

Editorial

GES en cáncer de ovario epitelial: un avance sanitario necesario pero no exento de riesgos y dificultades futuras

A nivel mundial el cáncer de ovario epitelial constituye la neoplasia maligna ginecológica más letal. Anualmente se diagnostican poco menos de 225.000 nuevos casos y poco más de 140.000 mujeres mueren por esta causa en el mismo período (1,2). Su gran letalidad se debe mayoritariamente a que no existen herramientas de tamizaje ni síntomas premonitores que permitan su diagnóstico en etapa precoz. Así, lamentablemente, dos tercios de los casos se diagnostican en etapa avanzada (etapa III o IV de la clasificación FIGO), estado en el cual la sobrevida no supera el 40% a 5 años (3). Contribuye además a esta alta letalidad, la transitoriedad de la respuesta terapéutica que se observa en la mayoría de los casos, fenómeno que se sustenta en el alto porcentaje de recurrencias que tienen lugar a corto andar de finalizado el tratamiento (habitualmente entre 12 y 24 meses post terapia). De hecho, aunque el 70 a 80% de los casos responde adecuadamente, experimentando remisión clínica, la mayoría así también recurre en una forma de cáncer más agresiva y resistente que indefectiblemente conduce a la muerte (3,4).

En la actualidad las alternativas de tratamiento para este cáncer contemplan, como primera opción, el uso de cirugía de citoreducción óptima seguida de quimioterapia. Alternativamente, para aquellos casos en que la condición clínica de la paciente no lo permite, está disponible la opción de iniciar tratamiento con quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía de intervalo (3-6). En ambos escenarios, se trata de un tratamiento de alta complejidad que demanda recursos humanos, económicos y de infraestructura que para países emergentes o en vías de desarrollo no siempre es posible ofrecer o en la práctica conlleva acceso restringido. Desde un punto de vista social, es una condición predispuesta a la inequidad, ya que la limitación de recursos humanos y económicos, propia de los países en vías de desarrollo, puede hacer que los beneficiarios del sistema público no accedan a toda la gama de opciones terapéuticas cuando se compara con aquellos que, contando con los medios, logran acceder

al sistema de atención privada o de libre elección.

En Chile, tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de ovario epitelial han ido paulatinamente aumentando en la última década. A modo de ejemplo como muestra la Figura 1, la tasa de mortalidad ha aumentado desde 3,4 a 4,9 por 100.000 mujeres/año si se compara los años 1997 y 2010. Así, el cáncer de ovario epitelial ha pasado a ocupar desde el décimo al noveno lugar, como causa de muerte por cáncer en la mujer chilena, en los últimos 5 años. Tal tendencia de los indicadores se explica por el aumento en la esperanza de vida en la mujer chilena (al tratarse de una condición cuya prevalencia aumenta después de la sexta década de la vida), a la mayor prevalencia de factores de riesgo predisponentes al desarrollo de esta condición (ej. obesidad y tabaquismo) y a la variabilidad en los estándares de tratamiento disponibles en diferentes regiones del país (7,8).

Existe consenso en la literatura que una paciente con cáncer de ovario avanzado debe idealmente ser sometida a cirugía primaria y luego recibir quimioterapia (3). En dicha cirugía el objetivo es alcanzar el menor residuo tumoral posible, es decir la citoreducción óptima, a fin de reducir la carga tumoral con la cual posteriormente deba lidiar la quimioterapia. La definición de citoreducción ha evolucionado en el tiempo hasta alcanzar niveles de residuo menor de 1 cm o residuo microscópico (4,5). Tal límite de lo óptimo, ha demandado por parte de los ginecólogos oncólogos un incremento de sus destrezas quirúrgicas a fin de poder realizar cirugía ultraradical (9). En centros donde se ha logrado superar la barrera del 60 a 70% de casos óptimamente citoreducidos, la cirugía no se limita a la histerectomía total, anexectomía bilateral, omentectomía infracólica y remoción de implantes, situación que ocurre actualmente en muchos lugares de nuestro país. Tal magnitud de cirugía solo logra citoreducir adecuadamente no más de un 20 a 30% de los casos. Los estándares actuales demandan que el cirujano remueva tumor más allá de la pelvis, en particular en el abdomen superior. Es por

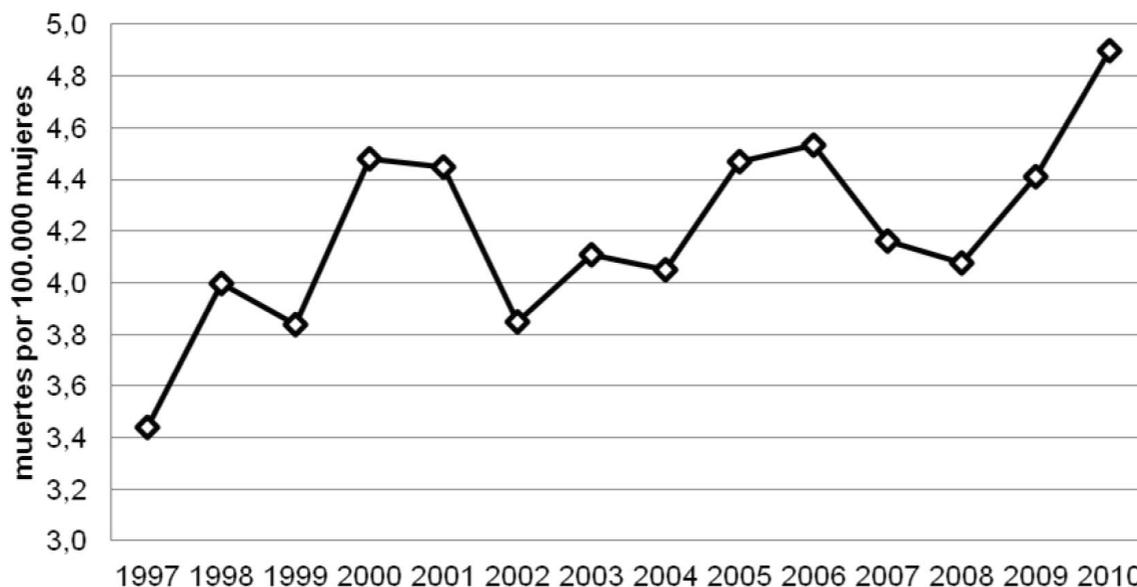


Figura 1. Evolución de la tasa de mortalidad por cáncer de ovario en la mujer chilena entre los años 1997 y 2010. (Fuente: Anuarios de Estadísticas Vitales, INE).

ello que la cirugía ultraradical implica efectuar resecciones intestinales únicas o múltiples, remover el diafragma, realizar esplenectomía, pancreatectomía distal, hepatectomía parcial, por nombrar las más frecuentes (10,11). Tal complejidad quirúrgica demanda entrenamiento adicional del ginecólogo oncológico y exposición a un número mínimo de casos al año (a fin de minimizar las complicaciones), mayor tiempo en pabellón (alrededor de 7 a 9 horas por cirugía en equipos expertos), necesidad de uso de insumos quirúrgicos de mayor costo (ej. suturas mecánicas intestinales), de contar con el apoyo multidisciplinario de otros especialistas para el manejo perioperatorio de complicaciones inherentes a la complejidad de estos casos y donde el cuidado intensivo y el apoyo nutricional juegan un papel central (11).

Respecto de la quimioterapia, los estándares actuales demandan una complejidad también mayor. Además de usar el esquema basado en carboplatino más paclitaxel, existen variaciones en su forma y vía de administración dependiendo de la condición que la enfermedad y la paciente tienen al momento de decidir su uso (3-6). En aquellas pacientes que se logra la citoreducción óptima, idealmente a nivel microscópico, la mejor opción es el uso de quimioterapia endovenosa e intraperitoneal (4-6). Alternativamente es posible administrar quimioterapia endovenosa exclusiva en dosis densa (12). Para pacientes con enfermedad no citoreducible y de mal pronóstico es posible considerar la

adición de agentes biológicos como el antiangiogénico bevacizumab (4). Al momento de la recurrencia, dependiendo del intervalo libre de enfermedad es posible utilizar nuevamente esquemas basados en platino (si el intervalo es mayor a 6 meses) o terapias con monodroga o asociada a agentes biológicos (3-6). La diversidad de esquema hace necesario que el oncólogo médico disponga de todo el arsenal terapéutico, de las distintas opciones de administración, tanto en régimen ambulatorio u hospitalizado. Todo ello genera costos elevados que la institucionalidad o el paciente deben asumir.

No cabe duda que el cáncer de ovario epitelial es una enfermedad catastrófica, tanto en lo humano como en lo económico, y por ende resulta indispensable a fin de lograr mejorar la calidad de vida y las expectativas de supervivencia de la mujer afectada, que se establezcan medidas estatales que garanticen tanto el tratamiento adecuado como la protección financiera del individuo.

Recientemente, a comienzos de febrero de 2013, el Ministro de Salud en ejercicio, Dr. Jaime Mañalich, anunció, a través de los medios de comunicación, la incorporación de 11 nuevas patologías al plan AUGE (Acceso Universal Garantías Explícitas), elevando a 80 el número de patologías con cobertura. Dentro de las nuevas patologías incorporadas, afortunadamente se incluyó el enfrentamiento diagnóstico y terapéutico del cáncer de ovario epitelial en sus distintas etapas (13). Sin lugar a dudas, tal incorporación constituye un logro

y avance sanitario, que permitirá mejorar las opciones de diagnóstico y tratamiento que recibe actualmente nuestra población afectada.

Tal como establece en sus artículos N° 2 y 4 la ley AUGE (N°19.966) de la República de Chile sobre el régimen general de garantías, instrumento de regulación sanitaria, todo beneficiario de las leyes N° 18.469 (FONASA) y N° 18.933 (Isapres), las mujeres tendrán garantías explícitas de acceso, de oportunidad, de protección financiera y de calidad, para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial. En términos generales establece que frente a la sospecha de un cáncer de ovario, su diagnóstico mediante biopsia deberá ocurrir antes de 30 días, que frente a la necesidad de quimioterapia esta se deberá iniciar antes de 30 días de confirmado el diagnóstico o de realizada la cirugía, y que el seguimiento debe iniciarse antes de 60 días de finalizado el tratamiento. Será a partir del 1° de julio de 2013 cuando entrará en vigencia el así llamado "plan AUGE 80", que incorpora al cáncer de ovario dentro de las patologías con garantías explícitas.

Para cumplir lo establecido por ley, las autoridades del Ministerio de Salud convocaron durante los últimos años a especialistas de las diferentes áreas a fin de desarrollar una guía clínica que permitiera protocolizar el manejo de esta patología poniendo énfasis en la calidad de las prestaciones (14). Dicha guía evolucionó en el tiempo y a través de 5 años de desarrollo ha ido paulatinamente incorporando los avances ocurridos, permitiendo garantizar estándares de manejo similares a los aplicados en EEUU y Europa (ver Figura 2 con flujograma del proceso clínico de la paciente con cáncer de ovario epitelial).

La ejecución de dicha guía pretende contribuir a cuatro objetivos centrales:

1. Estandarizar el proceso de atención de las mujeres afectadas con cáncer de ovario epitelial.
2. Aumentar la sobrevida global actual, considerando como línea de base conocida el año 2008.
3. Mejorar la calidad de vida de las personas tratadas.
4. Reducir la mortalidad por causa país, ajustada por sexo, considerando como línea de base el año 2008.

Para evaluar el cumplimiento de la guía se han propuesto como indicadores la tasa de infección postoperatoria, la letalidad operatoria y postoperatoria, la latencia para inicio de quimioterapia y la sobrevida global y por etapas a 2 y 5 años.

La implementación de la guía requiere de una canasta AUGE acorde al nivel de prestaciones propuestas. Probablemente ahí resida uno de los primeros problemas al momento de garantizar la calidad de atención para esta patología. Al analizar la canasta se observan deficiencias en el ámbito del diagnóstico y del tratamiento que pueden dificultar el alcance de las metas propuestas. A modo de

ejemplo, no se incluyen prestaciones como: estudio endoscópico digestivo alto y bajo para condiciones que forman parte del diagnóstico diferencial, proceso diagnóstico que la guía clínica propone llevar a cabo cada vez que sea necesario. Tampoco se contempla la cobertura de procedimientos quirúrgicos que permitan garantizar la citoreducción óptima (ej. apendicetomía) y la instalación de catéter de quimioterapia intraperitoneal o el uso de quimioterapia asociada a agentes biológicos en casos de cáncer de ovario no citoreducible o recurrente y resistente a platino. Sin lugar a dudas, los avances en el área y las necesidades surgidas de la puesta en práctica de la guía, demandarán la necesidad de modificar y ampliar la cobertura de prestaciones de la canasta original, tal como ya ha ocurrido en una serie de patologías ya incluidas en el AUGE, tal es el caso de la canasta de prestaciones para cáncer de cuello uterino.

Preocupa la referencia oportuna de la paciente correcta. Para ello es necesario que a nivel primario, tanto matrona como ginecólogo general, estén debidamente capacitados de tal forma que conozcan con claridad los criterios de sospecha que ameritan la referencia expedita de una paciente sugerente de tener un cáncer de ovario. El mayor problema puede presentarse con la referencia injustificada de pacientes con tumor anexial complejo que no reúnen todos los criterios y que pudiesen congestionar las vías de derivación. Aquí es trascendental contar con exámenes de diagnóstico confiables que apoyen al clínico en su toma de decisión (ej. informe ecográfico que establezca con claridad criterios de sospecha e incorpore score de riesgo como GIRADS o las reglas propuestas por la IOTA) (15,16). Aquí juegan un rol relevante las sociedades científicas, las universidades y otras instituciones encargadas de la educación de profesionales de la salud. Es su deber mantenerlos actualizados a través de cursos de educación continua donde el énfasis esté en el uso correcto de las herramientas de diagnóstico y el conocimiento de criterios de referencia. No saturar el sistema contribuirá a cumplir con las garantías de acceso y de oportunidad.

Un problema que se avizora ocurrirá en el ejercicio práctico, es el que resulta de la no inclusión de otros tipos histológicos de cáncer de ovario (Señora: usted tiene cáncer de ovario pero no es el del AUGE). En Chile el 70 a 80% de los casos de cáncer de ovario corresponden a cáncer de ovario epitelial. Sin embargo, el 20% restante incluye otras variedades como el cáncer de ovario germinal (ej. teratoma inmaduro), del estroma gonadal específico (ej. tumor de la granulosa), del estroma gonadal no específico (ej. sarcoma) y los tumores de origen metastásico (17). Para algunos de ellos, su cobertura podrá estar garantizada por el origen del tumor primario (ej. mama, colon) o por el grupo etario en que se presenta (ej. tumores germinales en mujeres menores de

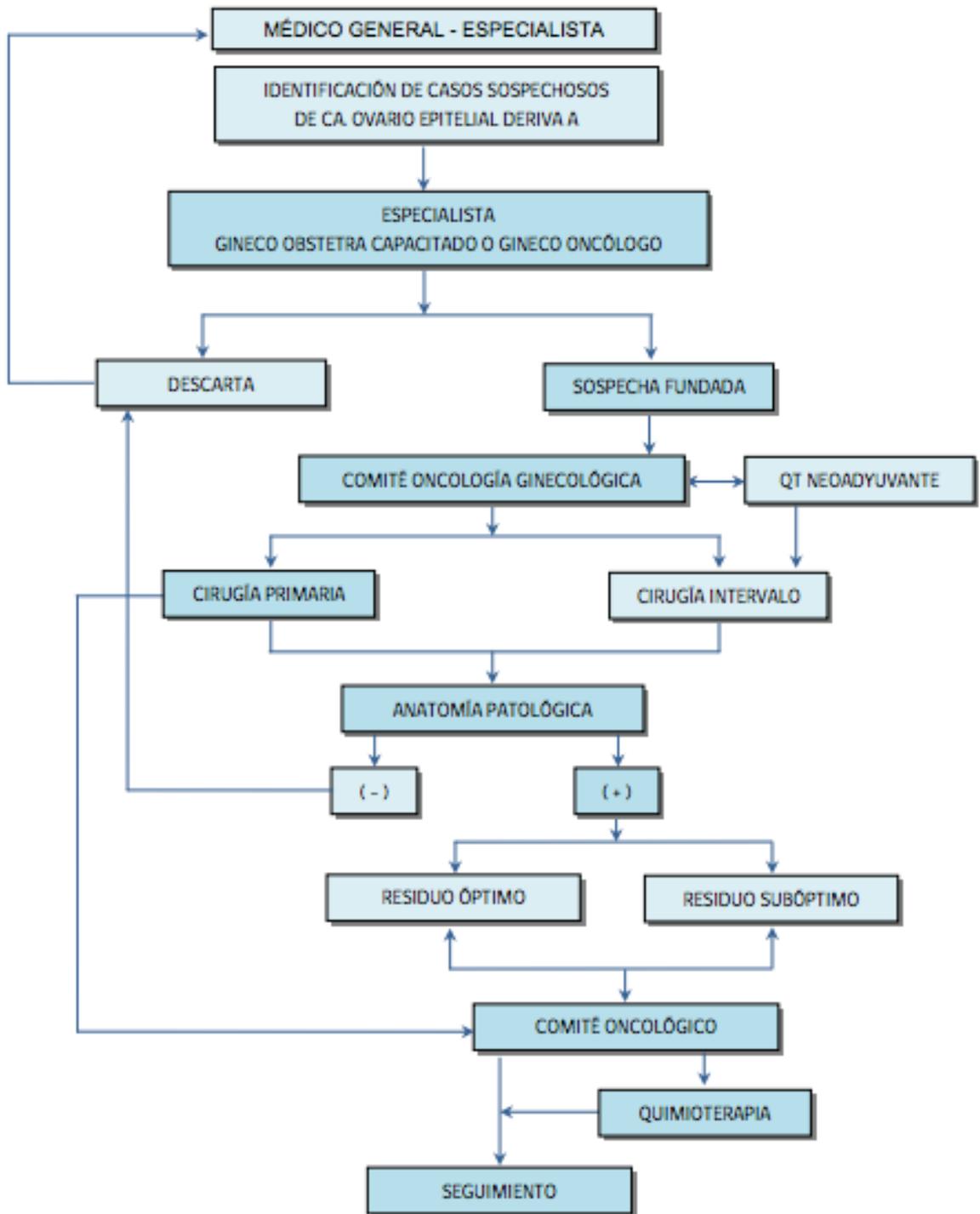


Figura 2. Flujograma del proceso clínico de la guía clínica AUGE en cáncer de ovario epitelial (Fuente: Guía Minsal Cáncer de Ovario Epitelial, 2013, pág. 5). <http://www.minsal.cl/portal/url/item/db835d0231a-0115fe0400101640126b7.pdf>

15 años). Sin embargo, existe un grupo de pacientes que quedarán potencialmente excluidas. Aunque se trata de un número reducido, habrá algunos casos en los cuales el médico tratante deberá explicar a la paciente que tiene un cáncer de ovario pero que este no está sujeto a las garantías explícitas. Por ello tanto su tratamiento quirúrgico como farmacológico deberá ser cubierto de manera tradicional por el sistema previsional que ella posea. Ojalá en el futuro, estos casos también sean incorporados y la cobertura se haga extensiva a todo cáncer de ovario, independiente de su estirpe.

Preocupa también, el contar con la infraestructura que garantice la resolución quirúrgica oportuna y de calidad. Para ello es necesario contar con acceso a laparoscopia en todo centro que participe del proceso diagnóstico, horas de pabellón y anestesia que permitan resolver en el tiempo requerido cada caso que amerite cirugía primaria ultra radical, sin que ello afecte la resolución de otras patologías no AUGE por parte del especialista. Se requiere además de unidades de cuidado de paciente crítico donde los médicos reciban a estas pacientes sin que existan restricciones producto de la limitación de camas disponibles y donde el triage a veces genera conflictos ético-clínicos, donde la expectativa o posibilidades de sobrevida a veces se transforma en un determinante mayor.

Un desafío mayor es lograr establecer una red de derivación que ofrezca estándares de calidad de atención en cualquier parte del país. En la actualidad no todas las regiones cuentan con infraestructura, recursos económicos y humanos que permitan garantizar lo que la ley exige. Es universalmente aceptado que los mejores resultados en el manejo de patologías de alta complejidad, dentro de las cuales califica el cáncer de ovario, se logran cuando el manejo se centraliza en lugares que cuentan con toda la tecnología y la experiencia. Equipos experimentados permiten maximizar el éxito terapéutico y minimizar las complicaciones y costos asociados a la atención (18). Es deber de la autoridad garantizar que cada región cuente con centros de alta complejidad, con el debido equipamiento y con personal entrenado. En este último punto es deber de las instituciones formadoras garantizar que los nuevos ginecólogos oncólogos sean capaces de efectuar los procedimientos quirúrgicos que esta patología exige, en especial cirugía ultra radical. Así también que los oncólogos médicos manejen la diversidad de esquemas de quimioterapia y terapia paliativa que para esta condición han mostrado ventajas en sobrevida y calidad de vida, respectivamente. Esta fuera de todo cuestionamiento que si un centro no cuenta con tales capacidades es preferible que la paciente sea referida a un centro donde se le ofrezca la calidad de tratamiento que el caso amerita o en su defecto, cuando la derivación no es posible, que se privilegie la neoadyuvancia como alternativa

de tratamiento más segura.

Por último, es indispensable que FONASA disponga de los recursos económicos para garantizar el acceso a las prestaciones que se requieren, a fin de lograr calidad en el tratamiento con contención de costos para la mujer afectada. Al tratarse de una enfermedad cuya prevalencia aumenta después de la sexta década de la vida y teniendo en cuenta la dinámica migratoria que se observa a esta edad, desde un sistema previsional a otro (desde Isapre a FONASA), es de esperar que la mayoría de las mujeres afectadas por esta condición accedan al AUGE a través de FONASA. El estado debe ser garante de equidad, en términos de calidad de tratamiento, independiente del copago que deba realizar o del sistema previsional del cual sea beneficiaria la mujer afectada.

No cabe duda que la incorporación del cáncer de ovario es un avance sanitario necesario, agradecido particularmente por cada mujer afectada, por su familia y por el equipo médico. Tal medida evita o limita la catástrofe económica y social que este tipo de enfermedades desencadena. Sin embargo, exigir calidad genera desafíos y potenciales dificultades, que tanto la paciente como el equipo médico, y en consecuencia los entes contralores, deberán estar atentos de pesquisar e informar oportunamente a las autoridades gubernamentales. Todo ello con el fin de contribuir a su pronta rectificación, solución y al mejoramiento continuo de las prestaciones incluidas en el plan.

Dr. Mauricio Cuello F.
Ginecólogo Oncólogo.
División de Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin BF, Bray F, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N°. 10 [internet]. Lyon, France. In: International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, *et al.* An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol* 2013;130:107-14.
3. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119(Suppl 2): S118-29.
4. Goff BA. Advanced ovarian cancer: what should be the standard of care? *J Gynecol Oncol* 2013;24:83-91.
5. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:211-24.

6. Gardner GJ, Jewell EL. Current and future directions of clinical trials for ovarian cancer. *Cancer Control* 2011;18:44-51.
7. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile, 2009-2010. Santiago: MINSAL; 2010.
8. MINSAL. Esperanza de vida al nacer (en años), por período y sexo. Chile, 1950-2025. Disponible en: http://deis.minsal.cl/deis/ev/esperanza_de_vida/index.asp
9. Wakabayashi MT, Lin PS, Hakim AA. The role of cytoreductive/debulking surgery in ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:803-10; quiz 811.
10. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: re-defining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012;125:483-92.
11. Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P, Jarnagin WR, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 2004;94:650-4.
12. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-8.
13. MINSAL. AUGE 80. Santiago, Chile; 2013. Disponible en: http://www.minsal.cl/portal/url/page/minsalcl/g_gesauge/auge80.html
14. MINSAL. Guía Clínica AUGE 'Cáncer de Ovario Epitelial'. Santiago: MINSAL; 2013. Disponible en: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/db835d0231a-0115fe0400101640126b7.pdf>
15. Amor F, Alcazar JL, Vaccaro H, Leon M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:450-5.
16. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:500-5.
17. Cuello M, Merino P, Etchegaray A, Ortega JP, Pomés C, Barrera N, et al. Distribución de la patología anexial en la mujer chilena: experiencia de la Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:429-40.
18. Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DK. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecol Oncol* 2009;115:334-8.

Trabajos Originales

Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura

Milenko Pavlovic B.¹, Jorge Carvajal C., PhD.²

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

RESUMEN

Antecedentes: La diabetes mellitus gestacional (DMG) se asocia a mayor riesgo materno y perinatal. El manejo habitual de ésta patología es la dieta, el ejercicio y la insulina. Los hipoglicemiantes orales (HGO) son una terapia emergente para el tratamiento de la DMG. **Objetivos:** Realizar una revisión sistemática de toda la evidencia tipo I disponible acerca del uso de HGO para tratamiento de DMG y realizar un metaanálisis de los resultados maternos y perinatales significativos. **Resultados:** Diez estudios cumplieron criterios de selección. Tres estudios comparaban metformina vs insulina, cuatro gliburide vs insulina y tres metformina vs gliburide. Los estudios no encontraron diferencias significativas en control glicémico ni en complicaciones perinatales entre metformina vs insulina, gliburide vs insulina y metformina vs gliburide. Nuestro metaanálisis mostró que la glicemia de ayuno es significativamente menor (DM 1,74; IC95% 0,38-3,10) y la glicemia postprandial a las 2 horas es significativamente mayor en el grupo insulina vs HGO (DM -2,97; IC95% -27,24 a -5,36). Nuestro metaanálisis muestra que la incidencia de fetos grandes para edad gestacional fue significativamente menor en el grupo metformina vs gliburide (OR 0,38; IC95% 0,18-0,78). El fracaso del tratamiento con gliburide fue significativamente menor que con metformina (27,6% vs 38,5%, $p < 0,0001$; IC95% 1,21-1,60). **Conclusión:** Los HGO son un tratamiento seguro y efectivo para DMG. Recomendamos gliburide (glibenclamida) para el tratamiento de las pacientes con DMG que fracasan su control glicémico con dieta y ejercicio, por no cruzar la placenta, tener menor tasa de fallo y ser igualmente efectiva que metformina.

PALABRAS CLAVE: *Diabetes mellitus gestacional, hipoglicemiantes orales, metformina, gliburide, glibenclamida, insulina*

SUMMARY

Background: Gestational diabetes mellitus (GDM) is associated to a higher maternal and perinatal risk. Usually GDM is controlled with diet, exercise and insulin. Oral hypoglycaemic agents (OHA) are an emergent therapy for the treatment of GDM. **Objectives:** Conduct a systematic review of all class I evidence available regarding the use of OHA for GDM treatment, and perform a metaanalysis of significant maternal and perinatal outcomes. **Results:** Ten studies accomplished inclusion criteria. Three studies compared metformin to insulin, four compared glyburide to insulin and three compared metformin to glyburide. Studies showed no significant differences in glycaemic control or perinatal complications, between metformin and insulin, between glyburide and insulin, or between metformin and glyburide. Our metaanalysis comparing OHA to insulin shows significantly lower fasting blood glucose (MD 1.74; 95% IC 0.38-3.10) and larger 2-hr postprandial glucose in the insulin group compared to OHA groups (MD -2.97; 95% IC -27.24-5.36). Our metaanalysis comparing shows a significantly lower incidence of large for gestational age in the metformin vs. glyburide group (OR 0.38; 95% IC 0.18-0.78). Failure of treatment was significantly lower using glyburide than metformin (27.6% vs. 38.5%, $p < 0.0001$; 95% IC 1.21-1.60). **Conclusion:** OHA are a safe and effective

treatment for GDM. We recommend the use of glyburide (glibenclamide) in GDM patients that fail to obtain glycemic control with diet and exercise, since glyburide does not cross the placental barrier, has a lower rate of treatment failure and is equally affective as metformin.

