
Reid Solis de Ovando, Iván; 20 de noviembre 1979
Rencoret del Valle, Carlos; 21 de noviembre 1995
Riquelme Pereira Juan Pablo; 1 de agosto 2010
Roa Burgos, Eutimio; 1 de julio 1986
Roa Burgos, Jaime; 3 de diciembre 1996
Robert Silva, Jorge Andrés; 4 de septiembre 1984
Robinovich Tannenbaum, Jorge; 7 de octubre 1969
Rodríguez Aris, Juan Guillermo; 16 de septiembre 1997
Rodríguez Aris, Tulio; 17 de abril 1990
Rodríguez Castillo, Juan; 26 de mayo 1998
Rodríguez Troncoso, Nelson; 16 de octubre 1973
Rojas Tapia, Iván; 20 de julio 1993
Rondini Fernández-Dávila, Carlos; 21 de diciembre 2004
Roos Tapia, Andrés; 17 de mayo 1988
Ruiz Flores, Mercedes; 19 de diciembre 1978
Sáez Cabrera, Jaime; 7 de noviembre 2000
Sáez Regeasse, Gloria; 11 de mayo 1982
Salas Román, Oriana; 11 de abril 1978
Sandoval Sepúlveda, César; 7 de diciembre 1999
Schanpp Scharf, Carlos; 2 de octubre 1979
Schilling Redlich, Andrea; 19 de abril 1994
Schulin-Zeuthen Pincheira, Carolina; 2 de mayo 2006
Sedano Lorca, Manuel; 27 de noviembre 1979
Selman Abuchaibe, Alberto; 3 de octubre 2006
Sempertegui Villazón, Antonio; 17 de junio 1997
Sepúlveda López, Waldo; 20 de septiembre 1988
Serman Vergara, Felipe; 18 de abril 1995
Sievers Prenker, Ronald; 25 de octubre 1960
Silva Lake, Octavio; 20 de diciembre 1983
Silva Rojas, Patricio; 21 de abril 1987
Silva Rozas, Alfredo; 21 de diciembre 2004
Silva Solovera, Sergio; 21 de octubre 1997
Socías Trujillo, Macarena; 7 de noviembre 2006
Solá Dalenz, Vicente; 3 de noviembre 1998
Solar Rios, Orlando; 21 de julio 1992
Sovino Sobarzo, Hugo; 17 de agosto 1999
Suárez Pacheco, Eugenio; 12 de diciembre 1990
Torres Aguayo, Octavio; 4 de diciembre 2001
Torres Chomon, Pablo; 6 de noviembre 2007

Triantafilo Vladilo, Yasson; 21 de noviembre 1989
 Troncoso Jorquera, José Luis; 5 de noviembre 2002
 Troncoso Reyes, Fernando; 6 de diciembre 1994
 Uribe Barreto, Alonso; 2 de noviembre 1965
 Vaccaro Cerva, Humberto; 5 de mayo 1981
 Valderrama Calvo, Oscar; 9 de noviembre 1982
 Valdés Rubio, Enrique; 17 de agosto 2001
 Valenzuela Guzmán, Eliana; 27 de diciembre 1954
 Varas Cortés, Jorge; 21 de abril 1992
 Varela Pérez, Jorge; 2 de abril 2002
 Vargas Sanhueza, Renato; 6 de junio 1999
 Vásquez Meriot, Ricardo; 4 de noviembre 1986
 Velásquez Villalobos, Víctor; 2 de septiembre 1952
 Veloso Molina, Daniel; 1 de agosto 2010
 Vera Pérez-Gacitúa, Claudio; 6 de julio 2004
 Vesperinas Avilés, Gonzalo; 5 de abril 2005
 Viada Lozano, Rafael; 21 de septiembre 1965
 Vigil Portales, Pilar; 20 de octubre 1998
 Villablanca Collado, Ernesto; 21 de abril 1970
 Villablanca Ormazábal, Ernesto; 16 de diciembre 1986
 Viñals Larronde, Fernando; 20 de junio 1999
 Walton Larraguibel, Roderick; 2 de abril 1985
 Wells Merino, Washington; 25 de noviembre 1975
 Wenzel Dumay, Carlos; 4 de diciembre 2007
 Wild Ambroggio, Rodolfo; 27 de abril 1982
 Yamamoto Cortés, Masami; 19 de noviembre 2002
 Yazigi Id, Roberto; 27 de agosto 1982
 Zacharias Aguilera, Sergio; 2 de agosto 1983
 Zambra Castagnini, Gildo; 17 de diciembre 1957
 Zarhi Troy, Jaime; 17 de agosto 2001
 Zegers Hochschild, Fernando; 19 de agosto 2003