KEY WORDS: *Gestational diabetes mellitus, oral hypoglycemic agents, metformin, glyburide, glibenclamide, insulin*

INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como cualquier intolerancia a los hidratos de carbono que comienza o es diagnosticada por primera vez durante el embarazo (1). La incidencia de la DMG varía entre las distintas razas y según la metodología que se utilice para su diagnóstico. Se ha calculado la incidencia de DMG entre un 2,2% y 15% (2).

La DMG se asocia a un mayor riesgo materno y perinatal. Los riesgos maternos incluyen desarrollo de preeclampsia durante el embarazo, mayor tasa de parto por cesárea y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a futuro. Los riesgos perinatales que aumentan con la DMG son: macrosomía fetal (MCSF), fetos grandes para la edad gestacional (GEG), distocia de hombros, lesiones fetales al momento del parto, hipoglicemia neonatal, síndrome de distrés respiratorio (SDR) e hiperbilirrubinemia (1).

El manejo clínico de la DMG reduce la incidencia de MCSF y de morbilidad perinatal. Para el tratamiento inicial de la DMG, se utiliza la dieta (restricción de hidratos de carbono) y el ejercicio. Cuando la dieta y el ejercicio no logran un adecuado control glicémico, es necesaria la utilización de insulina (3,4).

La insulina tiene ventajas y desventajas para el tratamiento de la DMG. Entre las ventajas se encuentra que la insulina no cruza la barrera placentaria y es altamente efectiva para el control glicémico materno. Las desventajas del tratamiento de la DMG con insulina son que la insulina es una terapia cara, de difícil manejo, requiere de entrenamiento para su uso, debe guardarse bajo condiciones especiales, su uso se asocia a hipoglicemia y aumento de peso materno; todas estas dificultades pueden producir mala adherencia al tratamiento y ser de difícil implementación en el escenario de bajos recursos (5,6).

Los hipoglicemiantes orales (HGO) son una alternativa emergente a nivel mundial para el tratamiento de la DMG, cuando la dieta y el ejercicio fallan en su manejo. Los HGO tienen ventajas y desventajas para el tratamiento de la DMG. Las ventajas son su bajo costo, fácil administración y amplia disponibilidad. Entre las desventajas se encuentran que estos cruzan la barrera placentaria, podrían producir hipoglicemia neonatal, podrían producir teratogenicidad y no están aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA) para tra-

tamiento de la DMG (7,8).

Dos familias de HGO han sido utilizadas en el manejo de la DMG: las sulfonilureas de segunda generación (gliburide y glibenclamide) y las biguanidas (metformina). Las sulfonilureas de segunda generación, aumentan la secreción de insulina por las células pancreáticas y no cruzan la barrera placentaria (9,10). Las biguanidas inhiben la gluconeogénesis hepática y aumentan la sensibilidad de los receptores del músculo y tejido graso a la glucosa (11,12). La metformina cruza la barrera placentaria en forma significativa, pero existe evidencia que muestra que no tiene efectos adversos fetales, neonatales, ni a 18 meses de vida (13,14).

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de toda la evidencia tipo I (estudios clínicos randomizados controlados) disponible acerca del uso de HGO en el tratamiento de DMG y realizar un metaanálisis de los resultados maternos y perinatales significativos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos de MEDLINE utilizando la siguiente estrategia: (Therapy/Broad[filter]) AND ("Diabetes, Gestational"[Mesh] OR "GDM") AND ("Metformin"[Mesh] OR "biguanides" OR "Glyburide"[Mesh] OR "sulfonylurea" OR "HypoglycemicAgents"[Mesh]). Los criterios de inclusión fueron:

1. El diseño de los trabajos debe ser estudios randomizados controlados.
2. La población a estudiar debe ser mujeres cursando embarazos únicos con diagnóstico de DMG.
3. Las intervenciones a comparar deben ser HGO vs insulina o HGO vs HGO.
4. El idioma del trabajo debe ser inglés o español.

Se realizó un metaanálisis de los resultados maternos y perinatales susceptibles a metaanalizar, utilizando el software Review Manager 5 de la Cochrane Collaboration. Se utilizó la prueba estadística de Mantel-Haenszel para variables dicotómicas y la prueba estadística de Varianza Inversa para variables continuas. Para variables dicotómicas se calculó la razón de Odds con intervalo de confianza de 95% (IC95%) y para las variables continuas se calculó la diferencia de medias (DM) con IC95%.

Se realizó la comparación entre las tasas globales de fracaso de metformina y gliburide, utilizando la prueba de Chi cuadrado.

RESULTADOS

Se encontraron 434 trabajos con nuestra estrategia de búsqueda, los cuales se filtraron por "clinical trials", obteniéndose luego de esto 76 publicaciones. De estas 76 publicaciones, sólo 10 artículos cumplieron los criterios de inclusión.

De los 10 artículos que cumplían los criterios de inclusión, 3 comparaban metformina vs insulina (5,11,15), 3 comparaban gliburide vs insulina

(9,16,17), 3 comparaban gliburide vs metformina (6,10,12) y uno comparaba gliburide vs acarbose vs insulina (18). Pudimos acceder al texto completo de 9 artículos, del artículo 15 sólo pudimos acceder al resumen. Para nuestro análisis, obtuvimos los datos crudos de este trabajo (15) de un metaanálisis (2) que incluía sus resultados. Las características de los estudios y los resultados de interés son presentados en las Tablas I-V.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor	Grupos	Criterios Selección	Resultado Primario	Cálculo Tamaño Muestral	Análisis Intención de Tratar	Pérdida Seguimiento (no analiza)
<i>Metformina vs Insulina</i>						
Rowan et al. 2008, Australia y N. Zelandia (5)	M: 373 I: 378	Inclusión: Si Exclusión: Si	Compuesto de complicaciones neonatales	Si	Si	M: 10(2,68%) I: 8 (2,11%)
Ijäs et al. 2010, Finlandia (11)	M: 47 I: 50	Inclusión: Si Exclusión: Si	MCSF y GEG	Si	Si	Sin pérdida
Moore et al. 2007, USA (15)	M: 32 I: 31	Inclusión: Si Exclusión: Si	Control glicémico	NE	NE	Sin pérdida
<i>Gliburide vs Insulina</i>						
Langer et al. 2000, USA (9)	G: 201 I: 203	Inclusión: Si Exclusión: No	Control glicémico	No	Si	Sin pérdida
Anjalakshi et al. 2007, India (17)	G: 13 I: 13	Inclusión: Si Exclusión: No	Control glicémico	No	NE	G: 3 (23%) I: 0
Ogunyemi et al. 2007, USA (16)	G: 48 I: 49	Inclusión: No Exclusión: No	Control glicémico y peso del RN	No	Si	No específica
Bertini et al. 2005, Brasil (18)	G: 24 A: 19 I: 27	Inclusión: Si Exclusión: Si	Hipoglicemia del RN y peso RN	No	NE	Sin pérdida
<i>Metformina vs Gliburide</i>						
Moore et al. 2010, USA (12)	M: 75 G: 74	Inclusión: Si Exclusión: Si	Control glicémico	No	Si	Sin pérdida
Silva et al. 2010, Brasil (6)	M: 32 G: 40	Inclusión: Si Exclusión: Si	Control glicémico, peso RN y Glicemia neonatal	No	NE	Sin pérdida
Silva et al. 2012, Brasil (10)	M: 104 G: 96	Inclusión: Si Exclusión: Si	Control glicémico, peso RN y Glicemia neonatal	No	NE	Sin pérdida

A: Acarbose, M: Metformina, G: Gliburide, I: Insulina, GEG: Grande para edad gestacional, MCSF: Macrosomía fetal, NE: No específica, RN: Recién nacido.

Tabla II
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor	Criterios Dg de DMG (PTGO)	Objetivos Control Glicémico	Dosis HGO Inicio / Máxima (mg / día)
<i>Metformina vs Insulina</i>			
Rowan et al. 2008, Australia y N. Zelandia (5)	PTGO 75 g A: 99 mg/dl 2-h: 144 mg/dl	A: 97,2 mg/dl PP 2-h: 120,6 mg/dl	500 / 2500
Ijäs et al. 2010, Finlandia (11)	PTGO 75 g A: 95 mg/dl 2-h: 173 mg/dl	A: 95 mg/dl PP 2-h: 120 mg/dl	750 / 2200
Moore et al. 2007, USA (15)	PTGO 100 g A: 105 mg/dl 3-h: 145 mg/dl	A: 105 mg/dl PP 2-h: 120 mg/dl	NE
<i>Gliburide vs Insulina</i>			
Langer et al. 2000, USA (9)	PTGO 100 g A: 95 mg/dl 3-h: NE	A: 95 mg/dl PP 2-h: 120 mg/dl	2,5 / 20
Anjalakshi et al. 2007, India (17)	PTGO 75 g A: NE 2-h: 140 mg/dl	A: NE PP 2-h: 120 mg/dl	0,625 / NE
Ogunyemi et al. 2007, USA (16)	NE	NE	NE
Bertini et al. 2005, Brasil (18)	PTGO 75 g A: 110 mg/dl 2-h: 140 mg/dl	A: 90 mg/dl PP 2-h: 100 mg/dl	G: 5 / 20 Ac: 50 / 300
<i>Metformina vs Gliburide</i>			
Moore et al. 2010, USA (12)	PTGO 100 g A: 105 mg/dl 3-h: 145 mg/dl	A: 105 mg/dl PP 2-h: 120 mg/dl	M: 500 / 2000 G: 2,5 / 20
Silva et al. 2010, Brasil (6)	NE	A: 90 mg/dl PP 2-h: 120 mg/dl	M: 1000 / 2500 G: 5 / 20
Silva et al. 2012, Brasil (10)	PTGO 75 g A: 105 mg/dl 2-h: 120 mg/dl	A: 90 mg/dl PP 2-h: 120 mg/dl	M: 1000 / 2500 G: 5 / 20

2-h: Dos horas, 3-h: Tres horas, A: Ayuno, Ac: Acarbosa, Dg: Diagnóstico, DMG: Diabetes mellitus gestacional, G: Gliburide, M: Metformina, NE: No especificado, PP 2-h: Postprandial 2 horas, PTGO: Prueba tolerancia glucosa oral.

Metformina vs Insulina. Tres estudios compararon metformina vs insulina para el tratamiento de DMG con falla del manejo con dieta y ejercicio (5,11,15). El estudio randomizado más grande que evalúa metformina para el tratamiento de la DMG, randomiza a 733 mujeres (5). Su resultado primario, un compuesto de complicaciones neonatales (hipoglicemia neonatal, SDR, necesidad de fotote-

rapia, trauma en el parto, APGAR a los 5 minutos <7 y parto prematuro), no mostró diferencias significativas entre los grupos estudiados (32,0% en el grupo metformina y 32,2% en el grupo insulina, $p=0,95$). En el desglose del resultado primario, se aprecian algunas diferencias significativas: mayor frecuencia de hipoglicemia neonatal severa en el grupo insulina (insulina 8,1% vs metformina 3,3%,

Tabla III
RESULTADOS MATERNOS

Autor	Control Glicémico	Hipoglicemia	Aumento Peso	PE	Fallo Tratamiento	Tasa Cesárea
<i>Metformina vs Insulina</i>						
Rowan et al. 2008, Australia y N. Zelandia (5)	Met menor glicemia PP 2-h (P=0,003)	NE	Menor Met (P=0,001)	S/D	46,3%	S/D
Ijäs et al. 2010, Finlandia (11)	NE	NE	S/D	S/D	31,9%	Mayor Met (P=0,04)
Moore et al. 2007, USA (15)	S/D	NE	NE	NE	NE	S/D
<i>Gliburide vs Insulina</i>						
Langer et al. 2000, USA (9)	S/D	Menor Gli (P=0,003)	NE	S/D	4%	S/D
Anjalakshi et al. 2007, India (17)	S/D	S/D	NE	NE	0%	NE
Ogunyemi et al. 2007, USA (16)	Gli mayor glicemia PP 2-h (P=0,02)	S/D	NE	NE	7%	S/D
Bertini et al. 2005, Brasil (18)	S/D	S/D	S/D	NE	G: 20,8% Ac: 42,1%	S/D
<i>Metformina vs Gliburide</i>						
Moore et al. 2010, USA (12)	S/D	S/D	NE	S/D	M: 34,7% G: 16,2%	Mayor Met (P=0,02)
Silva et al. 2010, Brasil (6)	S/D	NE	Menor Met (P=0,02)	NE	M: 25% G: 23,8%	S/D
Silva et al. 2012, Brasil (10)	S/D	NE	Menor Met (P=0,04)	NE	M: 21% G: 29%	S/D

Ac: Acarbose, G: Gliburide, Gli: Gliburide, M: Metformina, Met: Metformina, NE: No especificado, PP 2-h: Postprandial 2 horas, PE: Preeclampsia, S/D: Sin diferencia.

$p=0,008$) y menor frecuencia de parto prematuro espontáneo en el grupo insulina (insulina 7,6% vs metformina 12,1%, $p=0,04$); obviamente el estudio no tiene poder para hacer este análisis, ni el de los resultados secundarios que estudia (Tablas I-V).

El segundo estudio randomiza a 97 mujeres (11); su resultado primario fue la incidencia de MCSF o la incidencia de GEG, ambos analizados por separado. El estudio fue diseñado para mostrar una diferencia de un 30% en la incidencia de MCSF entre los dos grupos; sin embargo, para mostrar equivalencia entre ambos grupos el poder es insuficiente (se requeriría un tamaño muestral de 375

pacientes por cada grupo). En este estudio, el resultado primario no mostró diferencias significativas (MCSF: grupo insulina 22% vs grupo metformina 19,1%, $p=0,72$; GEG: grupo insulina 10% vs grupo metformina 8,5%, $p=0,80$) (Tablas I-V).

El tercer estudio randomiza a 63 mujeres (15). Su resultado primario fue el control glicémico materno. Es un estudio pequeño, de metodología discutible (sin cálculo de tamaño muestral) que no mostró diferencias significativas ni para glicemia de ayuno ni para glicemia postprandial a las 2 horas (Tablas I-V).

Tabla IV
RESULTADOS NEONATALES I

Autor	MCSF	Peso RN	Hipoglicemia	SDR	Admisión UCI
<i>Metformina vs Insulina</i>					
Rowan et al. 2008, Australia y N. Zelandia (5)	NE	S/D	S/D	S/D	S/D
Ijäs et al. 2010, Finlandia (11)	S/D	S/D	S/D	NE	S/D
Moore et al. 2007, USA (15)	S/D	S/D	S/D	NE	NE
<i>Gliburide vs Insulina</i>					
Langer et al. 2000, USA (9)	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Anjalakshi et al. 2007, India (17)	NE	S/D	NE	NE	NE
Ogunyemi et al. 2007, USA (16)	NE	S/D	S/D	NE	NE
Bertini et al. 2005, Brasil (18)	NE	S/D	Mayor Gli (P=0,006)	NE	NE
<i>Metformina vs Gliburide</i>					
Moore et al. 2010, USA (12)	S/D	Menor Met (P=0,02)	S/D	NE	S/D
Silva et al. 2010, Brasil (6)	S/D	S/D	S/D	NE	NE
Silva et al. 2012, Brasil (10)	NE	Menor Met (P=0,01)	S/D	NE	S/D

Gli: Gliburide, Met: Metformina, MCSF: Macrosomía fetal, NE: No especificado, RN: Recién nacido, SDR: Síndrome de distrés respiratorio, S/D: Sin diferencia, UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Gliburide vs Insulina. Cuatro estudios compararon gliburide vs insulina para el tratamiento de DMG con falla del manejo con dieta y ejercicio (9,16-18). El primero es el estudio randomizado de mayor tamaño que compara gliburide con insulina y randomiza 404 mujeres (9). Su resultado primario es el control glicémico de las pacientes. El diseño de este estudio es deficiente: sin cálculo de tamaño muestral, distintos criterios de selección de pacientes para el mismo grupo de estudio y sin análisis de resultados según esta diferencia. El resultado primario no mostró diferencias entre los grupos estudiados tanto para glicemias de ayuno ($p=0,17$), preprandiales ($p=0,17$), postprandiales ($p=0,60$) y

promedios ($p=0,99$). Tampoco hubo diferencia en la hemoglobina glicosilada ($p=0,12$) (Tablas I-V).

El segundo y el tercer estudio (16,17), están publicados como cartas al editor en sus respectivas revistas y tienen metodologías bastante pobres, con errores de diseño. El estudio (17), randomiza 23 mujeres y tiene como resultado primario el control glicémico materno, el cual no muestra diferencias significativas entre los grupos de estudio. El estudio (16), randomiza 97 mujeres y tiene como resultado primario el control glicémico materno y el peso del recién nacido (RN), ambos analizados por separado. Muestra diferencias significativas sólo en la glicemia postprandial de 2 horas, siendo mayor

Tabla V
RESULTADOS NEONATALES II

Autor	Muerte Neonatal	Malformaciones	Parto Prematuro	Trauma Parto
<i>Metformina vs Insulina</i>				
Rowan et al. 2008, Australia y N. Zelandia (5)	NE	NE	Mayor Met (P=0,04)	S/D
Ijäs et al. 2010, Finlandia (11)	NE	NE	NE	NE
Moore et al. 2007, USA (15)	NE	NE	NE	NE
<i>Gliburide vs Insulina</i>				
Langer et al. 2000, USA (9)	S/D	S/D	NE	NE
Anjalakshi et al. 2007, India (17)	NE	NE	NE	NE
Ogunyemi et al. 2007, USA (16)	NE	S/D	NE	NE
Bertini et al. 2005, Brasil (18)	NE	NE	NE	NE
<i>Metformina vs Gliburide</i>				
Moore et al. 2010, USA (12)	NE	NE	NE	S/D
Silva et al. 2010, Brasil (6)	NE	NE	NE	NE
Silva et al. 2012, Brasil (10)	S/D	NE	NE	NE

Met: Metformina, NE: No especificado, S/D: Sin diferencia.

en el grupo gliburide ($p=0,02$). Por el bajo número de pacientes incluidas, estos dos estudios, no cuentan con el poder suficiente para encontrar diferencias en los resultados primarios ni secundarios que estudiaron (Tablas I-V).

El cuarto estudio (18), compara gliburide vs insulina vs acarbosa. Randomiza 70 mujeres y sus resultados primarios fueron hipoglicemia fetal y peso del RN al nacer, analizados por separado. El diseño de este estudio es deficiente, no presenta cálculo de tamaño muestral ni informa el poder utilizado; el bajo número de mujeres en cada grupo permite observar que no cuenta con el poder suficiente para encontrar diferencias en los resultados primarios ni secundarios que estudiaron. Sus resultados muestran diferencia significativa para

hipoglicemia neonatal, siendo más frecuente en el grupo gliburide que en los otros dos (gliburide 33,3%, ascarbosa 5,3% e insulina 3,7%; $p=0,006$).

Metformina vs Gliburide. Tres estudios comparan metformina vs gliburide para el tratamiento de DMG con falla del manejo con dieta y ejercicio (6,10,12). El primero, randomiza a 149 mujeres y su resultado primario fue el control glicémico materno (12). El diseño de este estudio es deficiente, no presenta cálculo de tamaño muestral y no explica si las mujeres incluidas en el estudio cursaban embarazos únicos o no. El resultado primario no mostró diferencias significativas tanto para glicemia de ayuno ($p=0,23$) como para glicemia postprandial a las 2 horas ($p=0,28$).

El segundo y tercer estudio (6,10), parecen contar con la misma cohorte de pacientes enroladas, ya que el grupo de investigación es el mismo, el trabajo se lleva a cabo en el mismo centro clínico y el diseño de los estudios es exactamente igual; ambos con metodología deficiente pues no presentan cálculo de tamaño muestral ni el poder estimado. Los dos estudios se diferencian solamente en el número de pacientes enroladas y en la duración del reclutamiento, siendo el estudio publicado en 2012 (10), un año más largo.

El estudio (6), randomiza 72 mujeres y sus resultados primarios fueron el control glicémico materno, peso del RN al nacer y glicemia neonatal, analizados por separado. Estos resultados primarios no mostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio.

El estudio (10), randomiza 200 mujeres y sus resultados primarios fueron el control glicémico materno, peso del RN al nacer y glicemia neonatal, analizados por separado. De los resultados primarios estudiados, sólo se encontró diferencia significativa en el peso del RN, siendo menor en el grupo metformina ($p=0,01$).

Fracaso de manejo con HGO

El fracaso de los HGO en el tratamiento de la DMG, ocurre cuando con dosis máxima de HGO no se logra el control glicémico adecuado de la paciente; la gran mayoría de los trabajos analizados publican la tasa de fracaso del uso de los HGO. La tasa de fracaso de metformina en el control glicémico de pacientes con DMG se encuentra entre 21% y 46,3%, mientras que la tasa de fracaso de gliburide en el control glicémico de pacientes con DMG se encuentra entre 4% y 29%.

Realizamos la comparación de la tasa de fracaso global de metformina vs la tasa de fracaso global de gliburide, encontramos que gliburide fracasa sig-

nificativamente menos en el control glicémico que metformina (27,6% vs 38,5%, $p<0,0001$; IC95% 1,21-1,60).

Metaanálisis

Realizamos un metaanálisis comparando HGO vs insulina o metformina vs gliburide. Las variables que se compararon en ambos metaanálisis fueron: GEG, hipoglicemia neonatal, glicemia de ayuno y glicemia postprandial a las 2 horas. Se eligieron estas variables pues sólo de ellas había datos suficientes. Las Figuras 1-8 grafican los resultados del metaanálisis para todas las variables estudiadas.

HGO vs Insulina. Los metaanálisis para GEG y para hipoglicemia neonatal, no mostraron diferencias significativas entre los grupos estudiados (GEG; OR 0,96; IC95% 0,71-1,30), (hipoglicemia neonatal; OR 1,03; IC95% 0,76-1,39) (Figuras 1, 2). El metaanálisis para glicemia de ayuno, muestra diferencias significativas entre los grupos estudiados, siendo la glicemia de ayuno significativamente menor en el grupo insulina (DM 1,74; IC95% 0,38-3,10) (Figura 3). El metaanálisis para glicemia postprandial a las 2 horas, muestra diferencias significativas entre los grupos estudiados, siendo la glicemia postprandial a las 2 horas significativamente menor en el grupo HGO (DM -2,97; IC95% -27,24 a -5,36) (Figura 4).

Metformina vs Gliburide. El metaanálisis para GEG, muestra diferencias significativas entre los grupos estudiados, siendo la prevalencia de GEG significativamente menor en el grupo metformina (OR 0,38; IC95% 0,18-0,78) (Figura 5). Los metaanálisis para hipoglicemia neonatal, glicemia de ayuno y glicemia postprandial a las 2 horas, no mostraron diferencias significativas entre los grupos estudiados (hipoglicemia neonatal; OR 0,86; IC95% 0,44-1,69), (glicemia ayuno; DM 0,02; IC95% -2,32 a 2,35), (glicemia postprandial 2 horas; DM -0,91; IC95% -4,63 a 2,81) (Figuras 6-8).

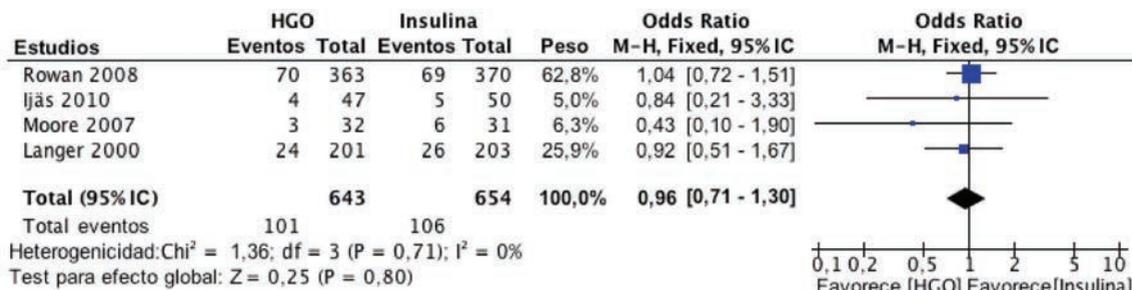


Figura 1. Efectos de HGO vs insulina en GEG.

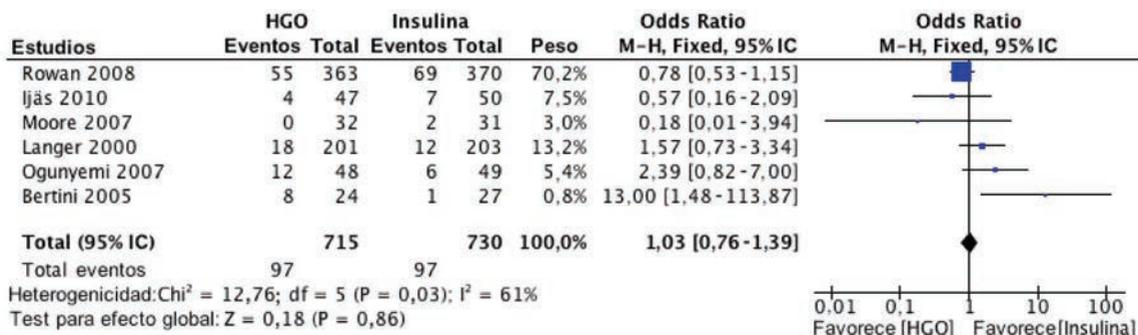


Figura 2. Efectos de HGO vs insulina en hipoglicemia neonatal



Figura 3. Efectos de HGO vs insulina en glicemia de ayuno.

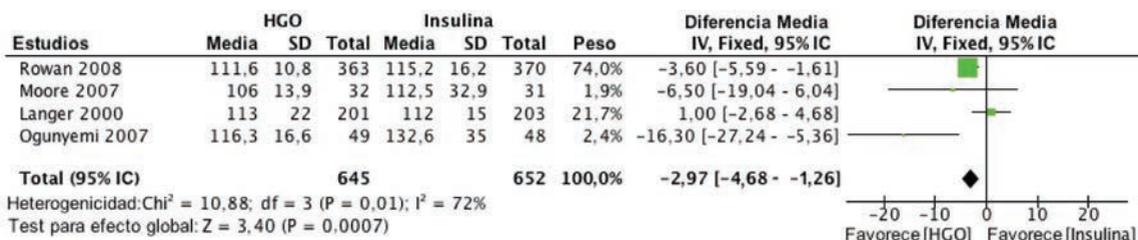


Figura 4. Efectos de HGO vs insulina en glicemia postprandial a las 2 horas

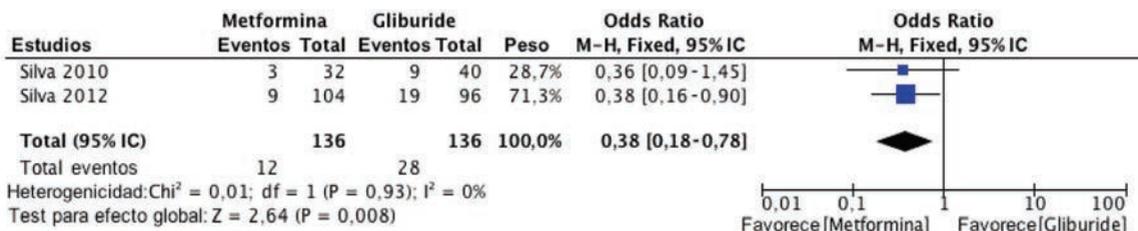


Figura 5. Efectos de metformina vs gliburide en GEG.

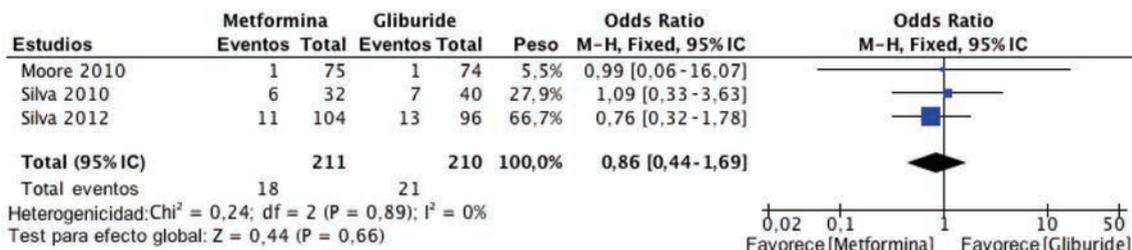


Figura 6. Efectos de metformina vs gliburide en hipoglicemia neonatal.

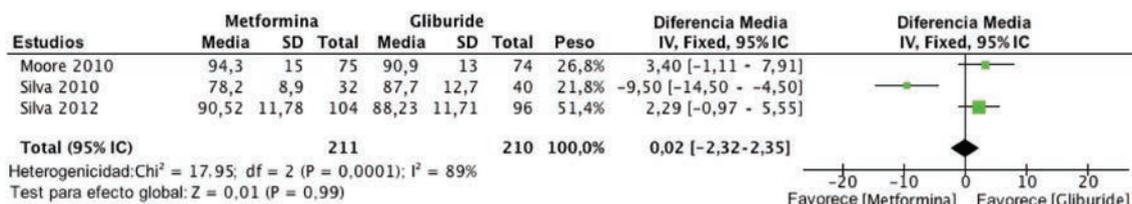


Figura 7. Efectos de metformina vs gliburide en glicemia de ayuno.

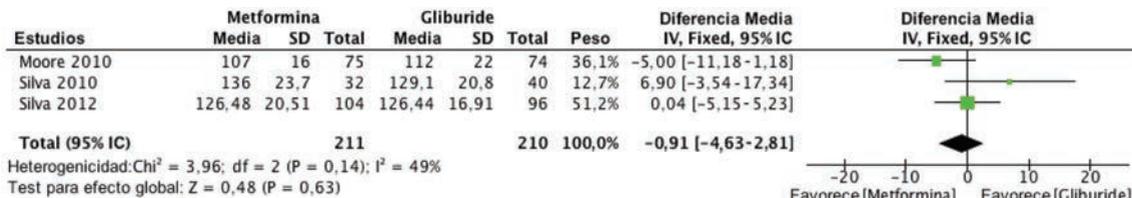


Figura 8. Efectos de metformina vs gliburide en glicemia postprandial a las 2 horas.

DISCUSIÓN

La DMG es una enfermedad frecuente en el embarazo, cuyo manejo está enfocado en evitar la hiperglicemia materna, causante de los efectos adversos maternos y perinatales de esta patología (1,3,4). La terapia médica más utilizada en la DMG, cuando fracasa el manejo con dieta y ejercicio, es la insulina, la cual ha demostrado ser eficiente en el control glicémico y segura para el feto (5,6). El uso de HGO para el manejo de la DMG es discutido, dado la escasa información acerca de la seguridad de su uso en relación al feto.

Nuestro trabajo analiza la mejor evidencia disponible acerca del uso de HGO para el manejo de

la DMG. Se revisaron 10 estudios clínicos randomizados controlados, de los cuales 3 comparaban metformina vs insulina, 4 comparaban gliburide vs insulina y 3 comparaban metformina vs gliburide. Los estudios que compararon metformina vs insulina, no encontraron diferencias significativas para complicaciones neonatales ni para control glicémico. Los estudios que compararon gliburide vs insulina, no encontraron diferencias significativas respecto al control glicémico. Finalmente, los estudios que compararon metformina vs gliburide, no demostraron diferencias significativas en el control glicémico entre ambas drogas.

Con respecto a los posibles efectos adversos fetales de los HGO, sólo un trabajo de los revisados

(18) evidencia un aumento en la tasa de hipoglicemia neonatal con el uso de gliburide. Este estudio es de diseño deficiente y no cuenta con el poder suficiente para demostrar diferencias en la incidencia de hipoglicemia neonatal, por lo que sus resultados se pueden deber al azar. Los demás trabajos no muestran efectos adversos perinatales.

Nuestro metaanálisis no evidencia diferencias entre HGO e insulina con respecto a la hipoglicemia neonatal. Creemos que los HGO son seguros durante el embarazo, ya que no existe evidencia disponible que demuestre efectos adversos fetales de su uso. Las sulfonilureas de segunda generación (gliburide y glibenclamida) no cruzan la barrera placentaria, asegurando la ausencia de efectos adversos fetales. Para metformina, HGO que si atraviesa la barrera placentaria, existe seguimiento del RN a 18 meses post parto que no evidencia efectos adversos (14).

Con respecto a la eficacia de los HGO para el control glicémico materno, la gran mayoría de los trabajos revisados en nuestro estudio, que evaluaban este resultado como primario, evidencian que los HGO son igualmente efectivos que insulina para el control glicémico. Los dos trabajos que mostraban diferencias significativas en el control glicémico materno (5,16), específicamente en la glicemia postprandial a las 2 horas, lo hacían a favor de los HGO por sobre la insulina. El metaanálisis realizado en nuestro trabajo, evidencia que el tratamiento de la DMG con HGO presenta glicemias postprandiales a las 2 horas menores que insulina, pero, que insulina presenta glicemias de ayuno menores que los HGO. Los datos presentados permiten concluir que los HGO son una opción igualmente efectiva que insulina para el control glicémico materno en pacientes con DMG.

Con respecto a la tasa de fallo de los HGO en el tratamiento de la DMG, vemos que esta varía entre un 21% y 46,3% para el uso de metformina, y entre un 4% y 29% para gliburide. En teoría no existiría una tasa de fallo de control glicémico en pacientes con DMG controladas con insulina, pues este es el estándar de manejo. Sin embargo, en nuestra práctica médica diaria vemos que la insulina también fracasa en el control glicémico de las pacientes con DMG. El aumento indiscriminado de la dosis de insulina para lograr control glicémico llega a un punto en donde el riesgo de hipoglicemia materna severa supera los beneficios del control glicémico adecuado. De utilizar los HGO como primera línea de manejo médico para las pacientes con DMG en que la dieta y ejercicio fracasan en controlar la glicemia, evitaríamos el uso de insulina en estas pacientes entre un 53,7% a 96% de los casos. Los datos pre-

sentados apoyan el uso de HGO para el manejo de la DMG previo a la utilización de insulina, ya que su uso sería seguro durante el embarazo, logran el control glicémico de forma igualmente efectiva que la insulina y se evitaría el uso de insulina en al menos la mitad de las pacientes con DMG que fracasan en el manejo con dieta y ejercicio.

Con respecto a qué HGO utilizar, creemos que la opción a seguir es la utilización de sulfonilureas de segunda generación (gliburide o glibenclamida), ya que logran control glicémico en forma igualmente efectiva a la insulina, no cruza la barrera placentaria y fracasan significativamente menos en el tratamiento de la DMG que la metformina (27,6% vs 38,5%, $p < 0,0001$; IC95% 1,21-1,60).

CONCLUSIÓN

Los HGO son un tratamiento seguro y efectivo para la DMG. Recomendamos el uso de sulfonilureas de segunda generación (gliburide o glibenclamida) para el tratamiento de las pacientes con DMG que fracasan en su control glicémico con dieta y ejercicio, evitando así el uso de insulina en hasta un 71% de las pacientes con DMG.

REFERENCIAS

1. Committee opinion No. 504. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):751-3.
2. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(5):457.e1-457.e9.
3. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):989-97.
4. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, *et al.* Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352(24):2477-86.
5. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(19):2003-15.
6. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, de Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111(1):37-40.
7. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):193-205.
8. Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother* 2008;42(4):483-90.

9. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343(16):1134-8.
 10. Silva JC, Fachin DRRN, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2012;40(3):225-8.
 11. Ijäs H, Väärasmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, *et al.* Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG* 2010;118(7):880-5.
 12. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):55-9.
 13. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17(11):2858-64.
 14. Glueck CJ. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19(6):1323-30.
 15. Moore LE, Briery CM, Clokey D, Martin RW, Williford NJ, Bofill JA, *et al.* Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. *J Reprod Med* 2007;52(11):1011-5.
 16. Ogunyemi D, Jesse M, Davidson M. Comparison of glyburide versus insulin in management of gestational diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(4):427-8.
 17. Anjalakshi C, Balaji V, Balaji MS, Seshiah V. A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(3):474-5.
 18. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, LemosBebber FR, ZuccoViesi JM, *et al.* Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005;33(6):519-23.
-

Trabajos Originales

L-arginina: suplemento nutricional sin beneficios demostrados en patologías del embarazo

Cristián González Carvallo ¹, Jorge Carvajal C., PhD. ²

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

RESUMEN

Objetivo: Análisis crítico de estudios clínicos randomizados para determinar si el suplemento con L-arginina mejora el resultado perinatal en pacientes embarazadas en riesgo o que presenten patologías como parto prematuro, síndrome hipertensivo del embarazo o restricción de crecimiento fetal intrauterino. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en base de datos Pubmed, Tripdatabase y una multibúsqueda en el Sistema de Bibliotecas de la Pontificia Universidad Católica de Chile con posterior análisis crítico de los estudios seleccionados. **Resultados:** Se seleccionaron 14 estudios clínicos randomizados; 4 de ellos corresponden a estudios de L-arginina en hipertensión gestacional, 5 estudios de L-arginina en pre-eclampsia, 1 estudio de L-arginina en parto prematuro, 1 estudio de L-arginina en hipertensión crónica y 4 estudios de L-arginina en restricción de crecimiento intrauterino. Solo dos de los estudios son de buena calidad metodológica, pero uno de ellos estudia un resultado intermedio y no clínicamente relevante. El resultado más promisorio muestra que el uso de L-arginina asociada a vitaminas antioxidantes reduce significativamente la incidencia de preeclampsia en mujeres de riesgo (antecedente personal o familiar de preeclampsia). **Conclusiones:** No se ha demostrado la efectividad de la suplementación antenatal con L-arginina para mejorar el resultado perinatal en embarazadas en riesgo o que presentan patologías como parto prematuro, síndrome hipertensivo del embarazo o restricción de crecimiento fetal. Se requieren estudios de buen diseño que permitan conclusiones definitivas.

PALABRAS CLAVE: *L-arginina, preeclampsia, parto prematuro, restricción de crecimiento fetal, hipertensión arterial crónica, síndrome hipertensivo del embarazo*

SUMMARY

Objective: Critical analysis of randomized clinical trials to determine whether supplementation with L-arginine improves perinatal outcome in pregnant patients at risk or presenting conditions such as preterm labor, hypertensive disorders or intrauterine fetal growth restriction. **Methods:** We performed a literature search in Pubmed, Tripdatabase and multisearch in the Library System of the Pontifical Catholic University of Chile to further critical analysis of selected studies. **Results:** We selected 14 randomized trials, 4 of them are for studies of L-arginine in gestational hypertension, 5 studies of L-arginine in preeclampsia, one study of L-arginine in preterm labor, one study of L-arginine in chronic hypertension and 4 studies of L-arginine in intrauterine growth restriction. Only two of the studies were of good methodological quality, but one these studies analyzes an intermediate result that is not clinically relevant. The most promising result shows that the use of L-arginine associated with antioxidant vitamins significantly reduced the incidence of preeclampsia in women at risk (personal or family history of preeclampsia). **Conclusions:** Is not shown the effectiveness

of antenatal supplementation with L-arginine to improve perinatal outcome in pregnant women at risk or with pathological conditions such as premature labor, hypertensive disorders and fetal growth restriction. More studies of good design are needed to allow definitive conclusions.

KEY WORDS: *L-arginine, preeclampsia, preterm delivery, fetal growth restriction, chronic hypertension, hypertensive disorders*

INTRODUCCION

El óxido nítrico (NO) es un poderoso vasodilatador, producido por el endotelio vascular (1) que desempeña un rol fundamental en la fisiología reproductiva humana: es una molécula indispensable en placentación, en la fisiología del parto y de la dilatación cervical (2,3), en la génesis de la preeclampsia (4) y restricción del crecimiento intrauterino (5).

La L-arginina es un aminoácido semi-esencial precursor del NO por medio de la enzima óxido nítrico sintetasa (6). Algunos autores han propuesto que en el embarazo existe una deficiencia relativa de L-arginina debido al aumento de la síntesis de NO (4,7). En pacientes que presentan patologías como preeclampsia, hipertensión gestacional y restricción del crecimiento intrauterino, que presentan niveles disminuidos de L-arginina y NO, se cree que el déficit de L-arginina y/o NO juegan un rol en la fisiopatología de estas enfermedades (4). Se postuló que la administración de L-arginina como suplemento nutricional en pacientes con riesgo o que padecen estas patologías (hipertensión, restricción de crecimiento o parto prematuro), podría mejorar la biodisponibilidad de NO, disminuyendo la probabilidad de enfermar y/o mejorando los resultados perinatales. Con esta hipótesis se han desarrollado varias investigaciones clínicas que estudian la utilidad de la suplementación con L-arginina durante el embarazo.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión de la literatura sobre el uso de la suplementación con L-arginina para mejorar los resultados perinatales en distintas patologías del embarazo, como síndrome hipertensivo del embarazo, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino.

MATERIAL Y MÉTODOS

La pregunta de investigación es si la suplementación con L-arginina mejora el resultado perinatal en embarazadas con riesgo o que presentan patologías como parto prematuro, síndrome hipertensivo del embarazo o restricción del crecimiento intrauterino. Para responderla se realizó una búsqueda en las bases de datos PUBMED; Tripdatabase y a través de una multibúsqueda en el Sistema

de Bibliotecas de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se utilizaron los términos MESH "Arginine", "Pregnancy", "Preeclampsia", "Premature labor" "Fetal Growth Restriction". La búsqueda se limitó a estudios de los últimos 12 años, en inglés o español, publicados hasta el 10 de junio de 2012, de tipo clínico randomizado que evalúen el uso de L-arginina en resultados perinatales.

Con la estrategia de búsqueda se seleccionaron 14 estudios clínicos randomizados (8-21); 4 de ellos evalúan uso de L-arginina en hipertensión gestacional, 5 en preeclampsia, 1 en parto prematuro, 1 en hipertensión crónica y 4 en restricción de crecimiento intrauterino. No se incluyó estudios de tipo observacional.

La descripción de los 14 estudios se resume en la Tabla I. Los artículos seleccionados fueron analizados críticamente con las Guías CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005, disponibles en el sitio web www.redcaspe.org. El resumen del análisis crítico de la metodología de los estudios se presenta en la Tabla II.

RESULTADOS

L-arginina y preeclampsia. Dentro de los 5 trabajos evalúan el efecto de la L-arginina en preeclampsia, existe 1 metodológicamente bueno como se ve en la Tabla II (21), 2 con metodología aceptable (10,15), y 2 con metodología pobre (12,13). A continuación describimos y analizamos metodológicamente cada uno de ellos.

Hladunewich y cols (15), evalúan el uso de la L-arginina para mejorar cifras tensionales y reducir el daño glomerular en pacientes puerperas con preeclampsia. Randomizó pacientes con diagnóstico de preeclampsia (embarazo y/o puerperio inmediato), a L-arginina (oral o endovenosa según tolerancia) o placebo. El resultado primario fue la medición de cifras tensionales y la tasa de filtración glomerular a los 10 días del puerperio. No detectó diferencias significativas en ninguno de los dos resultados estudiados. El principal problema de este estudio es la falta de cálculo de tamaño muestral; adicionalmente, incluye pacientes hospitalizados y ambulatorios. No define con precisión los criterios de exclusión; tiene diferencias significativas respecto

Tabla I
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUIDOS

Autor principal	Año de publicación	Nº de pacientes grupo L-arginina	Nº de pacientes grupo placebo	Patología involucrada
Neri (8)	2004	15	15	Hipertensión gestacional
Sierowzeski (9)	2004	78	30	RCF
Staff (10)	2004	15	15	Preeclampsia
Xiao (11)	2005	30	36	RCF
Rytlewski (12)	2005	42	41	Preeclampsia
Rytlewski (13)	2006	42	41	Preeclampsia
Neri (14)	2006	62	61	Hipertensión gestacional
Hladunewich (15)	2006	22	23	Preeclampsia
Facchinetti (16)	2007	40	40	Hipertensión gestacional
Dera (17)	2007	42	27	Hipertensión gestacional + RCF
Rytlewski (18)	2008	37	33	Parto prematuro
Winer (19)	2009	21	22	RCF
Neri (20)	2010	40	40	Hipertensión crónica
Vadillo-Ortega (21)	2011	228	222	Preeclampsia

RCF: Restricción de crecimiento fetal.

Tabla II
ANÁLISIS DE VALIDEZ INTERNA DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUIDOS

Autor principal	Randomización	Ocultamiento de secuencia	Grupos similares al inicio	Cálculo tamaño muestral	Ciego	Intención de tratar	Seguimiento	Cumplimiento de la intervención
Neri (8)	+	ND	+	-	ND	+	100%	100%
Sieroszewski (9)	+	-	-	-	-	-	59%	ND.
Staff (10)	+	ND	+	+	ND	-	100%	100%
Xiao (11)	ND	ND	+	-	-	ND	100%	100%
Rytlewski (12)	ND	ND	+	-	ND	-	73%	73%
Rytlewski (13)	+	ND	-	-	+	-	73%	73%
Neri (14)	+	+	+	-	+	-	98%	98%
Hladunewich(15)	+	+	+	-	+	+	100%	100%
Facchinetti (16)	+	+	+	-	+	-	93%	90%
Dera (17)	ND	ND	-	-	+	+	100%	100%
Rytlewski (18)	+	ND	+	-	+	-	64%	64%
Winer (19)	+	ND	+	+	+	+	100%	100%
Neri (20)	+	+	+	-	+	+	100%	100%
Vadillo-Ortega (21)	+	+	+	+	+	+	100%	82%

ND: no descrito.

al momento de la administración de las intervenciones (desde varios días antes hasta varios días después del parto), y diferente vía de administración de la L-arginina (oral o endovenosa).

Vadillo-Ortega y cols (21), evalúan el uso de suplementos alimenticios con L-arginina y vitaminas antioxidantes como prevención de preeclampsia/eclampsia en pacientes con alto riesgo de presentar esta patología. Alto riesgo de preeclampsia fue definido como: antecedente personal de preeclampsia o pariente de primer grado con antecedente de preeclampsia. Se randomizaron pacientes entre 14 y 32 semanas a 3 grupos; grupo 1 placebo, grupo 2 suplemento alimenticio de L-arginina asociado a vitaminas antioxidantes y grupo 3 vitaminas antioxidantes. Como resultado primario se midió la incidencia de preeclampsia/eclampsia. Este estudio mostró una disminución significativa del riesgo de presentar preeclampsia/eclampsia en el grupo de L-arginina + vitaminas antioxidantes comparado con los otros 2 grupos (vs placebo RRA 0,17; IC 95% 0,12 a 1,21; vs vitaminas antioxidantes RRA 0,09; IC95% 0,05 a 0,14). Como resultado secundario midieron la tasa de partos prematuros totales, siendo significativamente menor en el grupo de L-arginina + vitaminas antioxidantes (RRA 0,09; IC95% 0,05 a 0,13). Este estudio (21) es el de mejor metodología que encontramos en esta revisión. La principal crítica al diseño es que estudia la reducción global de preeclampsia, sin mostrar resultados potencialmente más relevantes como preeclampsia severa, prematuridad extrema, restricción del crecimiento fetal (RCF) severo o morbilidad materna-fetal, en los cuales la intervención puede ser de mayor interés. Llama la atención, como fuente de sesgo, la existencia de exclusiones post randomización, disminuyendo el porcentaje de intervención realizado y alejándonos del real efecto de la intervención evaluada. Es importante observar que este estudio no utilizó L-arginina sola, de modo que se muestra el beneficio del uso asociado de L-arginina con vitaminas antioxidantes.

Staff y cols (10), evalúan el efecto de la L-arginina oral en la presión arterial diastólica (PAD) a corto plazo en pacientes con preeclampsia entre 28 a 36 semanas. Randomizó pacientes a uso de 12 g de L-arginina por 5 días vs placebo. Como resultado primario mide las diferencias en PAD de grupo L-arginina vs control (placebo) después de 2 días de intervención. No muestra diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,4$; incremento de 1 mmHg en grupo L-arginina vs 3 mmHg en grupo placebo). El estudio (10) es de calidad metodológica solo aceptable, con un pequeño número de pacientes (aunque respeta el cálculo del tamaño muestral), no se describe un ocultamiento de secuencia de randomización, no hay ciego adecuado y presenta un análisis por protocolo, excluyendo pacientes perdidas post randomización (sobrevaleo-

ra el efecto de la intervención). No se describen criterios de exclusión, incluyendo cualquier paciente entre 28 y 36 con preeclampsia, enfermedad renal, cardíaca, preeclampsia severa, malformación fetal, etc. Enfermedades que le dan otro contexto a la preeclampsia y puede responder de distinta manera a la L-arginina.

Rytlewski y cols (12,13), realizaron 2 estudios. El primero (12), es un estudio entre el 2000 al 2003, en el cual se evalúa la presión arterial y la síntesis de NO con el uso prolongado de L-arginina vs placebo en mujeres con preeclampsia. Se randomizaron embarazadas de más de 20 semanas con preeclampsia a recibir L-arginina oral o placebo por 3 semanas, midiendo como resultado primario las cifras tensionales y niveles sanguíneos y urinarios de NO. Luego de 3 semanas de tratamiento se vio diferencia significativa, disminuyendo las cifras tensionales del grupo L-arginina vs placebo (PAM $101,8 \pm 1,5$ vs $108 \pm 1,5$; $p < 0,01$). No hubo diferencias significativas en los niveles de NO plasmático. El segundo estudio (13), con las mismas pacientes del primer estudio, en el cual se evalúa el efecto de la L-arginina en el perfil biofísico, crecimiento fetal, flujo útero-placentario y resultados neonatales (peso y talla, score de Apgar al minuto y 5 minutos). Luego de 3 semanas de tratamiento, el grupo de placebo presentaba significativamente mayor cantidad de pacientes con RCF. Durante las 2 primeras semanas de tratamiento, el grupo de L-arginina tuvo incremento significativamente mayor de peso fetal que el placebo, incremento que no se mantuvo las siguientes 2 semanas. En el PI de arteria umbilical hubo diferencia significativa a las 3 y 4 semanas respecto a placebo disminuyendo su valor, en arteria cerebral media fue significativo después de 2 semanas, la tercera no y la cuarta también fue significativo, aumentando su valor de PI. El Apgar, en el grupo L-arginina fue significativamente mayor al minuto y cinco minutos comparado con placebo. Los 2 trabajos (12,13) son metodológicamente pobres debido a que en ambos no es descrita una buena randomización, no hay cálculo de tamaño muestral, presentan un análisis por protocolo, y ambos presentan seguimiento y cumplimiento de intervención bajos (73%).

L-Arginina y restricción del crecimiento intrauterino. Se eligieron 4 estudios en esta categoría, dentro de los cuales 1 es de buena metodología (19), y tres de metodología pobre (9,11,17) (Tabla II).

Winer y cols (19), evalúan el uso de L-arginina oral vs placebo en embarazadas con diagnóstico de RCF severo y compara como medidas principales de resultado: peso de nacimiento y morbilidad neonatal (Apgar a los 5 minutos, estado ácido base y requerimiento de O₂). Se define RCF severo como circunferencia abdominal menor al percentil 3 y con alteración en el doppler de arterias uterinas (notch uterino o PI elevado). No hubo diferencias significa-

tivas en ninguno de los resultados medidos entre los 2 grupos evaluados (1042 ± 476 g vs 1068 ± 452 g, $p=0,66$). Este estudio es metodológicamente bueno (19), como se muestra en la Tabla II. Sin embargo, pese a ser metodológicamente correcto, dudamos de su concepción científica si consideramos que es poco probable el éxito terapéutico en pacientes con pronóstico tan malo (RCF severa) y en quienes probablemente la noxa comienza en las primeras semanas de gestación.

Dera y cols (17), evalúan L-arginina oral vs placebo, respecto al resultado neonatal en fetos mayores a 24 semanas con RCF (menor al percentil 10) e hipertensión gestacional. Los resultados neonatales evaluados fueron: peso de nacimiento, tipo de parto, edad gestacional del parto, estado ácido-base, Apgar al minuto y 5 minutos, incidencia de infecciones, hemorragia intracerebral y síndrome de distrés respiratorio. El grupo L-arginina presentó mejora significativa en peso al nacer, edad gestacional al parto, Apgar al minuto y cinco minutos, pH de cordón y menor tasa de cesáreas. El resultado neonatal neonatal fue significativamente mejor en pH venoso, menor hemorragia intracerebral en todos sus grados y menor porcentaje de síndrome de distrés respiratorio. Estudio de metodología pobre (Tabla II), que a pesar de indicar que es un estudio clínico randomizado, esto no está descrito en su metodología; además, no presenta cálculo de tamaño muestral y los grupos de tratamiento o placebo son de diferente tamaño.

Sieroszewski y cols (9), evalúan el efecto de incremento de peso fetal de la suplementación con L-arginina oral por 20 días vs no tratamiento, en pacientes con RCF (percentil <10). Como resultado primario se midió el peso fetal por ecografía a los 20 días de tratamiento. El resultado secundario que vale la pena mencionar es el peso del RN. Los resultados de este estudio mostraron un incremento significativamente mayor de peso en el grupo L-arginina comparado con el control (648 ± 94 g vs 404 ± 82 g, respectivamente, $p=0,012$). También se pudo ver que hubo diferencia estadísticamente significativa en relación a los pesos de los recién nacidos (2823 g \pm 85 g en grupo L-arginina vs 2495 g \pm 147 control, $p=0,027$). Este estudio presenta una metodología pobre (Tabla II); no existe cálculo del tamaño muestral, no se especifica la severidad de la RCF en los fetos ingresados al estudio, existe poca explicación de los métodos, la randomización no fue bien explicitada y no se usó placebo en el grupo control.

Xiao y cols (11), evalúan el uso de L-arginina endovenosa vs placebo, por 7 días, en el tratamiento de RCF (percentil <10). Como resultado primario se midieron niveles de NO materno y peso del RN. También se compararon con un grupo control de embarazadas sanas. Se observó que hubo diferencias significativas de aumento de niveles de NO

materno al final del embarazo en el grupo de L-arginina (placebo $43,49 \pm 20,27$ umol/L vs L-arginina $58,42 \pm 23,12$ umol/L, $p<0,01$). El grupo placebo presentó disminución significativa de los niveles de NO comparado con el grupo control sano (placebo $16,95 \pm 11,19$ vs control: $41,01 \pm 12,49$, $p<0,01$). Respecto al peso del RN el grupo de L-arginina presentó un aumento significativo comparado con placebo ($2971,7 \pm 350,1$ vs $2794,4 \pm 339,1$, $p<0,05$), sin mayores diferencias en edad gestacional al parto. Este estudio es también metodológicamente pobre como se ve en la Tabla II. La principal crítica es que el resultado primario es un evento intermedio, de poca relevancia clínica (niveles de NO sanguíneo) sin medir el resultado que realmente se pretende estudiar (incidencia de RCF). Adicionalmente no se indica el método de randomización y no hay cálculo del tamaño muestral

L-arginina e hipertensión gestacional. Dentro de los 4 trabajos en que se evalúa la L-arginina en hipertensión gestacional, 1 es de calidad metodológica aceptable (14) y 3 de metodología pobre (8,16,17), este último ya comentado en la sección previa (Tabla II).

Neri y cols (14), evalúan el efecto de la L-arginina endovenosa vs placebo en embarazadas con hipertensión gestacional. Como resultado primario mide las cifras tensionales; después de 4 días de tratamiento la L-arginina presenta eficacia significativa en bajar las cifras tensionales (sistólicas y diastólicas) respecto a placebo (sistólica $-5,5\%$ vs $-2,2\%$, $p<0,001$; diastólica $-7,9\%$ vs $-4,4\%$, $p<0,001$). Este estudio no presenta cálculo de tamaño muestral y el análisis no es por intención de tratar, lo que podría sobreestimar la magnitud de la intervención. El estudio carece de relevancia clínica al no evaluar resultados perinatales relevantes como RCF o parto prematuro a consecuencia de la HTA. Además, la intervención es breve, lo que no permite conclusiones respecto del uso sostenido de L-arginina.