SOCIOS ADHERENTES

Acuña Rojas, Jaime; 12 de enero 2011
 Acuña Salinas, Sergio; 3 de junio 2003
 Aedo Ocaña, Olga; 6 de mayo 2003
 Aguayo Neira, Carlos; 20 de agosto 2002
 Alaron Matus, Oscar; 12 de enero 2011
 Altamirano Assad, Roberto ; 12 de enero 2011
 Andueza González, Ricardo; 20 de agosto 2002
 Andwanter Schifferli, Carlos; 1 de julio 2011
 Angel Galleguillos, Raúl; 20 de agosto 2002
 Aramayo Rojas, Marco Antonio; 12 de enero 2011
 Araya Tapia, Marcela ; 29 de marzo 2011
 Arias Escarate, María Cecilia; 15 de octubre 2002
 Asfura Asfura, Carlos; 12 de enero 2011
 Baeza Rodríguez, Patricio; 3 de junio 2003
 Balmaceda Riera, José Pedro; 1 de julio 2003

Barrientos Rosemberg, Carlos; 3 de junio 2003
 Basilio Farías, Patricio; 6 de mayo 2003
 Blanco Guzmán, José; 20 de agosto 2002
 Boldrini López, Pablo; 1 de octubre 2011
 Bravo Miranda, Braulio; 15 de octubre 2002
 Bronfman Aguiló, Magdalena; 3 de junio 2003
 Bull Larrea, Eileen; 29 de marzo 2011
 Burgos Siegmund, Nelson; 1 de agosto 2011
 Caballero Treviño, Rafael; 1 de agosto 2011
 Carmona García, Sergio; 1 de agosto 2011
 Carmona Illanes, Eduardo; 15 de octubre 2002
 Casanova Barrera, Andrés; 1 de diciembre 2011
 Castillo Roig, Ignacio; 1 de julio 2003
 Castro González, Francisco; 12 de enero 2011
 Castro Lebrero, Francisco; 1 de diciembre 2011
 Castro Pilar, Nasslo; 1 de octubre 2011
 Chahuan Manzur, Badir; 1 de Agosto 2011
 Cifuentes Soro, Juan; 6 de mayo 2003
 Contreras Hein, Mauricio; 3 de junio 2003
 Córdova Silva, Osvaldo; 20 de agosto 2002
 Cornejo Meléndez, John; 1 de abril 2003
 Cortéz Opazo, Jorge; 6 de mayo 2003
 Craig Vidal, José Miguel; 3 de junio 2003
 De la Cuadra Valdés, Sergio; 1 de abril 2003
 De la Maza Ríos, Francisco; 20 de agosto 2002
 De la Torre Chamy, Luis; 12 de enero 2011
 Dezerega Petoohof, Víctor; 1 de abril 2003
 Díaz Mejías, Carlos; 3 de junio 2003
 Díaz Rojas, María Angélica; 12 de enero 2011
 Díaz Serani, Ricardo; 12 de enero 2011
 Echeverría Ríos, Guillermo; 20 de agosto 2002
 Eisen Aizenman, David; 6 de mayo 2003
 Espinoza Bergeret, Julio; 1 de abril 2003
 Figueroa Arellano, María Angélica; 17 de diciembre 2002
 Flores Cifuentes, Daniel; 20 de agosto 2002
 Frez Bustos Jean Pierre; 12 de enero 2011
 Gallardo González René; 12 de enero 2011
 Gallardo Rioseco, Fernando; 1 de abril 2004
 Galleguillos Romero, Aliro; 19 de noviembre 2002
 García Barría, Julio César; 20 de agosto 2002
 García Costello, Claudio; 19 de noviembre 2002
 González Gutiérrez, Miguel Angel; 5 de agosto 2003
 González Ramos, Reinaldo; 1 de octubre 2011
 González Vicedo Marcelo; 1 de diciembre 2011
 Gormaz Bardavid, Claudia; 5 de noviembre 2002
 Guiloff Salvador, Nicolás; 1 de octubre 2011
 Guiñez Gahona, Rodolfo; 1 de octubre 2011
 Herrera González, Paula; 6 de mayo 2003