Facchinetti y cols (16), investigan el efecto de la suplementación con L-arginina (carga de L-arginina ev por 5 días, luego oral hasta completar 2 semanas) comparado con placebo en relación a cifras tensionales y eventos clínicos como latencia al parto, edad gestacional al parto, tipo de parto y peso al nacer. Este estudio incluyó también pacientes con HTA con o sin preeclampsia moderada. Los resultados muestran disminución significativa en cifras tensionales en el grupo de L-arginina (sistólicas $133,2 \pm 10,1$ vs $138,6 \pm 9,1$, $p=0,02$; diastólicas $81,8 \pm 8,1$ vs $86,7 \pm 8,8$, $p=0,02$), y latencia al parto ($31,7 \pm 25,2$ días vs $19,5 \pm 16,9$; $p=0,08$). Este trabajo no muestra cálculo de tamaño muestral y el análisis no es según intención de tratar. Además, compara grupos pacientes distintos, preeclampsia e hipertensión gestacional, que se comportan de forma distinta y presentan pronósticos diferentes,

lo que podría alterar el resultado final. Entre los resultados el único de relevancia clínica es la latencia al parto.

Neri y cols (8), evalúan el efecto de la infusión con L-arginina (20 g en infusión de suero fisiológico) vs placebo en los registros basales no estresantes (RBNE) y las cifras tensionales en embarazos con hipertensión gestacional. Después de 40 minutos de infusión se les realizó un RBNE y medición de cifras tensionales. Respecto a la medición de un RBNE no hubo diferencias significativas en ambos grupos. Si lo hubo en las cifras tensionales medidas, las cuales fueron significativamente menores en el grupo de L-arginina (no hay datos de cuanto disminuyó la presión arterial). Este estudio no presenta cálculo de tamaño muestral, el ciego no es claramente descrito en los métodos, y los resultados medidos no tienen significado clínico en relación a la patología estudiada.

L-arginina y parto prematuro. Existe un solo trabajo que evalúa el efecto de la L-arginina en parto prematuro, y es de pobre calidad metodológica (18) (Tabla II). Este estudio observa el efecto que tiene la L-arginina oral, en la circulación uteroplacentaria de fetos de embarazadas con síntomas de parto prematuro. El resultado primario de este estudio fue cambios en los PI de arteria umbilical y cerebral media. Se les hizo medición doppler de arteria umbilical y ACM al inicio, luego a las 2 semanas y posteriormente cada 1 semana hasta el parto. Lo que se observó fue que a las 2 semanas el PI de AU era significativamente menor en el grupo de L-arginina ($0,95 \pm 0,23$ vs $1,07 \pm 0,14$, $p=0,011$). Después de la tercera semana el PI de ACM aumentó significativamente en el grupo de L-arginina ($2,18 \pm 0,56$ vs $1,02 \pm 0,15$, $p=0,018$), manteniéndose ambos resultados hasta el parto. Este estudio no presenta cálculo de tamaño muestral y el seguimiento es bajo, pudiendo perderse pacientes con resultados negativos cambiando significativamente los resultados globales. Los pacientes incluidos representan un grupo disperso de situaciones clínicas, pueden entrar al estudio cualquier tipo de parto prematuro. La principal crítica es que el resultado medido, doppler umbilical y ACM, es clínicamente irrelevante (el estudio pretende demostrar reducción del parto prematuro). Este estudio presenta objetivos poco claros y no muestra datos relevantes como el tipo de tocolisis usada por grupo, o la duración de este, datos que podrían alterar los resultados.

L-arginina en hipertensión crónica. Se encontró un estudio (20), metodológicamente pobre, que analizó el uso de L-arginina en embarazadas con hipertensión crónica. El estudio evalúa el efecto de L-arginina oral respecto a la presión arterial, complicaciones maternas y neonatales. El resultado primario fue el descenso de cifras tensionales luego de 10-12 semanas de tratamiento. Resultados secundarios fueron uso de hipotensores, parto antes

de las 37 y 34 semanas, peso al nacer menor a 2500 o 1500 gramos o menor al percentil 10 e ingreso a UCI neonatal. A las 10-12 semanas de tratamiento se midió el promedio de cifras tensionales. El resto de los parámetros se midieron al momento del parto. No se observó diferencias significativas respecto al resultado primario (sistólica $133,2 \pm 8,8$ vs $133,7 \pm 13,2$; diastólica $83,5 \pm 6,3$ vs $81,3 \pm 9,8$). Respecto a los resultados secundarios fueron estadísticamente significativos las diferencias en el uso de hipotensores (24% vs 45%, $p<0,05$), edad gestacional al parto ($38,2 \pm 2,7$ vs $36,6 \pm 3,8$ semanas; $p<0,05$) y pesos de nacimiento (3094 ± 719 g vs 2836 ± 946 g; $p<0,05$), siendo todos favorables al grupo de L-arginina. El estudio no presenta cálculo de tamaño muestral, impidiendo saber si tiene poder suficiente para demostrar la hipótesis estudiada. Además, el resultado primario es intermedio, clínicamente poco relevante, dejando los resultados clínicamente relevantes como medidas secundarias. Más mujeres en el grupo placebo requirieron uso de hipotensores, lo que puede sesgar los resultados (cointervención). Se excluyeron pacientes con HTA severa lo que disminuye la aplicabilidad de los resultados.

DISCUSIÓN

Con la estrategia de búsqueda se seleccionan 14 investigaciones clínicas randomizadas que evalúan los beneficios de la suplementación con L-arginina durante el embarazo; 5 de ellos evalúan el efecto de L-arginina en preeclampsia, 4 estudios en restricción de crecimiento intrauterino, 4 estudios en hipertensión gestacional, 1 estudio en parto prematuro y 1 estudio en hipertensión crónica.

Los estudios que investigan L-arginina en preeclampsia, evalúan mayoritariamente resultados intermedios (10,12,15) como disminución de presión arterial o niveles de NO sanguíneo o urinario, que no son clínicamente relevantes y no cambian el pronóstico o manejo de la enfermedad. Solamente 2 estudios (13,21) evalúan resultados de relevancia clínica, como tasa de preeclampsia, o resultados neonatales. Solo uno de ellos (21) es metodológicamente bueno, con resultados alentadores e interesantes al mostrar que L-arginina + vitaminas antioxidantes reducen significativamente la incidencia de preeclampsia en embarazadas de alto riesgo. Se usa como grupo de riesgo a mujeres con antecedentes de preeclampsia y a quienes tiene un antecedente familiar de preeclampsia; por lo que sus resultados no pueden extrapolarse a población de bajo riesgo o a otros grupos de alto riesgo (ej. HTA crónica, patología renal, etc.). Estimamos que este único resultado no permite el uso generalizado de L-arginina + vitaminas antioxidantes para prevención primaria o secundaria de preeclampsia, sin embargo, abre las puertas a nuevos estudios clí-

nicos randomizados bien diseñados en población de alto y/o bajo riesgo como prevención de preeclampsia.

Los trabajos que evalúan el efecto de la L-arginina en RCF, si bien presentan resultados clínicamente relevantes (11,17,19), son estudios metodológicamente pobres, haciendo sus resultados poco válidos. El único estudio metodológicamente bueno (19), concluyó que la L-arginina no mejoraba el resultado perinatal en RCF severa de origen uteroplacentario. Sin embargo, estimamos que la intervención fue aplicada tardíamente en el embarazo, impidiendo algún potencial beneficio. Postulamos la necesidad de una investigación clínica que evalúe el uso de L-arginina en prevención de RCF en pacientes de alto riesgo, pero iniciando la intervención precozmente en el embarazo.

Dos de los estudios que evaluaron L-arginina en hipertensión gestacional muestran resultados con relevancia clínica y pronóstica (16,17), sin embargo su metodología es pobre. Los otros 2 solo estudios muestran resultados intermedios (8, 14), impidiendo conclusiones de relevancia en la práctica clínica.

Solo un estudio evaluó el uso de L-arginina en parto prematuro (18) y uno en HTA crónica (20). Ambos son de metodología pobre y cometen el error de mostrar resultados intermedios (doppler fetal y descenso de cifras tensionales, respectivamente) sin estudiar efectos clínicamente significativos como tasa de parto prematuro o aparición de preeclampsia, por ejemplo.

En resumen existen pocos estudios clínicos randomizados que evalúen el efecto de la suplementación con L-arginina en el resultado perinatal del embarazo, siendo la mayoría de metodologías pobres y destinadas a mostrar efectos intermedios y no resultados clínicamente significativos.

No existen estudios que investiguen el efecto de los metabolitos del catabolismo de la L-arginina en el embarazo, como para asegurar que es una droga inocua con efectos puramente positivos en las pacientes que utilizan la L-arginina como suplemento durante el embarazo.

CONCLUSIÓN

La información científica actual no hace recomendable la suplementación con L-arginina durante el embarazo para mejorar el resultado perinatal en ninguno de los escenarios clínicos evaluados. Es indispensable la realización de investigaciones clínicas randomizadas de buen diseño, destinadas a estudiar el efecto de la suplementación con L-arginina en resultados clínicamente relevantes, como disminución de preeclampsia severa o prematuridad, o prevención de restricción de crecimiento intrauterino.

REFERENCIAS

1. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998;336:1-17.
2. Norman JE, Cameron IT. Nitric oxide in the human uterus. *Rev Reprod* 1996;1:61-8.
3. Maul H, Longo M, Saade GR, Garfield RE. Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. *Curr Pharm Des* 2003;9:359-80.
4. Morris N, Eaton BM. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:4-15.
5. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 2004;134:2169-72.
6. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-37.
7. Conrad KP, Joffe GM, Kruszyna H, Kruszyna R, Rochelle LG, Smith RP, et al. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *FASEB J* 1993;7:566-71.
8. Neri I, Blasi I, Facchinetti F. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16:23-6.
9. Sieroszewski P, Suzin J, Karowicz-Bilińska A. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:363-6.
10. Staff AC, Berge L, Haugen G, Lorenzen B, Mikkelsen B, Henriksen T. Dietary supplementation with L-arginine or placebo in women with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:103-7.
11. Xiao XM, Li LP. L-arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* 2005;88:15-8.
12. Rytlewski K, Olszanecki R, Korbut R, Zdebski Z. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *Eur J Clin Invest* 2005;35:32-7.
13. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Basta A. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99:146-52.
14. Neri I, Jasonni VM, Gori GF, Blasi I, Facchinetti F, for the Arginine Study Group. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:277-81.
15. Hladunewich MA, Derby GC, Lafayette RA, Blouch KL, Druzin ML, Myers BD. Effect of L-arginine therapy on the glomerular injury of preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:886-95.
16. Facchinetti F, Saade GR, Neri I, Pizzi C, Longo M, Volpe A. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:121-30.

17. Dera A, Ropacka M, Kowalska J, Markwitz W, Nycz P, Breborowicz GH. The effect of L-arginine treatment on the neonatal outcome from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and gestational hypertension. *Arch Perinat Med* 2007;13:35-9.
 18. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, Basta A. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:23-8.
 19. Winer N, Branger B, Azria E, Tsatsaris V, Philippe HJ, Rozé JC, et al. L-arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Nutr* 2009;28:243-8.
 20. Neri I, Monari F, Sgarbi L, Berardi A, Masellis G, Facchinetti F. L-arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1456-60.
 21. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, Godines M, Parry S, Macones G, Strauss JF. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;19;342:d2901.
-

Trabajos Originales

Prevención de cáncer cérvicouterino: ¿qué nos señala la literatura en relación a la educación dirigida a los profesores de educación básica/media?

Ximena Concha P., MSc^{1a}, María Teresa Urrutia, PhD^{1a}, Alejandra Ximena Araya, PhD.^{1a}

¹ Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^a Enfermera-Matrona.

Proyecto financiado por la Dirección de Investigación Escuela de Enfermería de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Proyecto DIEE 201101.

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer cérvicouterino (CC) es uno de los cánceres más comunes en la mujer cuyo factor etiológico principal es la infección por el virus papiloma humano (VPH). Dada la epidemiología de esta infección es necesario buscar estrategias a nivel primario para disminuir la incidencia del CC. **Objetivos:** Conocer la evidencia existente sobre los programas de intervención educativa en educación sexual, prevención del CC e infección por VPH impartida a profesores de educación básica/media. **Metodología:** Búsqueda en bases de datos Medline/Pubmed, ProQuest, SciELO, Eric, CINAHL, PsycINFO y metabuscador Tripdatabase entre mayo-junio 2012. **Análisis del tema:** Las intervenciones educativas relacionadas a la educación sexual dependen de factores como es el respaldo político-legislativo del país, contexto sociocultural y familiar y contexto general del colegio. Son los profesores los más idóneos en la entrega de estos contenidos en colegios de educación básica o secundaria, ya que son percibidos por niños y jóvenes como fuentes creíbles y confiables en la entrega de información sexual. Los principios de aprendizaje social son recomendados como estrategias educativas porque permiten aprender por medio de técnicas participativas. **Conclusiones:** Los docentes mejor preparados para entregar contenidos de índole sexual son aquellos que han recibido capacitación. Los profesores identifican como dificultad en la entrega de contenidos la falta de experiencia para desarrollar con sus estudiantes programas de índole sexual y el desconocimiento sobre cuánto decir.

PALABRAS CLAVE: *Infeción de transmisión sexual, instrucción a profesores, evaluación de programa, cáncer cervicouterino, VPH*

SUMMARY

Background: Cervical cancer is one of the most common cancers in women whose main etiological factor is infection with the human papilloma virus (HPV). Given the epidemiology of this infection is necessary to search at the primary strategies to reduce the incidence of cervical cancer. **Objective:** To determine the evidence on educational interventions in sexual education, prevention of cervical cancer and HPV infection imparted for basic education teachers / media. **Method:** Search in Medline / PubMed, ProQuest, SciELO, Eric, CINAHL, PsycINFO and metasearch Tripdatabase between May-June 2012. **Analysis of the theme:** Educational interventions related to sex education is based relay on factors such as political and legislative support of the country, family and socio-cultural context and general context at the school. Teachers are most suitable persons in delivering this content at schools of basic and secondary education. They are

perceived by children and young people as credible and reliable sources of information on the sexual. Social learning principles are recommended to teach this content because they allow learning through participatory techniques. *Conclusions:* Teachers who are better equipped to deliver sexual content are those who have been trained. Teachers identified inexperience with their students to develop programs of a sexual nature and ignorance about how to say, as difficulty to deliver the program.

KEY WORDS: *Sexually transmitted diseases, teacher led, program evaluation, cervical cancer, HPV*

INTRODUCCIÓN

El Cáncer Cérvicouterino (CC) es uno de los cánceres con más alta mortalidad (1), acumulando el 10% de los casos nuevos en el mundo (2). En las últimas décadas, las tasas de mortalidad por CC han caído en los países desarrollados, no así en países en desarrollo (3-7).

La infección por Virus Papiloma Humano (VPH), es una infección de transmisión sexual (ITS) frecuente entre hombres y mujeres jóvenes y reconocida como el principal factor etiológico del CC (8). El tamizaje a través del exámen de papanicolaou (PAP) es una estrategia efectiva para la detección precoz del CC (4). Sin embargo, la cobertura nacional del PAP en Chile es inferior a la recomendada por la Organización Mundial de la Salud que es de un 80% (9-12). En Chile, es imperativo generar nuevas estrategias de prevención primaria (13), enfocadas específicamente a la educación sexual y a la prevención del contagio por VPH con el propósito de disminuir el CC.

El objetivo de esta revisión es conocer la evidencia existente relacionada con programas de intervenciones educativas destinadas a la prevención de la infección por VPH y educación sexual como forma de prevención primaria del CC impartida a profesores de educación básica/media.

METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline/Pubmed, ProQuest, SciELO, Eric, CINAHAL, PsycINFO y el metabuscador Tripdatabase durante los meses de mayo a junio de 2012. Las palabras claves utilizadas fueron: sexually transmitted diseases, teacher led, program evaluation, uterine cervical neoplasms y VPH, y sus respectivas traducciones cuando se realizó la búsqueda en bases de datos en español.

Los criterios de selección primarias para artículos fueron: antigüedad de publicación no mayor a 5 años, idioma inglés, español y portugués, a texto completo. Por la escasa literatura recuperada (8 artículos) se extendió el tiempo de publicación a 10 años. Los artículos seleccionados que exceden a este período se consideraron relevantes para ser

incluidos en esta publicación. Se encontraron 27 artículos que cumplían con los criterios señalados de los cuales 16 investigaciones se utilizaron para esta revisión.

A continuación se presenta el análisis del tema el que se abordará según los siguientes tópicos: 1) Justificación de programas de educación sexual y prevención de ITS para adolescentes; 2) Justificación de programas de capacitación docente en educación sexual e ITS; 3) Elementos que se conjugan para lograr el éxito en un Programa de Educación Sexual y Prevención de ITS; 4) Aspectos positivos de la entrega de la educación sexual por parte de los profesores; 5) Dificultades identificadas por parte de los profesores en la entrega de la educación sexual.

DESARROLLO DEL TEMA

Justificación de programas de educación sexual y prevención de ITS para adolescentes. En nuestro país el CC ha sido la causa principal de años de vida potencialmente perdidos (14), constituyéndose en la segunda causa de mortalidad total en mujeres entre 20-44 años (15). Hoy se sabe que el principal factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer es la infección por VPH, ITS altamente difundida entre la población masculina y femenina a nivel mundial, constituyéndose en un problema de salud pública (8). En Chile existen 2 vacunas contra las cepas de alto riesgo del VPH, pero dado su alto costo no son accesibles a toda la población, excluyendo al sector de bajos recursos generando así una importante inequidad en salud a nivel nacional. Ferreccio y cols (16), demostraron en su estudio realizado en Chile una prevalencia de infección por VPH de un 14% en mujeres en un rango de edad entre 15 y 24 años, donde el 71% de las cepas identificadas era de alto riesgo para CC.

En este nuevo paradigma, dada la alta prevalencia del VPH y la alta tasa de mortalidad por CC a pesar de contar con una prevención secundaria altamente desarrollada en Chile, hace necesario generar nuevas estrategias de prevención primaria (17), enfocadas específicamente a la educación sexual con una clara línea de acción destinada a la adopción de prácticas sexuales seguras, a la prevención del

contagio por el VPH, a la vacunación contra el VPH cuando corresponda y a una educación sexual que aborde temas relacionados a una práctica sexual segura y no solo a programas educativos orientados a la prevención del embarazo, como los que hoy se imparten en el ámbito escolar.

La necesidad de educación sexual y la prevención de ITS ha sido descrita como relevante (17), en primer lugar considerando que un gran porcentaje de la población tanto en Chile como en el mundo desconocen aspectos claves al respecto (18-20) y en segundo lugar, por el inicio de la actividad sexual cada vez más precoz en los adolescentes, factor considerado de alto riesgo para contraer una infección por VPH, obliga a entregar a niños y adolescentes información respecto al riesgo real de contraer el VPH u otras ITS y las vías de contagio (21).

Mary Ogechi en 2008 (22), señala que los temas relacionados con el sexo y la sexualidad, son por lo general temas complicados de abordar por los adultos convirtiéndolos en temas tabú. Como consecuencia de ello los adolescentes buscan respuestas a sus interrogantes de índole sexual en fuentes inapropiadas, lo que conlleva a conductas y comportamientos poco convenientes o poco saludables en lo que respecta a la sexualidad y a una práctica de un sexo seguro.

Justificación de programas de capacitación docente en educación sexual e ITS. La educación sexual implica proporcionar a niños y niñas conocimiento y conceptos adecuados a la etapa del ciclo vital que están viviendo (22). Se trata de un proceso de aprendizaje que comienza en la infancia, en el hogar, y que se acompaña de otros agentes de socialización como los amigos, el colegio, medios de comunicación incluyendo el internet, y los docentes de sus respectivos centros educacionales. A partir de esto último, se reconoce que los profesores desempeñan un rol relevante en este proceso (23). La evidencia señala que los docentes que participan y son formados en áreas temáticas diferentes a su dominio, pueden replicar y entregar a sus estudiantes estos contenidos obteniendo resultados muy positivos, retroalimentar al estudiante, fomentar el aprendizaje y permitir e incentivar la reflexión por parte de los estudiantes en el tema particular (24).

En la revisión de publicaciones para este manuscrito, se pudo evidenciar extensa literatura de programas de educación sexual y diversos programas relacionados a la prevención del VIH/SIDA, impartida por los profesores a grupo de estudiantes tanto escolares como universitarios, pero son escasas las publicaciones sobre programas de esta índole en donde se entrene a los profesores para que estos de una forma calificada entreguen este tipo de contenidos a sus estudiantes. No se encontró en la literatura revisada la evaluación de algún programa dirigido a docentes relacionado a la educa-

ción sexual, a la prevención del VPH o prevención del CC. Por lo anterior el análisis de la literatura se hará en función de los antecedentes relacionados a los programas de educación sexual y la prevención de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el VIH/SIDA, con la intención de identificar elementos claves al momento planificar un "Programa de Entrenamiento para Profesores de Educación Básica/Media" con énfasis en la prevención del CC y la infección del VPH.

Elementos que se conjugan para lograr el éxito en un Programa de Educación Sexual y prevención de ITS. La revisión de la literatura señala que la eficacia y éxito de las intervenciones educativas relacionadas a la educación sexual, dependen de varios factores entre los cuales se pueden señalar el respaldo político-legislativo del país, el contexto socio-cultural y familiar, el contexto general del colegio donde se deben articular específicamente con el plan de estudio, ambiente dentro de la sala de clases, el empleo de teorías de aprendizajes apropiadas a los temas propuestos, contenidos atingente, tiempos de exposición de los temas, la frecuencia con la cual se entregaran los contenidos, la metodología a aplicar, y no menos importante, los conocimientos del tema por parte del cuerpo docente que lo hacen un profesional idóneo para la entrega de estos contenidos (25-28).

En relación a la metodología, Wood en 2009 (26), plantea en su estudio que los programas deben ser desarrollados de tal manera que estimulen el pensamiento crítico en la enseñanza cotidiana de la educación sexual e ITS. De esta forma el educador debe adoptar un enfoque global, informado y crítico que posiciona al profesor como el experto, que sabe lo que dice y que sabe lo que los estudiantes necesitan saber. En relación a cuáles son las mejores teorías de aprendizaje a las cuales se debiera recurrir al momento de planificar un programa de educación sexual, Ogechi (22) y Wood (26), sugieren en sus investigaciones que la aplicación de los principios del aprendizaje social son importantes en la educación sexual, ya que permiten al estudiante, que en este caso son los profesores, aprender por medio de técnicas interactivas, interpretación de roles y dramatización. Del mismo modo Hilton en 2001 (29) y Kirby y cols en 2006 (25), incentivan además a los participantes de estos programas, a compartir historias personales en lugar de sólo escuchar a los docentes. Así mismo, la utilización de diferentes medios audiovisuales permite asociar los contenidos entregados con cambios de comportamiento. Con respecto a la capacitación de los profesores, Zapiain en 2008 (27), señala la necesidad de la capacitación y formación de los profesores por medio de la formación básica en educación sexual o capacitación en servicio para asegurar el éxito de los programas.

El apoyo político es un aspecto importante a

considerar. De acuerdo a un estudio realizado por De María y cols (30), son varios los países de América Latina que cuentan con programas gubernamentales de capacitación continua para profesores en educación sexual y prevención del VIH, además de contar con textos que abordan esta temática. Lamentablemente en la mayoría de los países de la región el entrenamiento de los docentes en sexualidad y prevención del VIH/ITS se realiza mediante cursos que se entregan en forma poco sistemática. En relación a esto Chile y otros países de América Latina cuentan de acuerdo a la evaluación realizada por De María y cols (30), con un plan de capacitación para docentes, nuestro país cuenta además con programas realizados por el Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente de la Universidad de Chile (CEMERA) quienes han capacitado en educación sexual a más 2.000 docentes (31).

En relación a quien debe entregar los contenidos de educación sexual, en el estudio de Ramiro y cols (32), los resultados sugieren que son los docentes los más idóneos al momento de entregar estos contenidos en los colegios de educación básica o secundaria, ya que estos son percibidos por los niños y jóvenes como fuentes creíbles y confiables de información sobre la salud sexual (23,32,33). Jan Milton (34), en su estudio cualitativo levanta la necesidad por parte de los docentes de la asociación con los padres para el desarrollo de programas de educación sexual, ya que éstos deben estar conscientes de lo que pretende el plan de estudio, las razones para enseñarlo y la forma de entrega de estos contenidos, así mismo, permite el refuerzo por parte de ambas entidades hogar y colegio, abre canales de comunicación lo que facilita la discusión y el diálogos entre padres e hijos en el hogar. Hilton (29), por su parte sigue además la inclusión en estos programas profesional de la salud que permita en los grupos de trabajo y grupo de discusión entregar la información precisa e idónea sobre la salud sexual.

En el estudio de Helleve y cols (35), los profesores participantes señalan la necesidad de generar un ambiente de respeto mutuo dada las características de los contenidos entregados en estos programas y resalta la importancia de establecer reglas y límites tanto del grupo como del programa. Wood (26), además de coincidir con estos resultados destaca la importancia de cómo se incorporan estas temáticas en los planes ordinarios de enseñanza relacionándolo con la autoestima, la toma de decisiones basados en principios y valores, como las consecuencias de los actos son el resultado de las acciones realizadas y al respeto de uno mismo. Para Milton (34), tanto los profesores como los participantes de los programas consideraron el valor que tiene la entrega de un programa de educación sexual en grupos, lo que se perciben como una oportunidad de aprender unos

de otros en un ambiente de respeto.

Los programas impartidos deben permitir su evaluación, es decir evaluar en los participantes de los programas el grado de conocimiento alcanzados y la comprensión de los contenidos y evaluación misma del programa, es decir, si se cumplen los objetivos propuesto, si las metodologías empleadas son las apropiadas, si se cumplen en los tiempos preestablecidos y si los sistemas de evaluación del programa son los adecuados, de lo contrario se pierde el interés y la motivación de participación (26,35,36)

Aspectos positivos de la educación sexual impartida por los profesores. Los docentes que han recibido alguna preparación para instruir a niños y adolescentes en el ámbito de la educación sexual señalan diferentes efectos positivos que se desprenden de dicha instrucción. De la evaluación realizada por los profesores participantes de un programa de educación sexual y prevención del VIH/SIDA diseñada para docentes, la que tuvo una duración de dos años, se refieren a la ganancias en términos de confianza, autoestima, habilidades de pensamiento crítico y cambios de actitud que favorecen tanto el crecimiento personal como el profesional (26). Señalan también que los conocimientos adquiridos en el programa les permitió descubrir la importancia de actuar de acuerdo a los valores establecidos y poner en práctica en ellos mismos acciones aprendidas e internalizadas en el desarrollo del programa (26).

Manifiestan además que logran saber cómo pueden asesorar, apoyar y cuidar a los estudiantes de sus respectivos centros educacionales, sus familias y a otros. Los docentes que participaron del programa señalaron que la instrucción recibida había impactado positivamente en sus prácticas educativas, haciéndolas más conscientes y sensibles a las necesidades de los alumnos y adecuadas a los valores de la cultura en la cual se desarrollan sus estudiantes. Todos los profesores participantes del estudio de Wood (26) reportaron que al término de la instrucción, sus alumnos se relacionaban de una mejor forma con ellos y que la comunicación entre ambos era de una forma más abierta y sincera. Sinkington (23), señala que una buena comunicación y un ambiente de aprendizaje favorable se logra si se crea un ambiente agradable en las salas de clases.

Los maestros reportaron que una vez finalizada la instrucción fueron capaces de compartir nuevos conocimientos y enfoques con otros colegas de sus establecimientos educacionales, permitiendo crear conciencia entre el resto de los docentes sobre la necesidad y la importancia que tienen los profesores de centros educacionales de estar entrenados en educación sexual, prevención del VIH /SIDA y otras ITS, lo que genera un efecto dominó (26).

Dificultades identificadas por parte de los profesores en la entrega de la educación sexual. En el es-

tudio de Milton (34) los profesores identifican como una dificultad la falta de experiencia de los docentes para desarrollar con sus estudiantes programas de índole sexual, lo cual genera cierta incomodidad al momento de estar frente a los estudiantes. El desconocimiento sobre cuánto decir, es otra de las dificultades identificadas por ellos lo cual se relaciona directamente con los límites, ¿cómo responder a las preguntas realizadas por el auditorio, las que frecuentemente corresponden a interrogantes que no están incorporadas a los programas y que se escapan de los conocimientos de los docentes?, ¿de qué forma adaptarse a las diferencias de madurez, los conocimientos y comodidad entre los niños? La otra dificultad señalada por los docentes, se relaciona con la forma en la cual se deben entregar los contenidos o como dar respuestas a interrogantes en donde se ven involucrados aspectos valóricos y culturales de un determinado grupo.

En el estudio de Wood (26), los profesores mencionaron que las normas y prácticas culturales son difíciles de cambiar, incluso para ellos los profesores. Otro elemento que interfiere en la implementación y desarrollo de programas de educación sexual son la falta de tiempo, la falta de recursos y apoyo para cumplir con su rol de profesor capacitado en educación sexual y prevención de ITS.

Los resultados del estudio realizado por Helleve y cols (35), en un grupo de profesores de Sud África, revelaron que un factor importante de considerar al momento de entregar contenidos relacionados a la sexualidad y al SIDA, tiene que ver con las características personales de los docentes, como por ejemplo la edad, el estado civil y el género. En este último punto son varias las investigaciones en donde sus resultados demuestran que los docentes varones presenta mayor dificultad para entregar a sus estudiantes contenidos relacionados con el sexo y la sexualidad (32,33,36,37).

CONCLUSIÓN

Los educadores son capaces de ir más allá de las responsabilidades tradicionales de la docencia, y por lo tanto, juegan un papel relevante como agentes de cambio en los colegios y comunidad, en el ámbito de la sexualidad de los jóvenes del futuro. Los profesores son reconocidos como una fuente de información válida por los adolescentes y se transforman en una excelente estrategia para educar a los estudiantes en temas de sexualidad. Es importante que la instrucción sexual se realice durante la primera infancia y en niños de educación básica, por lo tanto, una vía válida de acceso a esta población es a través de la instrucción de sus propios educadores, que resulta de vital importancia dado que los estudiantes pasan la mayor cantidad de horas del día en sus centros educacionales. Políticas estatales que apoyen la formación docente

en educación sexual e ITS, la comprensión amplia del contexto social en el cual se desarrollan nuestros niños y la asociación estratégica entre escuela, determina el éxito o fracaso de un programa de instrucción sexual, como así mismo facilitan el diálogo al interior del núcleo familiar y el colegio.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. (2007). Prevención y detección temprana pueden evitar una escalada de muertes por cáncer en las Américas. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/ps070204.htm>. Acceso el 1 de septiembre 2008.
2. Orbell S, Hagger M, Brown V, Tidy J. Comparing two theories of health behavior: A prospective study of non completion of treatment following cervical cancer screening. *Health Psychology* 2006;25:604-15.
3. World Health Organization. (2006). Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Disponible en: http://www2.alliance-hpsr.org/reproductivehealth/publications/cervical_cancer_gep/text.pdf. Acceso el 25 de enero de 2007.
4. Organización Panamericana de la Salud. (2004). Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/762/92%2075%2032531%206.pdf?sequence=1>. Acceso el 25 de enero de 2007.
5. Pan American Health Organization and World Health Organization. (2007). Regional strategy and plan of action for cervical cancer prevention and control. Disponible en: <http://www.paho.org/English/GOV/CE/ce140-14-e.pdf>. Acceso el 1 de septiembre de 2008.
6. Canadian Cancer Society & National Cancer Institute of Canada. (2008). Canadian Cancer Statistics 2008. Disponible en: http://www.cancer.ca/Canadawide/About%20cancer/Cancer%20statistics/Canadian%20Cancer%20Statistics.aspx?sc_lang=en. Acceso el 1° de septiembre de 2008.
7. Center for Disease Control and Prevention. (2004). United States cancer statistics (USCS). Disponible en: <http://www.nccd.cdc.gov/uscs/Table.aspx?Group=TableAll&Year=2004&Display=n>. Acceso el 1 de septiembre de 2008.
8. Gerend MA, Barley J. Human papillomavirus vaccine acceptability among young adult men. *Sexually Transmitted Diseases* 2009;36:58-62.
9. Sepúlveda P, González F, Napolitano C, Roncone E, Cavada G. Cáncer de cuello uterino: sobrevivida a 3 y 5 años en Hospital San José. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:151-4.
10. Donoso E, Cuello M. Mortalidad por cáncer en la mujer chilena. Análisis comparativo entre los años 1997 y 2003. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:10-6.
11. Urrutia MT, Araya A, Poupin L. ¿Por qué las mujeres no se toman el Papanicolaou? Respuestas entregadas por los profesionales del programa cáncer cervicouterino-AUGE del Servicio de Salud Metropolitana

- Sur Oriente. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75:282-9.
12. Donoso E, Cuello M, Villarroel L. Reducción de la mortalidad por cáncer cervicouterino en Chile, 1990-2003. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:307-12.
 13. Howlett R, Miller A, Pasut G, Mai V. Defining a strategy to evaluate cervical cancer prevention and early detection in the era of HPV vaccination. *Prev Med* 2009;48:432-7.
 14. Ministerio de Salud. (2005a). Garantías explícitas en salud. Guía clínica cáncer cervicouterino. Disponible en: <http://www.minsal.cl/ici/guiasclinicas/CancerCervicouterino.pdf>. Acceso el 25 de enero de 2007
 15. Ministerio de Salud. (2005). Mortalidad por causas. Disponible en: http://deis.minsal.cl/deis/salidas06/causas05.asp?temp=TODAS_EDADES_MUJ.htm. Acceso el 1° de septiembre de 2008,
 16. Ferreccio C, Prado R, Luzoro A, Ampuero S, Snijders P, Meijer C, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2271-76.
 17. Wong P. HPV information needs, educational messages and channel of delivery preferences: views from developing country with multiethnic populations. *Vaccine* 2009;27:1410-5.
 18. Urrutia MT. Creencias sobre Papanicolaou y cáncer cervicouterino en un grupo de mujeres chilenas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77(1):3-10.
 19. Dursun P, Altuntas B, Kuscu E, Ayhan A. Women's knowledge about human papillomavirus and their acceptance of HPV vaccine. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2009;49:202-6.
 20. Moreira ED, Oliveira BJ, Ferraz FM, Costa S, Costa Filho JO, Karic G. Knowledge and attitudes about human papillomavirus, Pap smears, and cervical cancer among young women in Brazil: implications for health education and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:599-603.
 21. Kanato M, Saranritichai K. Early experience of sexual intercourse- A risk factor for cervical cancer requiring specific intervention for teenagers. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2006;7:151-3.
 22. Ogechi M. Effect of sex education programme on at-risk sexual behaviour of school-going adolescents in Ilorin, Nigeria. *African Health Sci* 2008;8:120-5
 23. Sinkinson M. Sexuality isn't just about sex: pre-service teachers' shifting constructs of sexuality education. *Sex Education* 2009;9:421-36
 24. Blakeslee A, Hayes J, Young R. Evaluating training workshops in a writing across the curriculum program: method and analysis. *Language and Learning Across the Disciplines* 1994;1:5-34.
 25. Kirby D, Obasi A, Laris BA. The effectiveness of sex education and HIV education interventions in schools in developing countries. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2006;938:103-50.
 26. Wood L. Not only a teacher, but an ambassador: Facilitating HIV/AIDS educators to take action. *African J AIDS Res* 2009;8:83-92.
 27. Zapiain J. Educação afectivo-sexual na escola. *Sex Planeam Fam* 2003;36:33-8.
 28. Oshi D, Nakalema S. Role of teachers in sex education and the prevention and control of HIV/AIDS in Nigeria. *Sex Education* 2005;5:93-104.
 29. Hilton G. Sex Education—the issues when working with boys. *Sex Education* 2001;1:31-41.
 30. De Maria L, Galárraga O, Campero L, Walker D. Educación sobre sexualidad y prevención del VIH: un diagnóstico para América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Publica* 2009;26:485-93.
 31. Molina T, González E, Jara G, Ortiz C, Del Castillo T, Molina R, Caba F. Elaboración y validación de un programa piloto de apoyo continuo interactivo de Educación Sexual a través de Internet, destinados a docentes capacitados en Educación Sexual en CEMERA. Parte II: Experiencia de aplicación. *Rev SOGIA* 2005;12:25-32.
 32. Ramiro L, Gaspar de Matos M. Perceptions of Portuguese teachers about sex education. *Rev Saúde Pública* 2008;42:684-92.
 33. Helleve A, Flisher A, Onya H, Kaaya S, Mukoma, Swai C, Klepp K. Teachers' confidence in teaching HIV/AIDS and sexuality in South African and Tanzanian schools. *Scand J Public Health* 2009;37(Suppl 2):55-64.
 34. Milton J. Primary School Sex Education Programs: views and experiences of teachers in four primary schools in Sydney, Australia. *Sex Education* 2003;3:241-56.
 35. Helleve A, Flisher A, Onyab H, Mukomac W, Kleppa K. Can any teacher teach sexuality and HIV/AIDS? Perspectives of South African life orientation teachers. *Sex Education* 2011;11:13-26.
 36. Wight D, Raab G, Henderson M, Abraham C, Buston K, Hart G, Scott S. Limits of teacher delivered sex education: interim behavioural outcomes from randomised trial. *BMJ* 2002;324:1-6.
 37. Buston K, Wight D, Hart G, Scott S. Implementation of a teacher-delivered sex education programme: Obstacles and facilitating factors. *Health Educ Res* 2002;17:59-72.
-

Trabajos Originales

Alergia al plasma seminal humano: ¿mito o realidad?

Jennifer Puerta-Suárez¹, Walter Cardona-Maya¹.

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

RESUMEN

Antecedentes: La hipersensibilidad al plasma seminal humano abarca una amplia variedad de manifestaciones clínicas que comprenden desde prurito local y reacciones dérmicas localizadas, hasta situaciones que ponen en riesgo la vida, como la anafilaxia. *Objetivo:* Caracterizar este fenómeno, para el estudio a profundidad del tema y enfatizar en un problema que no está siendo valorado debido al poco conocimiento del evento. *Método:* Revisión de la literatura empleando los términos "semen allergy" y "human seminal plasma allergy" y sus equivalentes en español en diferentes bases de datos. *Resultados:* Este desorden inmunológico es más frecuente entre los 23 y los 35 años de edad, en la mayoría de los casos los síntomas se inician dentro de la primera hora después de culminada la relación sexual o inmediatamente después de tener contacto con el semen. El método de prevención más eficaz es el condón, aunque no es una opción adecuada para las parejas que desean concebir. *Conclusión:* Se requiere estudiar y caracterizar mejor este fenómeno para mejorar tanto su diagnóstico como su tratamiento.

PALABRAS CLAVE: *Alergia, semen, plasma seminal, hipersensibilidad*

SUMMARY

Background: Human seminal plasma hypersensitivity includes a wide variety of clinical manifestations comprising itching and localized dermal reactions to situations that threaten life as anaphylaxis. *Aims:* To characterize this phenomenon, for in-depth study of the subject and emphasize a problem that is not being assessed due to poor knowledge of the event. *Method:* Review of the literature using the terms "semen allergy" and "human seminal plasma allergy" and their spanish equivalents in different databases. *Results:* This immune disorder is more common between 23 and 35 years of age, in most cases the symptoms begin within the first hour after culminating intercourse or immediately after contact with the semen and most effective prevention method is the condom, although not an adequate solution for couples who want to conceive. *Conclusion:* Further studies are required to further characterize this phenomenon to improve both diagnosis as treatment.

KEYWORDS: *Allergy, semen, seminal plasma, hypersensitivity*

INTRODUCCIÓN

La hipersensibilidad al plasma seminal humano (HPSH) en mujeres abarca una amplia variedad de manifestaciones clínicas que comprende desde prurito local y reacciones dérmicas localizadas, generadas por el contacto de la piel con el semen,

hasta situaciones que ponen en riesgo la vida como la anafilaxia (1). Esta reacción fue descrita por primera vez en 1958 (2) y continua siendo considerado un fenómeno raro a pesar de que existen alrededor de 120 reportes en la literatura. Sin embargo, se desconoce su prevalencia y es factible pensar que la incidencia de la misma es probablemente más

alta que la reportada debido principalmente a fallas en el diagnóstico y sub reporte (3). Adicionalmente, algunas infecciones comunes del tracto genital como la vaginitis crónica pueden ser confundidas con manifestaciones locales de la HPSH como son el prurito y el escozor (4,5).

La HPSH es una respuesta inmunológica al semen para la cual el personal de la salud debe estar entrenado en el diagnóstico, tratamiento y consejería sobre el tema, a pesar de su baja frecuencia (6). En la mayoría de los reportes, se considera que esta alteración inmunológica está mediada principalmente por respuestas de hipersensibilidad tipo I que se caracteriza por la elevada presencia de anticuerpos tipo IgE contra antígenos presentes en el plasma seminal (7). Sin embargo, este no es el único mecanismo de sensibilidad descrito; se han reportado reacciones de hipersensibilidad tipo III en las cuales la formación de inmunocomplejos circulantes formados por antígenos y anticuerpos tipo IgG e IgM son los responsables del desequilibrio inmunológico (8,9). Es importante aclarar que la HPSH no implica la pérdida de la fertilidad, prueba de esto son los casos en los que se han logrado embarazos exitosos mediante el empleo de técnicas de fecundación in vitro y tratamientos de desensibilización al plasma seminal (7).

Con el fin de analizar la magnitud del problema que gira en torno a la SPSH y haciendo uso de los reportes generados hasta el momento, se presenta una revisión de la literatura que permite caracterizar este fenómeno, servir de base para el estudio a profundidad del tema y enfatizar en un problema que no está siendo valorado debido al poco conocimiento del evento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura publicada sobre la HPSH empleando los términos "semen allergy" y "human seminal plasma allergy" y sus equivalentes en español en la base de datos Pubmed, Lilacs, MD Consult, Oxford Journals, Science Direct y Springer. Se incluyeron el total de artículos publicados: artículos originales, reportes de casos clínicos, revisiones de tema y cartas al editor. En la búsqueda no se incluyeron límites cronológicos y se revisó la bibliografía reportada en cada artículo para ampliar los resultados. Se analizaron la totalidad de los artículos y se eligieron aquellos con información más relevante a criterio de los autores.

RESULTADOS

La búsqueda realizada en las diferentes bases de datos arrojó como resultado aproximadamente 120 artículos de los cuales solo se incluyeron los considerados relevantes para esta revisión, debido a que el resto de artículos habían sido analizados

en revisiones publicadas en años anteriores y no generaban información adicional. Algunos reportes de pacientes con HPSH se encuentran resumidos en la Tabla I.

Edad. La edad más frecuente de reporte de este desorden inmunológico se encuentra entre los 23 y los 35 años de edad, sin embargo se han reportado casos en mujeres menores de 20 años y mayores de 50 años de edad.

Distribución geográfica. En cuanto al lugar geográfico de reporte de estos casos, en una revisión realizada por Shah y cols (27), la mayoría de los casos se reportaron en Europa, alrededor de 28 casos en Estados Unidos, siete en Asia, dos en Australia, uno en Nueva Zelanda, dos en Japón, uno en Israel, uno en Corea (7) y recientemente nuestro grupo reportó un caso en Medellín, Colombia (26).

Número de compañeros sexuales. La mayoría de mujeres con alergia al semen relatan haber tenido un solo compañero sexual durante toda su vida, sin embargo en algunos casos éste tipo de reacciones se presenta con más de un compañero sexual (5,7,28). Las mujeres que reportaron un solo compañero sexual generalmente reportan inicio de las relaciones sexuales luego del matrimonio al igual que las primeras manifestaciones clínicas de la alergia. Entre las reacciones locales se encuentran: quemazón, dolor e hinchazón vaginal, urticaria, eritema, edema y escozor vaginal (6,14). Entre las manifestaciones clínicas sistémicas se reportan: disnea, ruidos sibilantes, obstrucción nasal, eritema y prurito generalizado, rinorea, tos, angioedema facial, rinitis, ataques de asma, conjuntivitis, vómito, diarrea, sibilancias, debilidad, hipotensión, enrojecimiento periorbitario, falta de aire, sensación de ardor en distintas partes del cuerpo, placas eritematosas, dolor en la pelvis con contracciones del útero y malestar general que culmina en algunos casos con pérdida de la conciencia (6,20).

Inicio de las manifestaciones clínicas. La mayoría de las reacciones al plasma seminal se inician dentro de la primera hora después de culminada la relación sexual o inmediatamente después de tener contacto con el semen (19,21). En algunos casos estas manifestaciones desaparecen sin necesidad de tratamiento o con el uso de algún antihistamínico de venta libre, sin embargo, en casos graves en los cuales se compromete la vida de la paciente, el tratamiento se realiza en centros de salud con administración de corticoides, epinefrina y antihistamínicos.

Relación con otras alergias. En algunos casos se observa una mayor susceptibilidad a este tipo de reacciones inmunológicas en pacientes con historia de atopia (3) u otros tipos de alergias como alergia al epitelio de perro y gato, a los ácaros del polvo, al polen, al látex, a la penicilina o alergias relacionadas con las estaciones del año, en especial la primavera, y alergia a los alimentos (17).

Tabla I

ALGUNOS REPORTES DE PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD AL PLASMA SEMINAL HUMANO

Autor (Referencia)	Edad paciente (años)	Síntomas	Tiempo de inicio de los síntomas	Otras alergias	Dificultades con el embarazo
Lee-Wong (5)	24	Quemazón vaginal, dolor e hinchazón. Urticaria general después de sexo oral. Sibilancias, dificultad para respirar, cierre de garganta, debilidad.	Diez minutos después de la exposición al semen.	Historia de atopia personal y alergias a algunos alimentos.	No presenta ninguna dificultad en el embarazo.
Ludman (6)	23	Ardor vulvar, eritema vulvar y vestibular, con flujo blanco y cremoso en la vagina.	Inmediatamente después de la exposición al semen.	Sin dato.	Sin dato.
Halpern (10)	29	Prurito y edema en cuerpo y labios, párpados y lengua, dificultad para respirar, disnea intensa, congestión de las membranas mucosas, dolor en la pelvis con contracciones del útero y malestar general que culmina con pérdida de la conciencia.	Entre 10 y 15 minutos después de la exposición al semen.	Historia de atopia familiar, los antecedentes sugieren que la paciente era atópica y que el semen fue la sustancia desencadenante.	Sin dato.
Frankland (11)	32	Irritación vulvar y vaginal, irritación generalizada en el cuerpo (principalmente en palmas de manos y pies) y urticaria, dolor pélvico, dificultad para respirar.	Cinco minutos después de la exposición al semen.	No reporta historia personal ni familiar de atopia.	Tiene tres hijos del antiguo esposo con quien no presentó ninguna reacción.
Friedman (12)	46	Dificultad respiratoria y prurito general.	30 minutos después de la primera exposición al semen posterior a histerectomía	Sin dato.	Sin dato.
Poskitt (13)	25	Escozor y prurito vaginal.	Entre 5 minutos y una 1 hora después de la exposición al semen.	Antecedentes de eccema leve, asma, fiebre de heno e intolerancia cosmética.	Sin dato.

Continuación Tabla I

Tabla I

ALGUNOS REPORTES DE PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD AL PLASMA SEMINAL HUMANO

Autor (Referencia)	Edad paciente (años)	Síntomas	Tiempo de inicio de los síntomas	Otras alergias	Dificultades con el embarazo
De Cuyper (14)	29	Urticaria en manos y cara, tos y disnea.	Dentro de los primeros 20 a 30 minutos después de la exposición al semen.	Dermatitis atópica, asma y alergia a la fragancia del bálsamo de Perú.	Embarazo y parto exitoso luego de desensibilización intravaginal.
Park (15)	25	Hinchazón, urticaria, edema facial y disnea.	Inmediatamente después de la eyaculación.	No presenta reacción alérgica a alérgenos del aire o de los alimentos probados mediante prick test.	Embarazo y parto exitoso luego de desensibilización intravaginal.
Tomitaka (16)	35	Rinorrea, tos, urticaria, angioedema en cara y manos, disnea, cianosis e hipotensión.	Después de la exposición al semen.	Prick test negativo para látex.	Se les recomienda uso de condón durante las relaciones sexuales.
Resnick (17)	25	Quemazón, dolor e hinchazón vaginal.	Entre el primer y quinto minuto después del coito.	Sin historia de atopia; alergias estacionales, principalmente en primavera (árboles, polen, ácaros del polvo, césped, moho y alérgenos de gato). Urticaria y dificultad para respirar después de recibir penicilina y sulfonamidas.	Sin dato.
Weidinger (18)	31	Rinitis, ataques de asma y conjuntivitis.	30-45 minutos después de la exposición al semen.	Asma y sensibilidad al látex.	Embarazo y parto exitoso mediante fecundación <i>in vitro</i> .
Ferre-Ybarz (19) Autor	38	Anafilaxias, eritema facial, disnea, falta de aliento, angioedema.	Inmediatamente después de la exposición al semen.	Historia personal de atopia, asma bronquial y sensibilidad al epitelio de perro.	Tras el cuarto ciclo de inseminación artificial consiguió quedar embarazada.

Continuación Tabla I

Tabla I

ALGUNOS REPORTES DE PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD AL PLASMA SEMINAL HUMANO

Autor (Referencia)	Edad paciente (años)	Síntomas	Tiempo de inicio de los síntomas	Otras alergias	Dificultades con el embarazo
Nist (20)	23	Angioedema, urticaria, sibilancias, debilidad.	Una hora después de la exposición al semen.	Dermatitis atópica, eczema atópico, prick test positivo para avellana, pero ella puede consumirla sin complicaciones.	Sin dato.
Lee (21)	32	Urticaria, angioedema e hipotensión, enrojecimiento periorbitario, sibilancias, falta de aire e hinchazón.	Inmediatamente después de la exposición al semen.	No posee historia de atopia personal o familiar ni alergia.	Tiene un hijo, sin dificultades en el embarazo.
Makino (22)	35	Urticaria, disnea y vomito.	Después de la exposición al semen.	Dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a algunos alimentos.	Embarazo y parto exitosos luego de inseminación artificial.
Frapsauce (23)	26	Disnea respiratoria con ruidos sibilantes, obstrucción nasal y eritema generalizado y pruriginoso.	Inmediatamente después de la exposición al semen.	Historia personal de atopia, asma, alergia a ácaros del polvo y al polen.	Infertilidad primaria por tres años, logra embarazo con feliz término luego de fecundación in vitro.
Deria (24)	54	Picazón en palmas y plantas, prurito vaginal, urticaria y dificultad para respirar.	Inmediatamente después de la exposición al semen.	No reporta historia de atopia.	Sin dato.
Song (25)	33	Urticaria.	Inmediatamente después de la exposición al semen.	Asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.	Historia de embarazo previo sin dificultades. Segundo embarazo exitoso luego de tratamiento profiláctico.
Franco (26)	21	Ardor y sensación de quemazón en el área genital.	Inmediatamente después de la exposición al semen.	Rinitis alérgica y tiene antecedente familiar de asma en el padre y la hermana.	Se desconoce si la paciente presenta dificultades para concebir debido a que no intentado quedar en embarazo.

Fertilidad. La HPSH también se ha relacionado con alteraciones de la fertilidad ya que existen reportes de mujeres que deben realizarse una desensibilización al semen de su pareja cuando desean concebir. Paradójicamente, el caso reportado por Lee y cols (21), relata que la sensibilidad al plasma seminal de una paciente se generó luego del nacimiento de su primer hijo tras un largo periodo de abstinencia sexual.

DISCUSIÓN

La hipersensibilidad al plasma seminal es un fenómeno raro causado por la sensibilización a proteínas presentes en el plasma seminal dejando manifestaciones inmediatas durante o tan pronto termina el coito (7). Pese a que Specken en 1958 (2), hizo la primera descripción completa de esta enfermedad, en el año 1945 se informó un caso de una mujer de 18 años que experimentaba náuseas y vómitos luego del contacto con el semen, pero solo después de que Specken caracterizara el fenómeno, este caso se clasificó como posible sensibilidad al plasma seminal (7,29).

El método de prevención para la HPSH más adecuado sigue siendo el uso de métodos anticonceptivos de barrera como los condones, aunque no es adecuado para aquellas parejas que desean concebir. En este tipo de pacientes se sugiere la inmunoterapia o inseminación artificial, y procedimientos como la desensibilización intravaginal pueden ser efectivos y convenientes para quienes desean quedar en embarazo (15). De Cuyper y cols (14), reportan la eficacia de la desensibilización intravaginal, pero recomiendan a la paciente tener actividad sexual sin uso de preservativo por lo menos dos veces a la semana para mantener el estado de tolerancia frente al semen de su marido. Sin embargo, existen reportes en los cuales ha fallado el proceso de desensibilización, pero una inseminación intrauterina posterior con los espermatozoides lavados permitió un resultado exitoso (20,22).

Las reacciones alérgicas al plasma seminal humano van desde inflamación local a manifestaciones sistémicas, siendo las reacciones locales probablemente más frecuentes pero poco diagnosticadas. El mecanismo de sensibilización en la reacción alérgica al plasma seminal aun no es claro, pero el tipo de reacción más común parece ser las reacciones alérgicas tipo I o mediadas por anticuerpos tipo IgE, aunque reacciones tipo III y IV también han sido documentadas (20). Inmunológicamente, las reacciones de hipersensibilidad inmediata reportadas en el plasma seminal se caracterizan por la presencia de anticuerpos tipo IgE unidos a los basófilos, eosinófilos y mastocitos circulantes, los cuales en presencia del antígeno se degradan liberando aminas vasoactivas e histamina que causan vasodilatación, contracción del músculo liso y

visceral y aumento de la secreción de moco (7,9).

La amplia variedad de manifestaciones clínicas, el sub registro por parte de las pacientes y las fallas en el reconocimiento de este trastorno por parte del personal de salud, ha generado dificultades para determinar la prevalencia real de este fenómeno (6). Las manifestaciones clínicas pueden ser clasificadas como locales o sistémicas, sin embargo en una revisión del tema del año 2004 (7), los autores reportan una mayor frecuencia de manifestaciones sistémicas comparadas con las locales. El personal de la salud puede sospechar que se enfrenta a un caso de alergia al plasma seminal cuando encuentra pacientes que son tratadas por vaginitis recurrentes asociadas al coito pero que no responden a las terapias tradicionales. Las mujeres con candidiasis vaginal recurrente parecen desarrollar una hipersensibilidad localizada a *Candida albicans* y aunque la vaginitis causada por el hongo y la reacción causada por las proteínas del plasma seminal son reacciones mediadas por IgE, en la literatura no existe relación entre estos fenómenos (6).

Existen reportes de desaparición de los síntomas de forma espontánea en las pacientes, sin embargo hay casos en los cuales se pone en riesgo la vida y se requiere de atención médica (7). Entre las opciones de tratamiento para la hipersensibilidad al plasma seminal humano se encuentra la abstinencia sexual, el uso de condones, la desensibilización vaginal con el semen de la pareja y la inmunoterapia. En algunos casos se ha reportado una resolución de los síntomas con el baño (6,7). Adicionalmente, para el tratamiento de reacciones locales Bosso y cols (30), describen la efectividad del uso de cremas con cromoglicolato de sodio al 4%, el cual inhibe la liberación de sustancias que median la inflamación (7). Tomitaka y cols (16), aconsejan que las pacientes que padezcan manifestaciones sistémicas que puedan poner en riesgo su vida deben tener siempre disponibles los medicamentos para el tratamiento de urgencia. Adicionalmente, la administración oral de difenidramida, un antihistamínico, sedante e hipnótico 30 minutos antes del coito, ha mostrado gran efectividad para prevenir las reacciones locales (31,32).