Ibaceta Barria, Ramiro; 1 de octubre 2011
Ibieta Sotomayor, Carlos; 3 de septiembre 2002
Iglesias Venegas, Luis; 1 de octubre 2011
Ilabaca Salas, Javier; 1 de julio 2011
Inostroza Carvajal, Alexis; 1 de octubre 2002
Juárez de León, Guido; 1 de agosto 2011
Lagos Fritz, Néstor; 1 de julio 2011
Larraguibel Pantoja, Raúl; 20 de agosto 2002
Larraín Wormald, Demetrio; 3 de junio 2003
Lavin Acevedo, Pablo; 3 de junio 2003
Lizana Covarrubias, Sergio; 6 de mayo 2003
Lynch Gaete, Raúl; 20 de agosto 2002
Manríquez Galán Valentín; 1 de octubre 2011
Manzur Soria, Ximena; 6 de mayo 2003
Marchant García Rubén; 1 de agosto 2011
Martic Vukasovic, Alejandro; 1 de octubre 2011
Massoc Larraín, Phillipe; 1 de abril 2003
Miranda Flieller, Jorge; 7 de octubre 2003
Miranda Mendoza, Ignacio; 1 de octubre 2011
Mitelman Morgado, Gabriel; 5 de agosto 2003
Montaño Villegas, René; 1 de octubre 2002
Montenegro Pacheco, Lázaro; 6 de mayo 2003
Muñoz Lora, Javier; 5 de agosto 2003
Muñoz Olivares, Patricia; 3 de junio 2003
Navarrete Arriagada, Isidoro; 6 de mayo 2003
Nuñez Ríos, Alejandro; 3 de septiembre 2002
Obaid Sabagh, Alejandro; 1 de agosto 2011
Ocaranza Banda, Miriam; 20 de agosto 2002
Olguin Palma, Jaime; 6 de mayo 2003
Oliva Andaur Eduardo; 12 de enero 2011
Orellana Campos, Carolina; 1 de agosto 2011
Orlandi Jorquera, Juan; 3 de junio 2003
Ortega Wennekool, Ivanhoe; 3 de septiembre 2002
Pardo Echeverría, Hernán; 1 de octubre 2011
Pardo Gamboa, Mario; 1 de octubre 2011
Pardo Salazar, Jorge; 20 de agosto 2002
Pavlovic Arteaga, Carlos; 15 de octubre 2002
Pavón Robinson, Jorge; 6 de mayo 2003
Pedraza Soto, Daniel; 1 de agosto 2011
Peña Cervantes, Avelino; 6 de mayo 2003
Pérez Molina, Claudio; 1 de julio 2011
Pérez Piña, René; 20 de agosto 2002
Pizarro Berdichewsky, Javier; 12 de enero 2011
Pizarro Medina, Ester; 3 de septiembre 2002
Poblete Lizana José Andrés; 1 de octubre 2011
Ramírez Araya, Hugo; 19 de noviembre 2002
Ramiro Mardones, Gabriel; 20 de agosto 2002
Remenik Shapira, Ricardo; 3 de septiembre 2002
Restovic Carmona, Juan; 6 de mayo 2003
Reyes Barrientos, Marcelo; 1 de octubre 2011
Reyes Burdach, Carla; 1 de octubre 2011
Rojas Franzolini, Luciano; 20 de agosto 2002
Rojas San Martín, Pedro; 3 de junio 2003
Rojas Vega, Hernán; 6 de mayo 2003
Romero Donado, Gustavo; 6 de mayo 2003
Roncone Ditzel, Enrique; 1 de julio 2011
Saavedra Gómez, Patricia; 1 de abril 2003
Saavedra Maffet, Ricardo; 3 de septiembre 2002
Salgado Alarcon Paulo; 15 de octubre 2002
San Martín Salas, Fernando; 20 de agosto 2002
Sandoval Zamorano, Jorge; 1 de julio 2011
Schepeler Solari, Manuel; 1 de octubre 2011
Schwarze Meza, Juan Enrique; 1 de octubre 2011
Sepúlveda Méndez, Sergio; 3 de agosto 2010
Skorka Lader, Yanko; 15 de abril 2003
Solari Diaz, Matías; 6 de abril 2010
Soldati Ogueta, Arturo; 1 de octubre 2011
Soto Ramirez, Gloria; 1 de octubre 2002
Soto Romo, Emiliano; 20 de agosto 2002
Spichiger Maturana, Osvaldo; 6 de mayo 2003
Tapia Hargreaves, Jorge; 1 de octubre 2011
Tapia Sagredo, Augusto; 6 de mayo 2003
Tello Lagos, Pablo; 20 de agosto 2002
Toledo Martinez, Verónica; 1 de diciembre 2011
Trujillo Sibilla, Valentín; 20 de agosto 2002
Tucas Albarracin, Nerys; 15 de abril 2003
Vásquez Ulloa, Patricio; 1 de julio 2011
Vega Muñoz, Raúl; 1 de abril 2003
Verdugo Chacón, Marcelo; 1 de abril 2003
Vitali González, Harriet; 30 de junio 2004
Volosky Lawner, Loreley; 1 de octubre 2002
Von Loebenstein Le Royer, Robert; 1 de abril 2003
Yañez Fuentes, Luis; 20 de agosto 2002
Yuhaniak Najum, Rafael; 1 de octubre 2002
Zuñiga Cossio, Cristián; 6 de mayo 2003