De otro lado, entre los principales diagnósticos diferenciales que se deben descartar para confirmar la hipersensibilidad al plasma seminal humano se encuentran la dermatitis de contacto causada por diafragmas, condones, lociones, espermicidas o lubricantes, con exposición vaginal a químicos irritantes, con infecciones principalmente las causadas por especies del género *Cándida* o por *Trichomonas vaginalis*, con otras infecciones de transmisión sexual como gonorrea, sífilis, clamidia o herpes o con alergia al látex, entre otros diagnósticos.

Cabe señalar que la abstinencia y los condones no siempre son opciones viables para algunas pacientes y que el estilo de vida y la planificación

familiar deben tenerse en cuenta al determinar las terapias a cada paciente (6). Es importante que los médicos incluyan la HPSH en la lista de diagnósticos diferenciales cuando las pacientes se presentan con vulvovaginitis postcoital u otro tipo de reacciones atópicas después de la relación sexual (6), o cuando las pacientes presentan reacciones alérgicas frecuentes y dificultad para concebir ya que deben ser evaluadas para descartar este tipo de reacción.

Aunque en la literatura científica no hay reporte de muertes generadas por la hipersensibilidad al plasma seminal, el 31 de mayo de 2002 se da a conocer en los noticieros el fallecimiento de una rumana de 25 años de edad a causa de un choque anafiláctico producto de una reacción alérgica al plasma seminal de su marido, quien había sido diagnosticada el mes previo y en cuyo caso el tratamiento a seguir fue el uso de condón. Ella no siguió las recomendaciones de su médico y luego de cada acto sexual se aplicaba medicamentos para inhibir la reacción alérgica que trágicamente no lograron salvarla de este desenlace (33).

El diagnóstico de esta alteración en mujeres se basa en la asociación de los síntomas ligados al coito y que éstos pueden prevenirse con el uso de métodos de barrera como el condón o por medio del coito interrumpido; este diagnóstico se puede confirmar demostrando la sensibilidad al plasma seminal por medio de pruebas in vivo y técnicas inmunológicas in vitro en los cuales se evalúa y se cuantifican los niveles de IgE específica contra antígenos del plasma seminal por técnicas como radioalergoabsorbencia -RAST- y ELISA. Los métodos in vivo comprenden el prick test el cual se basa en la afinidad de los anticuerpos tipo IgE a las células de la piel y las técnicas de sensibilización intradérmica que se realizan generalmente en la superficie de los brazos. Estas pruebas no pueden realizarse con preparaciones de semen fresco de diferentes donantes debido al peligro de contraer infecciones con el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C, entre otros (7). Otras pruebas que se pueden incluir para el diagnóstico de estas pacientes incluyen los ensayos de medición de histamina, aunque presenta una menor sensibilidad comparada con las pruebas in vivo y sólo está destinada a fines investigativos ya que no se encuentra disponible comercialmente.

En cuanto a las manifestaciones sistémicas debe hacerse diagnóstico diferencial con otras formas de asma ligado al coito (34) o asma inducido por el sexo (35,36), la generada por el uso de condones (28,30) y cuadros como la "rinitis de la luna de miel" (37), ésta última de mayor ocurrencia en hombres (35).

En algunos casos se han detectado proteínas del plasma seminal con un peso molecular entre 12 a 75 kDa y se han considerado como los antígenos responsables de este tipo de hipersensibilidad (22),

el alérgeno, parece ser una fracción glicoproteína del plasma seminal humano (10), debido a que la alergenicidad al plasma seminal humano no varía con la vasectomía (16,20), por lo tanto se cree que los alérgenos responsables de la reacción se originan en la próstata en lugar de los testículos o el epidídimo.

En contraste, también puede ocurrir transferencia de alérgenos en el plasma seminal; existen reportes de casos de reacciones alérgicas presentadas en mujeres cuyos compañeros consumen sustancias y sus metabolitos pasan al plasma seminal ocasionándoles la reacción alérgica y se han documentado casos con sustancias como la vinblastina, medicamento usado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer (38), las nueces (39), la tioridazina, un fármaco de uso en el tratamiento de la sicosis, (40) y la penicilina (41).

CONCLUSIÓN

La HPSH es un fenómeno que abarca diversas manifestaciones clínicas y su desconocimiento por parte del personal de la salud posibilita el subdiagnóstico, por lo tanto es importante estudiar y caracterizar mejor este fenómeno que puede traer consigo desde leves molestias, hasta la muerte o la infertilidad, para en un futuro pensar en métodos diagnósticos más oportunos y mejores opciones de tratamiento.

AGRADECIMIENTOS. Al programa de Sostenibilidad 2012-2013 de la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

- [No authors listed]. Allergy to seminal fluid. *Bri Med J* 1967;3(5566):632. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1842936/pdf/brmedj02152-0024b.pdf>
- Specken JLH. Een merkwaardig geval van allergie in de gynaecologie. *Ned Tijdschr Verloskd Gynaecol* 1958;58:314-8.
- Bernstein JA, Sugumaran R, Bernstein DI, Bernstein IL. Prevalence of human seminal plasma hypersensitivity among symptomatic women. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:54-8.
- OMS. Antibióticos para el tratamiento de la vaginosis bacteriana en el embarazo. Disponible en: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/complications/infection/jatcom/es/
- Lee-Wong M, Collins JS, Nozad C, Resnick DJ. Diagnosis and treatment of human seminal plasma hypersensitivity. *Obstet Gynecol* 2008;111(2 Pt 2):538-9.
- Ludman BG. Human seminal plasma protein allergy: a diagnosis rarely considered. *JOGNN* 1999;28:359-63.
- Shah A, Panjabi C. Human seminal plasma allergy: a review of a rare phenomenon. *Clin Exp Allergy* 2004;34:827-38.

8. Mike N, Bird G, Asquith P. A new manifestation of seminal fluid hypersensitivity. *Q J Med* 1990;75:371-6.
9. Abbas A. *Inmunología celular y molecular*. Sexta ed. España. 2008.
10. Halpern BN, Ky T, Robert B. Clinical and immunological study of an exceptional case of reaginic type sensitization to human seminal fluid. *Immunology* 1967;12:247-58.
11. Frankland AW, Parish WE. Anaphylactic sensitivity to human seminal fluid. *Clin Allergy* 1974;4:249-53.
12. Friedman SA, Bernstein IL, Enrione M, Marcus ZH. Successful long-term immunotherapy for human seminal plasma anaphylaxis. *JAMA* 1984;251:2684-7.
13. Poskitt BL, Wojnarowska FT, Shaw S. Semen contact urticaria. *J Royal Soc Med* 1995;88(2):108P-9P.
14. De Cuyper C, Bogaerts Y, Vandekerckhove F, Gunst J. Intravaginal desensitization and successful pregnancy in a woman with seminal fluid allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1427-8.
15. Park JW, Ko SH, Kim CW, Bae SW, Hong CS. Seminal plasma anaphylaxis: successful pregnancy after intravaginal desensitization and immunodetection of allergens. *Allergy* 1999;54:990-3.
16. Tomitaka A, Suzuki K, Akamatsu H, Matsunaga K. Anaphylaxis to human seminal plasma. *Allergy* 2002;57:1081-2.
17. Resnick DJ, Hatzis DC, Kanganis P, Liccardi FL, Lee-Wong M, Bernstein JA. The approach to conception for women with seminal plasma protein hypersensitivity. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:42-4.
18. Weidinger S, Ring J, Kohn FM. IgE-mediated allergy against human seminal plasma. *Chem Immunol Allergy* 2005;88:128-38.
19. Ferre-Ybarz L, Basagana M, Coroleu B, Bartolome B, Cistero-Bahima A. Human seminal plasma allergy and successful pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:314-6.
20. Nist GC, von den Driesch P. Human seminal plasma allergy--a rare cause of recurrent anaphylaxis. *JDDG* 2007;5:34-6.
21. Lee J, Kim S, Kim M, Chung YB, Huh JS, Park CM, *et al*. Anaphylaxis to husband's seminal plasma and treatment by local desensitization. *Clin Mol Allergy* 2008;6:13.
22. Makino A, Saito T, Hattori Y, Saito C, Sugiura-Ogasawara M, Saito C, *et al*. Successful pregnancy after artificial insemination in a case of human seminal plasma allergy. *Reprod Med Biol* 2008;7:119-22.
23. Frapsauce C, Berthaut I, de Larouziere V, d'Argent EM, Autegarden JE, Elloumi H, *et al*. Successful pregnancy by insemination of spermatozoa in a woman with a human seminal plasma allergy: should in vitro fertilization be considered first? *Fertil Steril* 2010;94:753 e1-3.
24. Deria M, Rizk C, Desormeaux J, Santucci S, Karsh J, Bernstein J, *et al*. Seminal fluid anaphylaxis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011;7(Suppl 2):A39.
25. Song WJ, Kim DI, Kim MH, Yang MS, Kim YJ, Kim SH, *et al*. Human seminal plasma allergy: successful pregnancy after prophylactic anti-histamine treatment. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(3):168-71. Epub 2011/11/05.
26. Franco L, Puerta Suárez J, Cadavid A, Cardona Maya W. Alergia al semen, reporte de un caso. *Sometido en Rev Cubana Ginecol Obstet* 2012.
27. Siraganian RP, Schenkein I, Levine BB. Immunologic studies of a patient with seminal plasma allergy. *Clin Immunol Immunopathol* 1975;4:59-66
28. Bajardeen B, Melendez J, Yoong W. Human seminal plasma hypersensitivity: an unusual indication for in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153:226-7.
29. James D. Pernicious vomiting of pregnancy due to sensitivity to semen. *West J Surg Obstet Gynecol* 1945;53:380-2.
30. Bosso JV, Aiken MJ, Simon RA. Successful prevention of local and cutaneous hypersensitivity reactions to seminal fluid with intravaginal cromolyn. *Allergy Proc* 1991;12:113-6.
31. Chang TW. Familial allergic seminal vulvovaginitis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976;126(4):442-4. Epub 1976/10/15.
32. Jones WR, Gale AE. Concerning seminal plasma allergy. *Ann Allergy* 1978;41:325.
33. Agencia EFE. Muere tras el acto sexual por alergia al esperma humano. *Caracol Radio*. 2002.
34. Shah A. Asthma and sex. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2001;43:135-7.
35. Shah A, Sircar M. Postcoital asthma and rhinitis. *Chest* 1991;100:1039-41.
36. Symington IS, Kerr JW. Letter: Sexercise-induced asthma. *Lancet* 1976;2:693.
37. Mackay IS. Rhinitis and sinusitis. *Br J Dis Chest* 1988;82:1-8.
38. Paladine WJ, Cunningham TJ, Donovan MA, Dumper CW. Letter: Possible sensitivity to vinblastine in prostatic or seminal fluid. *New Engl J Med* 1975;292:52.
39. Haddad Z. Clearer picture of food allergens is still needed. *Perspect Allergy* 1978;1:2-3.
40. Sell M. Sensitization to thioridazine through sexual intercourse. *Am J Psychiatry* 1985;142:271-2.
41. Green RL, Green MA. Postcoital urticaria in a penicillin-sensitive patient. Possible seminal transfer of penicillin. *JAMA* 1985;254:531.

Trabajos Originales

Sulfato de magnesio y protección neuronal prenatal

Álvaro Monterrosa-Castro.¹, Ivette Romero-Pérez.¹, Elida Caraballo-Olave.²

¹Grupo de Investigación Salud de la Mujer, ²Miembro del semillero de investigación FEM-SALUD del Grupo de Investigación Salud de la Mujer. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: La prematuridad es importante factor de riesgo para el desarrollo de parálisis cerebral (PC). El Sulfato de Magnesio (MgSO₄) se ha planteado como una estrategia para reducir el riesgo de PC en recién nacidos por debajo de las 34 semanas de gestación. **Objetivo:** Precisar con la evidencia disponible, la validez del uso del MgSO₄ para protección neuronal prenatal en embarazadas en riesgo de parto pretérmino (PP) inminente. **Método:** Se revisaron las bases de datos PubMed, ScienceDirect, EBSCOhost, Scielo y OvidSP en búsqueda de estudios clínicos y epidemiológicos, revisiones sistemáticas, consensos y meta análisis. Se realizó revisión temática de los artículos que cumplieron los criterios de selección. **Resultados:** Experimentos en modelos animales mostraron la posibilidad que el MgSO₄ fuese protector neuronal. Estudios observacionales señalaron la posible asociación entre la exposición fetal al MgSO₄ y reducción en morbilidad neurológica en nacidos pretérmino (NP). Cinco ensayos clínicos entre 2002-2008, individualmente no mostraron datos concluyentes. En el 2009 se publicaron tres metaanálisis, basados en esos mismos ensayos y mostraron significativa reducción de PC en NP expuestos prenatalmente al MgSO₄. **Conclusión:** Existe evidencia para recomendar MgSO₄ para protección neuronal prenatal antes de las 34 semanas de embarazo y con riesgo inminente de PP, aunque no está definida la dosis óptima. Se recomienda aplicar hasta el parto o por 12-24 horas.

PALABRAS CLAVE: *Parálisis cerebral, sulfato de magnesio, parto prematuro*

SUMMARY

Background: Prematurity is a leading risk factor for development of cerebral palsy (CP). The use of Magnesium sulphate (MgSO₄) has been proposed as a strategy to reduce the risk of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks of gestation. **Aims:** To assess the best available evidence in order to validate the use of MgSO₄ for prenatal neuroprotection in pregnant women at risk of imminent preterm delivery. **Methods:** we searched the PubMed, ScienceDirect, EBSCOhost, Scielo and OvidSP databases for clinical and epidemiological studies, systematic reviews, consensus and meta-analysis about the use of Magnesium sulphate to prevent cerebral palsy. Thematic review was conducted of articles that met the selection criteria. **Results:** Experiments in animal models showed properties of MgSO₄ for neuroprotection. Observational studies indicated the possible association between fetal exposures to MgSO₄ and reduced neurological morbidity in PP. Five clinical trials between 2002 and 2008 showed no conclusive data individually. In 2009, three meta-analysis showed significant reduction of cerebral palsy in MgSO₄ exposed preterm infants. **Conclusion:** There is evidence to recommend the use of MgSO₄ for prenatal neuroprotection before 34 weeks of pregnancy and imminent risk of preterm birth. It is unclear the optimal dose of MgSO₄; is recommended until delivery or by 12-24 hours.

KEY WORDS: *Cerebral palsy, magnesium sulfate, premature labor*

INTRODUCCIÓN

Los avances en los cuidados sanitarios de los nacidos pretérminos (NP) han traído como resultado el incremento en la tasa de supervivencia (1). Sin embargo, también ha aumentado la prevalencia de discapacidades neurosensoriales asociadas con la prematuridad como: parálisis cerebral (PC), limitaciones visuales y auditivas, retrasos del desarrollo, dificultad en el aprendizaje, problemas psicológicos y de comportamiento (2).

Como PC se describe un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y de la postura, que causan limitaciones en la actividad y atribuidos a alteraciones no progresivas ocurridas en el desarrollo cerebral del feto o del lactante. Los trastornos motores de la PC están a menudo acompañados por alteraciones de la sensación, percepción, cognición, comunicación y conducta, y/o por trastornos convulsivos (2).

La prematuridad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de PC (3,4). El riesgo de PC es casi 80 veces mayor en nacidos de menos de 28 semanas de gestación que en nacidos a término (RR: 78,9; IC95% 56,5-110,0) (4). La prevalencia global de PC se estima en 1 por cada 276 nacidos (5). Los costos de atención de por vida para los pacientes con PC es sensiblemente alto si se considera la atención médica directa, costos directos no médicos (modificaciones en el hogar y automóvil, educación especial) e indirectos como la pérdida en la productividad. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos calculó en 11,5 billones de dólares el costo para todos los nacidos con PC en el año 2000. Para el año 2003, el costo estimado de atención de la PC fue de un millón de dólares por cada caso (6).

Experimentos en modelos animales mostraron la posibilidad que el MgSO₄ fuese protector neuronal, mientras que estudios observacionales señalaron la posible asociación entre la exposición fetal al MgSO₄ y la reducción en morbilidad neurológica en nacidos pretérmino.

El objetivo de este estudio es precisar con la evidencia disponible, la validez del MgSO₄ para protección neuronal prenatal, en embarazadas en riesgo de parto pretérmino (PP) inminente.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: revisión temática. Se incluyeron en la búsqueda estudios clínicos y epidemiológicos, revisiones sistemáticas, temáticas, consensos, reuniones de expertos, metaanálisis y guías clínicas o protocolos.

Tipo de participantes: artículos publicados sobre eficacia y efectividad, dosis y protocolos de administración del MgSO₄ para protección neuronal

prenatal en mujeres en riesgo de PP inminente, definido como trabajo de parto activo antes de las 37 semanas de gestación, cuatro o más centímetros de dilatación cervical y con o sin ruptura de membranas. También se consideró PP planeado, como la interrupción del embarazo antes de las 37 semanas por indicaciones fetales o maternas.

Estrategia de búsqueda bibliográfica: búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, EBSCOhost, OvidSP y Scielo, entre enero del 2000 y noviembre del 2012. Las lenguas consideradas fueron inglés y español.

Términos claves: se realizó la búsqueda con las palabras claves obtenidas del Mesh: cerebral palsy; magnesium sulfate; premature birth; infant premature; infant premature diseases; obstetric labor premature. También con las palabras claves obtenidas del DeCS: parálisis cerebral; sulfato de magnesio; nacimiento prematuro; prematuro; enfermedades del prematuro; trabajo de parto prematuro.

Métodos de revisión: se realizó búsqueda de artículos identificando la pertinencia de los títulos. Se eliminaron los repetidos. Se revisaron los resúmenes de forma separada e independiente. Se escogieron los resúmenes de artículos y de publicaciones en cualquier modalidad que presentara información que se ajustaran al objetivo propuesto. Seguidamente se adquirieron las publicaciones en texto completo. Solo se consideraron artículos que estuvieran totalmente disponibles.

Recopilación y análisis de datos: se evaluaron los artículos de forma independiente.

Criterios de selección: se incluyeron estudios sin restricciones de diseño ni nivel de evidencia.

RESULTADOS

Se identificaron 230 títulos, de ellos se consideraron 56 (24%) resúmenes como pertinentes y todos fueron adquiridos en texto completo.

MgSO₄ y protección neuronal prenatal: Se denomina protección neuronal a aquellas medidas que tomadas concomitante o antes de un evento hipóxico o isquémico, incrementan la tolerancia neuronal y mejoran su supervivencia (7).

Desde los años ochenta y noventa se había observado en modelos animales con lesiones cerebrales adquiridas, que el MgSO₄ reducía el tamaño de lesiones producto de hipoxia y daño isquémico, prevenía la apoptosis, conservaba la función de la membrana celular neuronal, entre otros, lo que permitía considerar la posibilidad de protección neuronal (8).

A finales de 1980, dos estudios (9,10) señalaron que NP de mujeres con preeclampsia, tenían menor incidencia de hemorragia en el sistema nervioso central, que nacidos de madres sin preeclampsia con igual edad gestacional.

En un estudio de casos y controles, Nelson y Grether (11) en 1995, se preguntaron si la administración materna de MgSO₄ reducía el riesgo de PC en recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos. Fue el primer estudio observacional que señaló que la exposición fetal a MgSO₄ podía estar asociada a reducción en el riesgo del desarrollo subsecuente de PC en NP (OR: 0,14; IC95% 0,05-0,51).

En los años siguientes otros estudios observacionales apoyaron o refutaron el hallazgo. El MgSO₄ fue administrado a las mujeres involucradas en esos estudios por sus propiedades tocolíticas o para la prevención de convulsiones en mujeres con preeclampsia/eclampsia. Cinco ensayos clínicos se publicaron entre los años 2002-2008 (12-17) evaluando el uso de MgSO₄ para protección neuronal prenatal, específicamente PC, en mujeres en riesgo de PP inminente o PP programado.

El primero fue el estudio MagNET (Magnesium and Neurologic Endpoints Trial) adelantado en un centro norteamericano y realizado en 149 mujeres en trabajo de PP entre 25 y 33 semanas de gestación, incluyendo embarazos únicos y múltiples; 92 embarazadas tenían menos de 4 centímetros de dilatación y fueron elegidas para tocolisis. La mitad recibió MgSO₄ y la otra mitad otros agentes; 57 mujeres tenían más de 4 centímetros de dilatación, a 29 se les administró MgSO₄ con fines de "protección neuronal" y solución salina a las otras 28 mujeres. El estudio fue detenido tempranamente debido a una alta tasa de mortalidad pediátrica en el grupo de MgSO₄; el estudio permitió observar tasa de PC en 3/85 infantes que fueron expuestos in-útero a MgSO₄ y en 3/80 no expuestos (RR: 0,94; IC95% 0,20-4,53). El estudio no soportó el efecto benéfico en protección neuronal que anteriormente había sido propuesto (12).

En 2003 se publicó el estudio ACTOMgSO₄ (Australasian Collaborative Trial Of Magnesium-Sulphate) (13), realizado en 1062 mujeres con embarazo único o múltiple de menos de 30 semanas de gestación, que tuvieron parto antes de 24 horas de ingreso a 16 centros hospitalarios de Australia y Nueva Zelandia; 535 mujeres y sus 629 fetos vivos fueron expuestos a MgSO₄ y 527 mujeres y sus 626 fetos vivos a solución salina. A diferencia del estudio previo, no se presentó elevación en la tasa de mortalidad perinatal, 87/629 en los expuestos y 107/626 en los no expuestos (RR: 0,83; IC95% 0,64-1,09). Los infantes fueron valorados clínicamente a los dos años y la función motora evaluada por GMFCS (Gross Motor Functions Classification System). La tasa de PC fue similar en ambos grupos 36/629 en expuestos y 42/626 en no expuestos (RR: 0,83; IC95% 0,54-1,27). La tasa de disfunción motora sustancial estuvo significativamente reducida (RR: 0,51; IC95% 0,29-0,91), en expuestos 18/629, frente a 34/626 en no expuestos. Disfunción motora sustancial fue definida como la inha-

bilidad para caminar sin asistencia. El MgSO₄ administrado inmediatamente antes del PP podía ofrecer protección neuronal antenatal.

En el año 2007 se publicó un primer informe del estudio PREMAG (14), realizado en 564 mujeres que ingresaron a 18 centros hospitalarios en Francia con embarazo único o múltiple de menos de 33 semanas de gestación y tuvieron parto antes de 24 horas; 286 mujeres recibieron una dosis única de 4 gramos de MgSO₄ y 278 de solución salina, 354 fetos fueron expuestos y 341 no expuestos.

Se encontró que la mortalidad pediátrica era similar en los dos grupos, 33/352 en los expuestos y 35/336 en los no expuestos (OR: 0,79; IC95% 0,44-1,44). Todos los recién nacidos fueron valorados en las primeras semanas, con ultrasonido craneal en búsqueda de injurias en la sustancia blanca. Formas severas de injuria en la sustancia blanca fueron encontradas en 34/352 de los expuestos y en 38/336 de los no expuestos (OR: 0,78; IC95% 0,47-1,31). En la evaluación conjunta de injuria severa de la sustancia blanca y/o muerte tampoco se encontró diferencia significativa (OR: 0,86; IC95% 0,55-1,34). Si bien se encontraron porcentualmente menos lesiones en expuestos, las diferencias no fueron significativas en la evaluación de injurias en la sustancia blanca de todas las magnitudes (OR: 0,79; IC95% 0,51-1,22), quistes periventriculares (OR: 0,94; IC95% 0,53-1,68), hemorragias intraparenquimatosas (OR: 0,42; IC95% 0,14-1,21), hemorragias no parenquimatosas (OR: 0,75; IC95% 0,50-1,11), hemorragias subependimales (OR: 0,77; IC95% 0,49-1,21), hemorragia intraventricular aislada (OR: 0,87; IC95% 0,47-1,62) y hemorragia intraventricular con dilatación (OR: 0,76; IC95% 0,31-1,84). Los autores señalaron que la falta de significancia podía guardar relación con la elevada cantidad de gestantes con ruptura prematura de membranas e infección materno-fetal. También consideraron que la sincronización entre la dosis de infusión y la cascada de eventos que llevan a la injuria de la sustancia blanca pudo ser inapropiado, la dosis inicial muy baja o no ser lo adecuado la ausencia de infusión de mantenimiento.

Un año más tarde se publicó un nuevo informe del PREMAG valorando morbilidad neurológica luego de dos años de seguimiento (15). La valoración fue realizada con un cuestionario para valorar desarrollo cognitivo y motor. La tasa de supervivencia fue 98% para toda la población. La tasa de PC fue similar en los dos grupos, 23/352 en expuestos y en 30/336 no expuestos (OR: 0,70; IC95% 0,41-1,19). Tampoco se observó diferencia en la tasa de disfunción motora sustancial, 18/352 en los expuestos y 22/336 en los no expuestos (OR: 0,78; IC95% 0,43-1,43). Al valorar PC o muerte no se observó diferencias (OR: 0,65; IC95% 0,42-1,03). La exposición al MgSO₄ fue protector contra disfunción motora severa o muerte (OR: 0,62; IC95% 0,41-0,93), observándose una reducción del 38%.

También en 2007, se publicaron los resultados de una evaluación neonatal después de 18 meses de nacidos, practicada a hijos de mujeres que hicieron parte del estudio (MAGPIE) Multinational Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia Trial (16), realizado en 129 centros de 19 países en África, Asia, América, Australia y Europa. El estudio había concluido años antes que el MgSO₄ es efectivo para la prevención de convulsiones en gestantes con preeclampsia. Fueron analizados 1635 nacidos de madres que recibieron MgSO₄ y 1648 niños de madres que recibieron placebo, con edad gestacional menor a 37 semanas para establecer discapacidad neurosensorial o muerte. La tasa 245/1635 (15,0%) de los expuestos presentaron muerte o discapacidad neurosensorial no congénita comparada con 233/1648 (14,1%) de los no expuestos (RR: 1,06; IC95% 0,90-1,25). Tampoco hubo diferencia en el riesgo de discapacidad neurosensorial a los 18 meses de nacidos (RR: 1,07; IC95% 0,92-1,24). El riesgo relativo de mortalidad (RR: 1,11; IC95% 0,93-1,31), PC (RR: 0,40; IC95% 0,08-2,05) y disfunción motora sustancial (RR: 2,99; IC95% 0,12-73,3), fue similar y sin diferencia significativa.

Al siguiente año, se publicaron los resultados del estudio multicéntrico Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate (BEAM) (17); 2241 mujeres con parto inminente entre 24 y 31 semanas fueron randomizadas a MgSO₄ o placebo. El riesgo de muerte fue similar 9,5% en expuestos y 8,5% en no expuestos (RR: 1,12; IC95% 0,85-1,47). PC moderada/severa fue menos frecuente en el grupo de MgSO₄ que en grupo placebo, 1,9% vs 3,5% (RR: 0,55; IC95% 0,32-0,95), señalando el papel protector neuronal prenatal del medicamento.

La Tabla I presenta los regímenes de tratamien-

to utilizados en cada uno de los cinco ensayos clínicos señalados.

Ninguno de los ensayos clínicos publicados presentaba resultados concluyentes de la importancia del MgSO₄ para protección neuronal prenatal. En el año 2009 se publicó el metaanálisis de Costantine y Weiner (19), que incluyó los cinco estudios señalados y 5235 NP de menos de 32-34 semanas de gestación fueron considerados para la revisión. La exposición a MgSO₄ se asoció a reducción del riesgo de muerte o PC moderada/severa (RR: 0,85; IC95% 0,78-0,99), PC de cualquier severidad (RR: 0,70; IC95% 0,55-0,89), PC moderada/severa (RR: 0,60; IC95% 0,43-0,84). No se encontró significancia cuando se valoró muerte o PC. En el subgrupo de 3107 nacidos antes de 30 semanas los resultados fueron similares. Muerte o PC moderada/severa (RR: 0,84; IC95% 0,71-0,99), PC de cualquier severidad (RR: 0,69; IC95% 0,52-0,92), PC moderada/severa (RR: 0,54; IC95% 0,36-0,80). Los resultados confirmaban los hallazgos del BEAM y los autores señalaban que la exposición al MgSO₄ en mujeres en riesgo de PP reducía PC en el infante sin incrementar el riesgo de muerte.

También en 2009 Conde-Agudelo y Romero (20), publicaron otro metaanálisis para determinar si MgSO₄ en mujeres en riesgo de PP antes de las 34 semanas de gestación reducía la prevalencia de PC. Analizaron de los cinco ensayos clínicos señalados, 4796 mujeres y 5357 niños. Observaron reducción en el riesgo de PC (RR: 0,69; IC95% 0,55-0,88), PC moderada/severa (RR: 0,64; IC95% 0,44-0,92) y disfunción motora sustancial (RR: 0,60; IC95% 0,43-0,83), sin diferencia en el riesgo de mortalidad pediátrica (RR: 1,01; IC95% 0,89-1,14). Ellos concluyen que la administración de MgSO₄

Tabla I
RÉGIMEN DE ADMINISTRACIÓN PRENATAL DEL MgSO₄

ESTUDIOS	RÉGIMEN	DURACIÓN	RETRATAMIENTO
MagNET 2002	Inicial 4 gramos Mantenimiento 2-3 gramos/hora	No reportado	No reportado
ACTOMgSO ₄ 2003	Inicial 4 gramos en 20 minutos Mantenimiento 1 gramo/hora	Hasta el parto o por 24 horas	No aplicado
PREMAG 2007	Inicial 4 gramos	30 minutos	No aplicado
MAGPIE 2007	Inicial 4 gramos en 15 minutos Mantenimiento 1 gramo/hora	Hasta el parto o por 24 horas	No aplicado
BEAM 2008	Inicial 6 gramos en 200 minutos Mantenimiento 2 gramos/hora	Hasta el parto o por 12 horas	Si, riesgo inminente de PP nuevamente, después de más de 6 horas de retirado el MgSO ₄

en mujeres en riesgo de PP antes de 34 semanas reduce el riesgo de PC.

Colaboración Cochrane publicó en ese mismo año otro metaanálisis (21) y una revisión en el año 2010, realizado con los cinco ensayos clínicos ya señalados. En 6145 niños NP, se encontró que la administración de MgSO₄ a mujeres con riesgo de PP inminente se redujo de manera significativa el riesgo de PC (RR: 0,68; IC95% 0,54-0,87). También reducción significativa de la PC moderada/severa (RR: 0,64; IC95% 0,44-0,92). El riesgo absoluto de PC fue del 3,7% en expuestos y del 5,4% en no expuestos, para una reducción absoluta del riesgo del 1,7%. Se observó reducción en PC en nacidos de menos de 34 semanas (RR: 0,69; IC95% 0,54-0,88) en los cinco estudios, incluyendo 5357 niños. También se encontró reducción significativa en la tasa de disfunción motora gruesa sustancial en 5980 NP de cuatro de los ensayos clínicos (RR: 0,61; IC95% 0,44-0,85). No se observó efectos estadísticamente significativos del tratamiento prenatal con MgSO₄ sobre la mortalidad pediátrica en los cinco ensayos clínicos (RR: 1,04; IC95% 0,92-1,17). Tampoco sobre otras discapacidades neurológicas en el primer año de edad. Los autores concluyeron que se había establecido el papel protector neuronal prenatal del MgSO₄ en NP.

La Tabla II presenta condensados los principales resultados de los cinco ensayos clínicos y los tres metaanálisis considerados.

Mecanismos de protección neuronal prenatal del MgSO₄. Existen propuestas teóricas que buscan explicar los potenciales mecanismos de la protección neuronal prenatal que ofrece el MgSO₄

(22), las cuales han sido señaladas por Costantine y Drever (23), así como por Marret et al (8).

1. *Estabilidad hemodinámica.* El MgSO₄ parece realizar efectos benéficos sobre la presión arterial, efecto vasodilatador en arterias cerebrales, incrementa el flujo sanguíneo cerebral y minimiza la hipoxia y el daño inducido por isquemia (8,24).

2. *Estabilización neuronal.* Al prevenir o disminuir el estímulo excitatorio. En la fase aguda después de la lesión, la falta de oxígeno activa el metabolismo anaerobio lo que impide las funciones celulares, se disminuye el Adenosin Trifosfato (ATP) y se acumula ácido láctico. Esto conlleva acumulación de sodio, calcio, cloro y agua, estado denominado edema citotóxico. Neurotransmisores excitatorios como el glutamato, contribuyen al incremento del calcio y el sodio en las neuronas post-sináptica. El MgSO₄ bloquea los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) al glutamato e inhiben la entrada de calcio a las células, atenuando la propagación del potencial de acción. El MgSO₄ tiene efectos protectores en modelos animales de daño cerebral (8,25).

3. *Propiedades antioxidantes.* El aumento del calcio intracelular por lesión isquémica inhibe la activación de las lipasas, proteasas, endonucleasas y fosfolipasas, dando lugar a daño neuronal y cerebral irreversible. Se generan sustancias con efectos citotóxicos: ácidos grasos libres, radicales de oxígeno, óxido nítrico, los cuales superan los mecanismos antioxidantes. En modelos animales se ha comprobado que el MgSO₄ reduce este tipo de reacción (8,26).

4. *Propiedades anti-inflamatorias.* Posterior a la hipoxia se liberan mediadores inflamatorios (IL-1,

Tabla II
PROTECCIÓN NEURONAL PRENATAL DEL MgSO₄

Estudios	Semanas de edad gestacional	Parálisis cerebral	Parálisis cerebral moderada/ severa	RR (IC95%)	Muerte
				Muerte o disfunción motora sustancial	
ACTOMgSO ₄ (*)	< 30	0,83 (0,54-1,27)	0,53 (0,30-0,93)	0,75 (0,59-0,96)	0,83 (0,64-1,09)
PREMAG (*)	< 33	0,70(0,41-1,19) ¹	0,78 (0,43-1,43) ¹	0,62(0,41-0,93) ¹	0,85(0,55-1,32) ¹
MAGnet (*)	25 - 33+6	0,94 (0,20-4,53)	No informado	No informado	1,93 (0,19-20,18)
BEAM (*)	24 - 31+6	0,59 (0,40-0,85)	0,56 (0,33-0,95)	No informado	1,12 (0,85-1,47)
MAGPIE (*)	25 - 33+6	0,66 (0,11-3,94)	No informado	1,11 (0,94-1,32)	1,11 (0,93-1,32)
COSTANTINE (**)	< 32-34	0,70 (0,55-0,89)	0,60 (0,43-0,84)	No informado	1,01 (0,89-1,14)
COSTANTINE (**)	< 30	0,69 (0,52-0,92)	0,54 (0,36-0,80)	No informado	1,00 (0,87-1,15)
CONDE-AGUDELO(**)	<34	0,69 (0,55-0,88)	0,64(0,44-0,92)	0,60 (0,43-0,88)	1,01 (0,89-1,14)
COCHRANE (**)	<34	0,69 (0,54-0,87)	0,64 (0,44-0,92)	0,61 (0,44-0,85)	1,04 (0,92-1,17)

(*) Ensayo Clínico. (**) Metaanálisis. (¹) Odds Ratio (OR).

FNT). Se ha mostrado que el MgSO₄ disminuye estas citoquinas proinflamatorias (8,27).

Costantine y Drever (23) señalan que si bien todos esos cambios han sido observados, el mecanismo exacto por el cual el MgSO₄ administrado de forma prenatal protege contra la PC en NP, no es conocido.

Recomendaciones y protocolos vigentes. En 2010 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (28) reconoció que la evidencia disponible sugería que el MgSO₄ administrado antes del PP reducía el riesgo de PC en los infantes supervivientes, sin establecer punto de corte. Recomienda a los médicos usar MgSO₄ de forma prenatal para protección neuronal siguiendo los criterios de inclusión (24-31 semanas gestacionales y PP inminente), régimen de tratamiento (6 gramos iniciales más infusión de 2 gramos por hora) y duración (hasta el parto o doce horas) con los cuales se realizó el estudio BEAM (17).

La Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá, publicó en 2011 la guía para la práctica clínica (29) donde recomendaba para mujeres con PP inminente (\leq 31 semanas + 6 días) la administración de MgSO₄ para protección neuronal fetal y consideraba que existía la mejor calidad de la evidencia y el más alto grado para justificar la recomendación (IA). También señalaba: si el MgSO₄ ha sido iniciado para protección neuronal, la tocolisis debe ser discontinuada (III-A). El MgSO₄ debía ser discontinuado si el PP no se produjo o administrarse máximo por 24 horas (II-2B). También señaló que era insuficiente la evidencia para repetir la administración prenatal del MgSO₄ (IIIC) y la dosis a administrar era 4 gramos como dosis inicial en treinta minutos, seguido de una infusión de 1 gramo por hora hasta 24 horas o el nacimiento (II-2 B). Un año antes se había publicado una guía Australiana (30) donde se señalaba que existía excelente evidencia, que el MgSO₄ ofrecía protección neuronal prenatal, recomendaban iguales dosis que las señaladas por los canadienses, más limitaban la recomendación a menos de 30 semanas de gestación, ya que consideraron ser más claro el beneficio y desearon ser prudentes ante el impacto que la aplicación clínica tuviese en la asignación de los recursos (29).

El punto de corte de la edad gestacional para considerar administrar MgSO₄ es controversial, por los aplicados en los diferentes ensayos clínicos (22) y en las recomendaciones (29,30). Se ha señalado como límite superior el rango 30-34 semanas de gestación. No obstante, en uno de los metaanálisis (19) el riesgo relativo de PC moderada/severa, muerte o PC moderada/severa y solo PC, fue significativamente favorable tanto para NP antes de 32-34 semanas como para los nacidos antes de las 30 semanas. Con la reducción similar del riesgo de PC en dos grupos se pudiese llevar el punto

de corte a las 34 semanas de gestación. El meta-análisis Cochrane (21) también puede soportar la decisión ya que encontraron entre menores de 34 semanas de edad gestacional, PC en 104/2658 expuestos y en 152/2699 de los no expuestos (RR: 0,69; 0,54-0,88). No obstante el consenso Canadiense (29) decidió dejar las 32 semanas como el límite adecuado, señalan entre otras razones que la administración de MgSO₄ a edades cercanas a las 34 semanas de gestación conllevaría incremento y potencial abuso del medicamento, cuando a esas edades existe menor probabilidad de morbilidad neurológica.

No existe consenso en la dosis y esquema de administración. Los ensayos clínicos fueron realizados con distintas dosis de inicio (4 o 6 gramos) y de mantenimiento (ninguna, infusión a 1 gramo o 2 gramos por hora). Una reducción significativa del 41% del riesgo de PC fue observada en el BEAM (17), estudio que utilizó el régimen condosis más alta (6 gramos al inicio, más infusión de 2 gramos por hora). Esa dosis es recomendada en un protocolo (31). La guía canadiense (29) recomienda 4 gramos iniciales y un gramo por hora. Se ha señalado (32) que no existe diferencia en el efecto dosis-respuesta entre diversos esquemas y la tendencia actual es recomendar el uso de régimen de bajas dosis (4 gramos más 1 gramo por hora) debido a que tiene mejor perfil de seguridad materno-fetal y mayor utilización en la práctica clínica, siendo similar al utilizado como profilaxis-tratamiento de la eclampsia.

En los estudios ACTOMgSO₄ (13) y MAGPIE (16) se administró la infusión por máximo de 24 horas, y así lo recomienda la Sociedad de Obstetricia y Ginecología del Canadá (29). Otros autores (31) limitan su uso a 12 horas, por el esquema utilizado en el estudio BEAM (17). Para mujeres con PP programado por indicación materna o fetal, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología del Canadá (29) recomienda iniciar MgSO₄ antes de cuatro horas del parto con un nivel de evidencia II-2 y grado de recomendación B. Es conocido que el MgSO₄ cruza rápida y activamente la placenta, en humanos se alcanzan niveles séricos fetales a la hora y en líquido amniótico luego de 3 horas de administración intravenosa detectables. La vida media del MgSO₄ es de 6 horas (8,22).

El beneficio de un nuevo tratamiento en pacientes quienes completaron un curso inicial de MgSO₄ está pobremente documentado. Solo el estudio BEAM (17) consideró retratamiento. Estos investigadores administraron de nuevo altas dosis de MgSO₄ si el riesgo de PP fue considerado nuevamente inminente y la infusión inicial había sido discontinuada por más de 6 horas. El protocolo y el algoritmo propuesto por Reeves y cols (31), lo recomiendan si la paciente tiene de nuevo riesgo inmi-

nente de PP. Si han transcurrido más de seis horas de finalizado el esquema previo se coloca 6 gramos en 30 minutos y se sigue a 2 gramos hora por doce horas. Si no han transcurrido las seis horas de suspensión se coloca la infusión de 2 gramos horas por doce horas. Otros (29), consideran que la evidencia es insuficiente para recomendar la repetición del MgSO₄ con fines de protección neuronal prenatal.

La administración del MgSO₄ se debe acompañar de los cuidados maternos y fetales, tomando en consideración los efectos secundarios y los riesgos de toxicidad. Son contraindicaciones fetales la muerte intrauterina, las malformaciones congénitas letales; y maternas la miastenia gravis, la cardiopatía grave, el bloqueo cardíaco, la insuficiencia respiratoria, las alteraciones hidroelectrolíticas con hipocalcemia o hipocalcemia y la insuficiencia renal (31).

Números de partos pretérminos necesarios a tratar. No existe tratamiento curativo para la PC, por tanto las medidas preventivas son de gran importancia. El beneficio del MgSO₄ como estrategia para reducir el riesgo de PC en NP se puede estimar según el número necesario a tratar (NNT, number needed to treat) para la prevención de un caso de PC.

El metaanálisis de Costantine y Weiner (19), ha calculado en 56 [IC95% 34-164] el NNT con MgSO₄ antes de las 32-34 semanas de gestación para prevenir 1 caso de PC hasta los 18-24 meses de nacido, y en 46 [IC95% 26-187] el NNT de menos de 30 semanas de gestación para igual prevención.

El metaanálisis de Cochrane (21) señala NNT de 63 [IC95% 44-155] para prevenir un caso de PC. En el grupo de menos de 34 semanas de gestación y en el de menos de 30 semanas de gestación el NNT para prevención de un caso de PC es 56 y 46, respectivamente.

El metaanálisis de Conde-Agudelo y Romero (20) señala que si todas las mujeres que tuviesen parto antes de las 34 semanas de gestación recibieran MgSO₄, el número de nuevos casos de PC que potencialmente se pudiesen prevenir anualmente serían 620 [IC95% 240-900], cifra importante si se tiene en cuenta que se ha estimado que 8000 neonatos y niños que cada año son diagnosticados de PC en los Estados Unidos (33) y cerca del 25%, o sea 2000 nacen antes de las 34 semanas de gestación (4). Un metaanálisis (34) señaló que la prevalencia de PC disminuye significativamente con el incremento en la edad gestacional (14,6%; IC95% 12,5-17,0) en NP extremos (<28 semanas). La PC en nacidos a las 27 semanas es significativamente menor que la sucedida en nacidos con 24, 25 y 26 semanas de gestación ($p < 0,05$). No se observó diferencia entre los nacidos a 24, 25 y 26 semanas ($p = 0,8$). En muy pretérmino (28-31 semanas) (6,2%; IC95% 4,9-7,8), en moderadamente pretérmino (0,7%; IC95% 0,6-0,9) y para nacidos de término (37 y más semanas) (0,1%; IC95% 0,09-0,014). Datos similares señala la cohorte de

Noruega (4), donde encontraron PC en el 9,1% de los nacidos entre 23-27 semanas, 6,0% entre 28-30 semanas, 1,9% entre 31-33 semanas, 0,3% entre 34-36 semanas y 0,1% de 37 semanas en adelante ($p < 0,001$). Por ello es diferente el NNT para cada edad gestacional.

Conde-Agudelo y Romero (20), también señalan que el NNT es 52 [IC95% 31-154] mujeres en riesgo de PP antes de 34 semanas para realizar prevención de un caso de PC. Dichos autores toman en consideración un estudio realizado en Estados Unidos que estimó para el año 2005 el costo total de administrar MgSO₄ fue US\$ 197,90 por paciente y propone que si todas las mujeres en riesgo de PP antes de 34 semanas, recibieran MgSO₄, el costo de prevenir un caso de PC serían US\$ 10.281, lo cual es significativamente más costo-efectivo que tener que tratar un caso de PC. Como ya fue señalado, el costo estimado para esos años de la PC fue de un millón de dólares por cada caso (6).

CONCLUSIONES

La administración de MgSO₄ es una estrategia terapéutica prenatal que se puede considerar como un progreso en la intención de reducir la prevalencia de PC en NP. Existe adecuado nivel de evidencia que permite considerar al MgSO₄ como protector neuronal prenatal al reducir significativamente la PC, en PP inminente o PP programado. Si bien existen controversias en la dosis y en la edad gestacional de punto de corte, tal vez no se tengan justificaciones para no considerarlo en la práctica clínica, teniendo en cuenta la elevada prevalencia de PP a nivel mundial y los altos costos asociados a la PC.

REFERENCIAS

- Garite TJ, Combs CA. Obstetric interventions beneficial to prematurely delivering newborn babies: antenatal corticosteroids, progesterone, magnesium sulfate. *Clin Perinatol* 2012;39:33-45.
- Engle WA. Morbidity and mortality in late preterm and early term newborns: a continuum. *Clin Perinatol* 2011;38:493-516.
- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
- YeARGIN-ALLSOPP M, Van Naarden Braun K, Doernberg BA, Benedict RE, Kirby RS, Durkin MS. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics* 2008;121:547-54.
- Honeycutt A, Dunlap L, Chen H, Housi G. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment-United States 2003. *MMWR* 2004;53:57-9.
- Hans P, Bonhomme V. Neuroprotection with anaesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14:491-6.
- Marret S, Doyle LW, Crowther CA. The antenatal magnesium sulphate for neuroprotection in the preterm infant. *Sem Fetal Neonat Med* 2007;12:311-7.

9. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Brown ER, Krishnamoorthy KS, Allred EN. Maternal toxemia and neonatal germinal matrix hemorrhage in intubated infants less than 1751g. *ObstetGynecol* 1988;72:571-6.
10. Van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Keirse MJ, Ruys JH. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med* 1987;15:333-9.
11. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
12. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde P, Lee K-S, Gianopoulos J, Besinger R, *et al.* Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet-Gynecol* 2002;186:1111-8.
13. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669-76.
14. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, Benichou J. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007;114:310-8.
15. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B, *et al.* [Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial]. [Article in French]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:278-88.
16. Maggie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Maggie trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007;114:289-99.
17. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner M, Spong C, Mercer B, *et al.* A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.
18. Ancel PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M, *et al.* Are small for gestational age and maternal hypertension risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leucomalacia compared with other causes of very preterm birth? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am J ObstetGynecol* 2005;193:178-84.
19. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2009;114:354-64.
20. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:595-609.
21. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse M. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004661.
22. Heyborne KD. Magnesium sulfate neuroprotection: time to start? *Postgraduate Obstet Gynecol* 2010;30:1-8.
23. Costantine MM, Drever N. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011;38:351-66.
24. Keeley MM, Wade RV, Laurent SL, Hamann VD. Alterations in maternal-fetal Doppler flow velocity waveforms in preterm labor patients undergoing magnesium sulfate tocolysis. *Obstet Gynecol* 1993;81:191-4.
25. Marret S, Gressens P, Gadisseux JF, Evrard P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model for clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:473-84.
26. Spandou E, Soubasi V, Papoutsopoulou S, *et al.* Neuroprotective effect of longterm MgSO4 administration after cerebral hypoxia-ischemia in newborn rats is related to the severity of brain damage. *Reprod Sci* 2007;14:667-77.
27. Galvin KA, Oorschot DE. Postinjury magnesium sulfate treatment is not markedly neuroprotective for striatal medium spiny neurons after perinatal hypoxia/ischemia in the rat. *Pediatr Res* 1998;44:740-5.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Committee Opinion No. 455. *Obstet Gynecol* 2010;115:669-71.
29. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:516-29.
30. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines. The Australian Research Center for Health of Women and Babies, The University of Adelaide, 2010.
31. Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:202.e1-4.
32. Cahill A, Caughey A. Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecology* 2009;200:590-4.
33. United Cerebral Palsy. Press Room. Vocabulary tips. Cerebral Palsy-Facts & Figures. Disponible en: http://www.ucp.org/ucp_generaldoc.cfm/1/9/37/37/447. Acceso 20 de enero de 2009.
34. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:334-40.

Trabajos Originales

Factores asociados al inicio de la actividad sexual en adolescentes de Tuluá, Colombia

Yuri Paulín Holguín M.¹, Luis Alfonso Mendoza T.^{1,2}, Claudia Marcela Esquivel T.¹, Ricardo Sánchez M.¹, Andrés Felipe Daraviña B.¹, María Acuña P.¹

¹Unidad Central del Valle, Tuluá, Colombia. ²División de Epidemiología Hospitalaria y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Fundación Hospital San José de Buga.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de actividad sexual (AS) y factores asociados del debut sexual en adolescentes escolarizados de una ciudad colombiana. **Métodos:** Estudio observacional, de corte transversal, con 947 estudiantes de 14 a 19 años. Las asociaciones se determinaron mediante Odds Ratio con 95% de intervalo de confianza. Para el análisis multivariado se empleó regresión logística. **Resultados:** La prevalencia de AS fue 52,8%. La mediana de edad de inicio fue 15 años (RI: 14-16). Las variables asociadas al inicio temprano de la AS para el nivel individual fueron: sexo masculino, aprobación y actitudes permisivas hacia el sexo del adolescente, consumo de licor, tabaco y drogas. Para el nivel familiar fueron: madre no da educación sexual al hijo, hermano/a que en la adolescencia hayan sido padre/madre, aprobación y actitudes permisivas de los padres hacia el sexo en la adolescencia. Para el nivel socio-cultural fueron: como factores de riesgo el pertenecer a los estratos socioeconómicos 1 y 2, aprobación y actitudes permisivas de los pares o grupo de amigos del adolescente a la AS en la adolescencia, y como factor protector el haber recibido educación en anticoncepción por personas diferentes a los padres, como equipos de educación en colegios o personal de salud. **Conclusión:** Factores individuales como sexo masculino, propia toma de decisiones, papel que desempeña la madre en la educación sexual de sus hijos y la influencia de pares o amigos en la toma de decisiones, se asociaron con el inicio temprano de la AS entre adolescentes.

PALABRAS CLAVE: *Adolescencia, actividad sexual, alcohol, drogas psicoactivas, anticoncepción*

SUMMARY

Objective: To determine the prevalence of sexual activity (SA), age of onset and factors associated with the onset of the SA in adolescent students of a Colombian city. **Methods:** An observational, cross-sectional, with 947 students from 14 to 19 years old. Associations were determined using Odds Ratio with confidence interval of 95%. For multivariate analysis logistic regression was used. **Results:** The prevalence of SA was 52.8%. The median age of onset of SA was 15 years (RI: 14-16). The variables associated with early onset of SA for the individual were male approval and permissive attitudes toward sex by adolescent alcohol consumption, snuff and illicit drugs. For the family level, were the mother gives sex education to his children, a brother/daughter that in adolescence has been a parent and approval and permissive attitudes toward sex parents in adolescence. For the socio-cultural, socio-economic strata belong to 1 and 2, approval and permissive attitudes couple or group of friends to the AS teenager in adolescence, as risk factors and received education in contraception for persons other than parents and education teams in schools or health care as a protective factor, were associated with the onset of SA in adolescence. **Conclusions:** Individual factors

such as male gender, one's decision-making, the role of the mother in the sex education of their children and the influence of peers and friends in decision making were found associated with early onset AS among adolescents.

KEYWORDS: *Adolescents, sexual activity, alcohol, illegal drugs, contraception*

INTRODUCCIÓN

La adolescencia es una etapa compleja en los seres humanos. Es un despertar en todos los ámbitos existentes y trae consigo una serie de cambios a nivel emocional, físico, hormonal y psicológico. Es esta etapa en la cual el niño alcanza su madurez física, psicológica, afectiva, intelectual y social (1).

El inicio de la actividad sexual (AS) cada vez ocurre a más temprana edad, registrando promedios de edad de inicio de 13,5 a 16 años (2,3). Este inicio tan precoz de la AS, aumenta el riesgo de tener un número mayor de parejas sexuales y con ello sus riesgos (enfermedades de transmisión sexual, embarazos no deseados) (4).

Las repercusiones que tiene el inicio temprano de AS, ha generado gran interés por establecer los factores que determinan la edad de la primera relación sexual por parte de varias disciplinas, particularmente de las ciencias sociales y de la salud (5), centrándose en identificar factores del contexto social y familiar que se asocian con el comportamiento sexual de los adolescentes (sexo, nivel socio-económico, grupo étnico, estructura familiar, entre otros), mientras otros han evaluado factores psicológicos e individuales, de los cuales se sabe poco (6,7), cómo es la autoestima.

Los objetivos de este trabajo fueron determinar la prevalencia de la AS, conocer la edad en la cual se inicia la AS e identificar los factores asociados al debut sexual en adolescentes escolares de colegios públicos del Municipio de Tuluá, Colombia, para el año 2012.

PACIENTES Y MÉTODOS

La información para esta investigación fue recolectada como parte de un estudio observacional y de corte transversal, de los factores asociados al inicio de la AS en adolescentes escolarizados de noveno, décimo y undécimo grados, con edades entre 14 y 19 años de los colegios públicos de la ciudad Tuluá, Colombia, para el año 2012.

En el estudio se incluyeron adolescentes con edades entre 14 y 19 años, que se encontraran matriculados y cursando sus estudios, de ambos sexos, de cualquier estrato socioeconómico, cuyos rectores o directores hayan aprobado la realización de las encuestas, aceptado la participación de sus estudiantes en la investigación y que hubiesen firmado

consentimiento informado para ser incluidos en el trabajo. Se excluyeron adolescentes escolarizados que no fueran de la ciudad de Tuluá y que padecieran alguna discapacidad.

La población de adolescentes escolares participantes fue de 6614. El tamaño de la muestra se obtuvo mediante el programa estadístico Epidat 3.1. Para hallar la prevalencia, si estimamos que el 50% de los adolescentes ha iniciado la actividad sexual, con un nivel de confianza de 95%, efecto de diseño de 1% y error absoluto de 3%, el tamaño de la muestra sería de 919 personas. Si asumimos que el 50% de los estudiantes de 9°, 10° y 11° grado ya había iniciado la actividad sexual, para determinar una asociación estadística entre factor de riesgo y AS, con un OR de 1,4 y un IC95%, con un poder estadístico de 80%, se necesitarían 940 estudiantes. Dado que los colegios se encuentran distribuidos por toda el área urbana de la ciudad y tienen diferentes cantidades de estudiantes, se escogieron 8 de los 18 colegios con mayor volumen de estudiantes (colegios con 450 y 900 estudiantes entre los grados 9°, 10° y 11°) y que fueran representativos de todas las comunas y barrios de la ciudad. La cantidad de estudiantes de cada colegio se realizó mediante un muestreo aleatorio estratificado por afijación proporcional, y para la selección de los participantes de cada salón de 9°, 10° y 11° de cada colegio se empleó un muestreo aleatorio sistemático.

La variable de resultado para esta investigación fue la actividad sexual en los adolescentes (definido como coito con penetración vaginal o anal). Para cada adolescente se estudiaron variables demográficas como edad, sexo, estrato socioeconómico, grado escolar, persona con quien vive, participación dentro de la familia (hijo único o con hermanos, lugar ocupado entre los hermanos, mayor, medio o menor), nivel de escolaridad de la madre y el padre, convivencia con los padres, tipo de relación con padres y hermanos (buena o mala), consumo de alcohol, tabaco o droga psicoactiva, primera relación sexual bajo efectos de alcohol u otra droga psicoactiva, número de parejas sexuales en el último año, anticoncepción, tipo de métodos anticonceptivos, uso de condón, edad de la menarca, edad de la primera relación sexual, número de embarazos y número de hijos. Los datos fueron obtenidos mediante una encuesta estructurada auto-administrada y respondida por cada adolescente de

manera individual bajo la supervisión y asesoría de dos de los investigadores. Esta encuesta cumplió con los requisitos de confiabilidad, validez y objetividad y fue aplicada en una prueba piloto a un grupo de estudiantes adolescentes de otro colegio diferente donde se realizó el trabajo.

Para evitar sesgos de información, a los estudiantes, docentes y rector de cada institución educativa se explicó los alcances y objetivos de la investigación, sus procedimientos y los resultados que se esperaban. Igualmente, se les indicó los beneficios que traerá para ellos, las familias y la comunidad. A su vez, se les aseguro preservar la identidad y reserva de toda la información suministrada por ellos. Las encuestas no llevaban el nombre del encuestado y se manejaron códigos que sólo el estudiante conocía y se encontraban registrados en una lista bajo custodia. Por otro lado, los investigadores desconocían al momento de la encuesta entre los adolescentes, quienes habían iniciado la actividad sexual y cuáles eran sus características.

Para evitar sesgos de selección, la cantidad de estudiantes de cada colegio a participar en la investigación se realizó mediante un muestreo aleatorio estratificado por afijación proporcional de los 8 colegios incluidos en el estudio y para la selección de los participantes de cada salón de 9º, 10º y 11º de cada colegio se empleó un muestreo aleatorio sistemático.

Análisis estadístico: Los datos fueron importados desde Microsoft Office Excel 2007 al paquete estadístico STATA® 11.0 donde fueron procesados. Las variables cuantitativas se describieron de acuerdo con su distribución con promedios y desviación estándar o medianas y rangos intercuartiles. Para comparar diferencias se empleó la prueba t-test no pareado o Prueba de Mann-Whitney según correspondiera. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y proporciones y fueron comparadas usando la prueba de Chi² de Pearson o prueba Exacta de Fisher. Algunas variables se agruparon para su análisis. Para determinar la asociación entre cada variable independiente y la variable resultado, se calculó el Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%). En el análisis de las variables y la determinación de las asociaciones, las variables se dividieron en tres niveles: nivel individual, nivel familiar y nivel sociocultural de los adolescentes y sus padres. El análisis multivariado mediante regresión logística fue realizado para cada uno de los tres niveles. Se considero un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Unidad Central del Valle y el Secretario de Educación y los Rectores de los colegios dieron su consentimiento para la realización de esta investigación.

RESULTADOS

Un total de 947 estudiantes fueron incluidos en el estudio, 330 (34,8%) del grado 9º, 315 (33,3%) del grado 10º y 302 (31,9%) del grado 11º (Tabla I). El promedio de edad de los encuestados fue $16,2 \pm 1,2$ años, con 389 (41,1%) varones y 558 (58,9%) mujeres.

Al momento del estudio, 500 (52,8%) adolescentes ya había iniciado la actividad sexual, entre los cuales 139 (42,1%) pertenecían al grado 9º, 171 (54,3%) al grado 10º y 190 (62,9%) al grado 11º (Tabla I). La mediana de la edad de inicio de la AS fue 15 años (RI: 14-16 años). Los varones (n: 263; 67,6%) iniciaron su actividad sexual a una mediana de edad de 14 años (RI: 13-15 años) y las mujeres (n: 237; 42,5%) 15 años (RI: 14-16 años) ($p < 0,001$). Hallamos que entre todos los adolescentes, 180 (19%) habían iniciado la AS antes de los 15 años, 119 (30,6%) entre los varones y 61 (10,9%) entre las mujeres.

El 45,8% (n: 229) de los adolescentes que había iniciado la actividad sexual reportaron tener compañera o compañero sexual en la actualidad, 194 (84,7%) novio/a, 11 (4,8%) esposo/a, 18 (7,9%) familiar y 6 (2,6%) otro. Entre los adolescentes con actividad sexual, 119 (23,8%) reportaron tener más de una pareja sexual al año, 89 de 263 varones (34%) y 30 de 237 mujeres (12,7%). Los hombres tienen una mediana de 3 (RI: 2-3; mínimo 0 y máximo 10) parejas sexuales al año y las mujeres una mediana de 2 (RI: 0-2; mínimo 0 y máximo 5) parejas al año. La mediana de la edad de la primera pareja sexual entre los varones fue 15 años (RI: 14-16 años; mínimo 10 y máximo 28 años) y para las mujeres 18 años (RI: 16-20 años; mínimo 12 y máximo 32 años). El 27,4% (n: 65) de las mujeres tuvieron su primera relación con una persona de 20 a 32 años, mientras el 3,4% (n: 9) de los varones tuvieron su primera relación con personas de 20 a 28 años. Para los varones su primera pareja sexual fue amiga 111 (42,2%), novia 122 (46,4%), familiar 16 (6,1%) y otro 14 (5,3%). Para las mujeres su primera pareja sexual fue novio 199 (84%), amigo 35 (14,8%) y otro 3 (1,2%).

En cuanto a anticoncepción, 443 (88,6%) de los adolescentes con actividad sexual usan regular o irregularmente algún métodos (condón 84,8%, anticonceptivos inyectables 14,5%, anticonceptivos orales 4,6%, anticonceptivos de implante 4,1 y otros 0,3%). Las mujeres comenzaron a usar métodos anticonceptivos a una mediana de edad de 16 años (RI: 15-16 años). En cuanto al uso de algún método anticonceptivo en todas las relaciones sexuales, 292 (58,4%) respondieron afirmativamente, 141 (53,5%) varones y 151 (63,8%) mujeres. El condón masculino fue usado siempre en

Tabla I
CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES DE LOS ADOLESCENTES

Características individuales	Medida	Sin AS (n: 447)	Con AS (n: 500)	p
Edad (años)	Mediana (RI)	16 (15-16)	17 (16-17)	<0,001
Sexo masculino	n (%)	127 (28,4%)	263 (52,6%)	<0,001
Escolaridad				
9° grado	n (%)	191 (42,7%)	139 (27,8%)	<0,001
10° grado	n (%)	144 (32,2%)	171 (34,2%)	
11° grado	n (%)	112 (25,1%)	190 (38%)	
Edad de menarca (años)	Promedio (DE)	12,2 (±1,2)	12,2 (±1,4)	0,098
Consumo de licor	n (%)	265/385 (68,8%)	407/454 (89,7%)	<0,001
Consumo de tabaco	n (%)	32/388 (8,3%)	150/452 (33,2%)	<0,001
Consumo de drogas	n (%)	10 /383 (2,6%)	86/452 (19%)	<0,001
Primera relación sexual bajo efecto de droga o alcohol	n (%)	NA	19/458 (4,1%)	NA

RI: Rango intercuartil. DE: Desviación estándar. AS: Actividad sexual.

todas las relaciones sexuales en el 51,1% por varones y 50,5% de las parejas masculinas en el caso de las mujeres adolescentes, a veces en 44,9% por varones y 38,3% por mujeres y nunca en 4% por varones y 11,2% por mujeres. En el 67,5% (n: 639) de los adolescentes, la madre habló con ellos de temas relacionados con anticoncepción, mientras el padre lo hizo en 27,2% (n: 258), sin diferencia entre los que habían y no habían iniciado la actividad sexual. En el 29,8% (n: 132) de los adolescentes con actividad sexual, el método anticonceptivo era suministrado por la madre y en el 14,6% (n: 65) por los padres.

El 7,2% (n: 17) de las mujeres con actividad sexual ha estado alguna vez embarazada, mientras 0,8% (n: 2) varones y 4,2% (n: 10) mujeres tienen un hijo actualmente. El 86% (n: 814) de los adolescentes reconoce que el embarazo en la adolescencia puede traer problemas tanto para la madre como para el hijo, 81,9% (n: 366) de los que no había iniciado la actividad sexual y 90% (n: 450) de los que la habían iniciado, diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$). Entre esos problemas reconocidos por los adolescentes están los económicos (n: 154; 18,9%), emocionales (n: 75; 9,2%), de salud (n: 59; 7,2%), escolares (n: 26; 3,2%), laborales (n: 13; 1,6%), combinación de varios tipos de problemas (n: 487; 59,8%).

Al comparar adolescentes con y sin actividad sexual, además de hallar que los adolescentes con AS eran un año mayores (con AS, 17 años; RI: 16-17 años; sin AS, 16 años; RI: 15-16 años) y en su mayoría de sexo masculino (hombres, 52,4%; mujeres, 28%), encontramos que los adolescentes con

AS tuvieron una mayor proporción de consumo de licor (consumo de licor, 89,7%; no consumían licor, 68,8%), de tabaco (fumadores, 33,3%; no fumadores, 8,3%) y drogas psicoactivas (consumidores, 19%; no consumidores, 2,6%), diferencias estadísticamente significativas (Tabla I). En el 4,1% de los adolescentes la actividad sexual fue iniciada bajo efectos de alcohol o drogas psicoactivas (Tabla I). Los adolescentes con AS tuvieron un hermano/a que había sido padre o madre antes de los 20 años de edad y pertenecían en su mayoría a estratos socioeconómicos 1 y 2 (estratos 1 y 2, 72,8%; estratos mayores que 2, 63,3%), diferencias estadísticamente significativas cuando se compara con aquellos sin actividad sexual ($p<0,001$) (Tabla II y III). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre adolescentes con y sin actividad sexual, para edad de la menarca, edad, educación y ocupación de los padres, número de personas que habitaban en la casa del adolescente, ni en el aspecto de quien dependen económicamente (Tablas I, II y III).

El tiempo libre de los estudiantes adolescentes es empleado en actividades como deporte (n: 195; 20,6%), internet (n: 94; 9,9%), televisión (n: 65; 6,9%), dormir (n: 46; 4,9%), lectura (n: 20; 2,1%), salir a bailar (n: 13; 1,4%), otras actividades (n: 111; 11,7%), combinación de varias actividades (n: 403; 42,6%), sin hallar diferencias estadísticamente significativa entre los adolescentes sin y con AS ($p>0,05$). Cuando evaluamos el uso de tiempo libre en televisión y el internet en adolescentes sin AS y con AS, encontramos que no hubo diferencia estadísticamente significativa (sin AS n: 182; 40,7%; con actividad sexual n: 205; 41%; $p=0,524$).

Tabla II
CARACTERÍSTICAS DE LAS FAMILIAS DE LOS ADOLESCENTES

Características familiares	Medida	Sin AS (n: 447)	Con AS (n: 500)	p
Edad de la madre	Promedio (DE)	42,1 (±6,9)	41,5 (±6,4)	0,067
Edad de padre	Promedio (DE)	46,4 (±8)	46 (±8,4)	0,663
Número de hermanos	Mediana (RI)	2 (1-3)	2 (2-3)	0,006
Años de vida de hermano mayor	Promedio (DE)	22,7 (±5,2)	23,5 (±5,4)	0,032
Hermano (a) que en la adolescencia haya sido padre o madre	n (%)	60 (13,4%)	116 (23,2%)	<0,001
Número de personas con las que habita	Promedio (DE)	4,3 (±2,3)	4,4 (±2,3)	0,523

RI: Rango intercuartil. DE: Desviación estándar. AS: Actividad sexual.

Tabla III
CARACTERÍSTICAS SOCIOCULTURALES DE LAS FAMILIAS Y LOS ADOLESCENTES

Características socioculturales	Medida	Sin AS (n: 447)	Con AS (n: 500)	p
Estrato socioeconómico				0,002
1 y 2	n (%)	283 (63,3%)	364 (72,8%)	
3 y más	n (%)	164 (36,7%)	136 (27,2%)	
Educación de la madre				0,317
Primaria	n (%)	136 (35,4%)	146 (36%)	
Secundaria	n (%)	218 (56,8%)	239 (58,9%)	
Técnica o universitaria	n (%)	30 (7,8%)	21 (5,1%)	
Educación del padre				0,413
Primaria	n (%)	114 (34,4%)	110 (33,3%)	
Secundaria	n (%)	190 (57,4%)	201 (60,9%)	
Técnica o universitaria	n (%)	27 (8,2%)	19 (5,8%)	
Ocupación de la madre				0,352
Empleada	n (%)	108 (24,2%)	142 (28,4%)	
Trabajadora independiente	n (%)	95 (21,3%)	97 (19,4%)	
Ama de casa	n (%)	236 (52,7%)	249 (49,8%)	
Desempleada	n (%)	8 (1,8%)	12 (2,4%)	
Ocupación del padre				0,346
Empleado	n (%)	215 (48,1%)	255 (51%)	
Trabajador independiente	n (%)	208 (46,5%)	224 (44,8%)	
Pensionado	n (%)	24 (5,4%)	18 (3,6%)	
Desempleado	n (%)	0	3 (0,6%)	
Dependencia económica				0,234
Padres	n (%)	427 (95,5%)	462 (92,4%)	
Abuelos	n (%)	6 (1,3%)	9 (1,8%)	
Hermanos	n (%)	4 (0,9%)	5 (1%)	
Tíos	n (%)	2 (0,45%)	10 (2%)	
Otros	n (%)	8 (1,8%)	14 (2,8%)	

AS: Actividad sexual.

Para las variables del nivel individual, encontramos asociación estadísticamente significativa entre actividad sexual en la adolescencia y sexo masculino (OR: 2,8; IC 95% 2,1-3,8), aprobación y actitudes permisivas por parte del adolescente de relaciones sexuales antes de los 20 años de edad (OR: 4,1; IC 95% 3-5,8), consumo por el adolescente de licor (OR: 3,9; IC 95% 2,7-5,8), tabaco (OR: 5,5; IC 95% 3,6-8,6) y drogas psicoactivas (marihuana, cocaína, popper, bazuco, éxtasis u otra) (OR: 8,8; IC 95% 4,4-19,2) (Tabla IV).

Con las variables del nivel familiar, encontramos asociación estadísticamente significativa entre AS iniciada en la adolescencia y no vivir con los padres (OR: 2; IC 95% 1,2-3,4), percepción del adolescentes de no compartir o compartir poco tiempo con la madre (OR: 2; IC 95% 1,5-2,7), no recibir educación sexual por la madre (OR: 1,5; IC 95% 1,1-2,1), percepción del adolescentes de no compartir o compartir poco tiempo con el padre (OR: 1,5; IC 95% 1,2-2), tener más de dos hermanos (OR: 1,7; IC 95% 1,2-2,2), hermano/a que en la adolescencia fue padre o madre (OR: 1,9; IC 95% 1,4-2,8) y padres con aprobación y actitudes permisivas hacia el sexo en la adolescencia (OR: 3,5; IC 95% 2,6-4,7). No se halló asociación entre AS y la educación sexual por el padre ($p > 0,05$) (Tabla V).

En cuanto a las variables del nivel socio-cultural encontramos que las variables que se hallaron asociadas con AS en la adolescencia fueron, pertenecer a los estratos 1 y 2 (OR: 1,6; IC 95% 1,2-2,1) y pares o grupo de amigos del adolescente con aprobación y actitudes permisivas hacia el sexo en la adolescencia (OR: 6,6; IC 95% 3,4-14,2) como factores de riesgo. Se halló que haber recibido información de anticoncepción por personas diferentes a los padres, como equipos de educación en colegios o personal de salud, fue factor protector (OR: 0,7; IC 95% 0,4-1). No se halló asociación entre educación sexual por personas diferentes a los padres (equipos de educación en colegios o personal de salud, otros) y actividad sexual en la adolescencia (Tabla VI).

Después del análisis multivariado encontramos que, para el nivel individual las variables que se mantuvieron en el modelo fueron sexo masculino (OR: 2,4; IC 95% 1,7-3,3), aprobación y actitudes permisivas por parte del adolescente hacia la actividad sexual antes de los 20 años de edad (OR: 3,1; IC95% 2,1-4,5), consumo por el adolescente de licor (OR: 2,4; IC95% 1,6-3,6), tabaco (OR: 2,6; IC95% 1,5-4,3) y drogas psicoactivas (marihuana, cocaína, popper, bazuco, éxtasis u otra) (OR: 2,6; IC 5%: 1,2-5,8), tabla IV. Para el nivel familiar, las variables que se mantuvieron en el modelo fueron no recibir educación sexual por la madre (OR: 1,6; IC95% 1,1-2,5), hermano/a que en la adolescencia haya sido padre o madre (OR: 2,3; IC95% 1,4-3,9) y padres que aprueban y tengan actitudes permisivas hacia la actividad sexual en la adolescencia (OR: 4,2; IC95% 2,8-6,3) (Tabla V).

En el nivel socio-cultural del adolescente y la familia, las variables que se mantuvieron en el modelo fueron, pertenecer a los estratos socioeconómicos 1 y 2 (OR: 1,5; IC95% 1,1-2), pares o grupo de amigos del adolescente que aprueban y tienen actitudes permisivas hacia las relaciones sexuales en la adolescencia (OR: 5,9; IC95% 2,9-11,8) como factores de riesgo y haber recibido información planificación familiar por personas diferentes a los padres como equipos de educación en colegios o personal de salud (OR: 0,6; IC95% 0,4-0,9) como factor protector (Tabla VI).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que 52,8% de los adolescentes escolarizados entre los 14 y 19 años ya han iniciado su actividad sexual, siendo los varones los que inician a más temprana edad (una año antes que las mujeres) y con más frecuencia (67,6% vs 42,5%). Profamilia, Colombia, para el año 2005, estimó que aproximadamente el 21% de los adolescentes entre 15 y 19 años ya han iniciado su vida sexual, cifra mucho menor a la encontrada en nuestro trabajo (8), mientras en la Encuesta Nacional de Demografía y Salud, Colombia 2010, informó que entre las jóvenes que actualmente tienen entre 20 y 24 años, el 14% tuvo su primera relación antes de cumplir 15 años, 60% antes de cumplir 18 años y el 82% antes de cumplir 20 años (9). Otros trabajos informan prevalencias de actividad sexual en la adolescencia entre 19,3% y 38,2%, que también son inferiores a la nuestra (10,11).

El 88,6% de adolescentes de nuestro trabajo usaba algún método de anticoncepción, sin embargo, sólo el 58,4% lo usaba en todas las relaciones sexuales. Un hecho realmente preocupante es que el 84,8% habían usado condón en sus relaciones sexuales, sin embargo, el 51,1% de los varones y 50,5% de las mujeres lo usaban siempre. Otros autores describen que sólo 81% ha usado un método anticonceptivo alguna vez en su vida y 10% los usa en su primera relación sexual (8).

El 86% de los adolescentes encuestados reconoce que el embarazo en la adolescencia puede traer problemas de tipo emocional, para la salud, económicos, escolares y de trabajo para la adolescente y para su hijo. Esto ha sido descrito por otros autores, para quienes las consecuencias de una sexualidad precoz y una maternidad en la adolescencia, trae problemas para el desarrollo educativo y personal, riesgos para la salud, riesgo de muerte y abandono de los hijos, así como la pérdida de población con potencial de instrucción y productividad para la sociedad (12,13). Entre los problemas de salud para la madre adolescente y su hijo se describen, mayor incidencia de preeclampsia, trabajo de parto prematuro, prematuridad, infecciones bacterianas, sífilis y mayor mortalidad neonatal (13).

Tabla IV
ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO, NIVEL INDIVIDUAL

Nivel Individual	Sin AS (n: 447)	Con AS (n: 500)	ORc (IC 95%)	p	ORa (IC 95%)	p
Hombre	125 (28%)	262 (52,4%)	2,8 (2,1-3,8)	<0,001	2,4 (1,7-3,3)	<0,001
Adolescente que aprueba y tiene actitudes permisivas hacia la AS en la adolescencia	273 (61,1%)	433 (86,6%)	4,1 (3-5,8)	<0,001	3,1 (2,1-4,5)	<0,001
Consumo de licor	265/385 (68,8%)	407/454 (89,7%)	3,9 (2,7-5,8)	<0,001	2,4 (1,6-3,6)	<0,001
Consumo de tabaco	32/386 (8,3%)	150/454 (33%)	5,5 (3,6-8,6)	<0,001	2,6 (1,5-4,3)	<0,001
Consumo de drogas	10/383 (2,6%)	86/452 (19%)	8,8 (4,4-19,2)	<0,001	2,6 (1,2-5,8)	0,017

AS: Actividad sexual. ORc: Odds ratio crudo. ORa: Odds ratio ajustado.

Tabla V
ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO, NIVEL FAMILIAR

Nivel Familiar	Sin AS (n: 447)	Con AS (n: 500)	ORc (IC 95%)	p	ORa (IC 95%)	p
No vivir con los padres	27 (6%)	57 (11,4%)	2 (1,2-3,4)	0,004	1,4 (0,3-5,6)	0,646
Percepción del adolescentes de no compartir o compartir poco tiempo con la madre	96 (21,5%)	178 (35,6%)	2 (1,5-2,7)	<0,001	1 (0,3-3,7)	0,974
Madre no da educación sexual a su hijo	100 (22,4%)	153 (30,6%)	1,5 (1,1-2,1)	0,004	1,6 (1,1-2,5)	0,028
Percepción del adolescentes de no compartir o compartir poco tiempo con el padre	147 (32,9%)	215 (43%)	1,5 (1,2-2)	0,001	1,4 (0,7-2,6)	0,346
Padre no da educación sexual a su hijo	143 (32%)	165 (33%)	1 (0,8-1,4)	0,741	-	-
Tener más de 2 hermanos	134 (30%)	207 (41,4%)	1,7 (1,2-2,2)	<0,001	1,7 (0,9-3,1)	0,082
Hermano (a) que en la adolescencia haya sido padre o madre	60 (13,4%)	116 (23,2%)	1,9 (1,4-2,8)	<0,001	2,3 (1,4-3,9)	0,001
Padres que aprueban y tienen actitudes permisivas hacia la AS en la adolescencia	99 (22,1%)	250 (50%)	3,5 (2,6-4,7)	<0,001	4,2 (2,8-6,3)	<0,001

AS: Actividad sexual. ORc: Odds ratio crudo. ORa: Odds ratio ajustado.

Tabla VI
ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO, NIVEL SOCIOCULTURAL

Nivel sociocultural	Sin AS (n: 447)	Con AS (n: 500)	ORc (IC 95%)	p	ORa (IC 95%)	p
Estrato socioeconómico 1 y 2 vs 3 y más	283 (63,3%)	364 (72,8%)	1,6 (1,2-2,1)	0,002	1,5 (1,1-2)	0,012
Educación sexual por personas diferentes a padres (educadores y personal de salud)	426 (95,3%)	470 (94%)	0,8 (0,4-1,4)	0,376	–	–
Haber recibido educa- ción en planificación familiar por personas diferentes a padres (educadores y personal de salud)	403 (90,1%)	429 (85,8%)	0,7 (0,4-1)	0,004	0,6 (0,4-0,9)	0,028
Pares o amigos que aprueban y tienen actitu- des permisivas hacia la AS en la adolescencia	389 (87%)	489 (97,8%)	6,6 (3,4-14,2)	<0,001	5,9 (2,9-11,8)	<0,001

AS: Actividad sexual. ORc: Odds ratio crudo. ORa: Odds ratio ajustado.

Son muchos los factores que se han asociado con el inicio de la actividad sexual temprana y embarazo en adolescentes. Las familias de un solo padre, bajo nivel educativo y de bajos ingresos, pobre supervisión de los padres y mensajes ambiguos de los adultos frente a la actividad sexual de los hijos, se han relacionado con una sexualidad precoz y una mayor frecuencia de embarazos. Paralelamente, la pobreza, el bajo nivel educativo y la baja cobertura de servicios de salud, fueron identificados como los principales factores de riesgo para practicar un aborto inducido en Colombia (14).

Aunque para nosotros la televisión y el internet no fueron factores de riesgo para el inicio de la AS temprana, se conoce de la influencia negativa que pueden tener estos por la cantidad de contenido sexual que tienen los programas a horas familiares, además de la publicidad, la música y material en internet y televisión con información sexual explícita. Y al respecto lo más grave es que la "supervisión de los padres" se ha perdido, ya que estos permanecen largas jornadas fuera de su casa. Como alternativa, los padres pueden ser capaces de reducir los efectos del contenido sexual al ver la televisión con sus hijos y discutir sus propias creencias sobre el sexo (15,16).

En el análisis de este trabajo los factores que pudieran ser riesgo o protección para el inicio de

la actividad sexual en la adolescencia se dividieron en tres niveles: el nivel individual, el nivel familiar y el nivel socio-cultural de las familias y los adolescentes.

En nuestro trabajo demostramos una asociación entre inicio de la AS y sexo masculino. Se han encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo. El sexo masculino ha sido descrito como el más vulnerable para el inicio más temprano de la AS. En diferentes estudios, se encontró que las mujeres se perciben significativamente más seguras que los hombres de su habilidad para abstenerse de tener relaciones sexuales en situaciones en las que podrían sentirse inclinadas a hacerlo (6,17).

Igualmente, encontramos que la aprobación por parte del adolescente de relaciones sexuales antes de los 20 años de edad se asoció significativamente con AS en la adolescencia. La aprobación de las relaciones sexuales por parte de los adolescentes se ve influenciada por su ambiente y contexto social. Hay trabajos que informan que el inicio de la actividad sexual está determinado por un número reducido de factores que involucran la influencia del contexto social y la percepción que tienen los adolescentes de la presión existente por parte de sus padres y de sus amigos para tener o no relaciones sexuales a su edad. Es importante señalar que la actitud personal y las variables de la norma social

percibida se asocian positiva y significativamente entre sí (11).

En el presente estudio, encontramos un alto consumo de licor por parte de los adolescentes (80,1% de todos los adolescentes; 68,8% en los que no han iniciado la AS y 89,7% en los que ya han iniciado la AS), cifra mucho más elevada que la informada por Grunbaum y cols (18), para quienes esta fue de 50%. En Colombia el consumo de alcohol y sustancias psicoactivas ha aumentado, siendo las de mayor prevalencia el alcohol (74,8%), tabaco (37,7%), marihuana (8,9%), cocaína (4,5%) y éxtasis (2,2%), cifras muy similares a las halladas en nuestros adolescentes (14). Además de la alta prevalencia de consumo de licor, el consumo de alcohol, tabaco y drogas psicoactivas mostraron una fuerte asociación con el inicio de la actividad sexual. Como es reconocido, el consumo de alcohol está relacionado a conductas de alto riesgo (19). Un adolescente que consume bebidas alcohólicas tiene mayor riesgo de iniciar su actividad sexual, que otra que no está expuesta a este hábito. Esta fuerte asociación ha sido informada en estudios previos (19-27) y la explicación más aceptada establece que además de ser un factor de riesgo asociado, es un factor causal (20). La Encuesta Nacional de Demografía y Salud ENDS 2010, informa que el 3% de las jóvenes de 15 a 24 años de edad tuvo AS en el último año bajo efectos de alcohol y el 5% lo hizo en estado de embriaguez con una pareja que también lo estaba (9).

En el nivel familiar, se encontró que el no vivir con los padres, el compartir poco o ningún tiempo con la madre o el padre, el no recibir educación sexual por parte de la madre, el tener en casa más de dos hermanos, el que alguno de sus hermanos haya sido madre o padre en su adolescencia y el que sus padres aprueben y tengan actitudes permisivas hacia el sexo en la adolescencia, se hallaron asociados a inicio temprano de la AS. Sin embargo, después del análisis multivariado, sólo las variables, la madre no da educación sexual a su hijo, hermano/a que en la adolescencia haya sido madre o padre y el que sus padres aprueben y tengan actitudes permisivas hacia el sexo en la adolescencia, mantuvieron su asociación significativa con AS.

Respecto a los factores familiares, hay trabajos que señalan que los adolescentes que viven con los padres biológicos, tienen menor probabilidad de iniciar la AS de manera temprana, cuando se compara con aquellos que viven con un solo padre o con familias reconstituidas (28-30). El control y supervisión de los padres es un aspecto del ambiente familiar que se relaciona con la sexualidad de los adolescentes. Los hijos de padres que ejercen mayor control y supervisión, estableciendo límites y reglas a cerca de las actividades de noviazgo, presentan mayor probabilidad para retardar el inicio de la AS (31). Sin embargo, otros autores

señalan que las conductas disciplinarias extremistas (déficit o exceso de normas) incrementan la probabilidad de inicio de AS entre adolescentes (32,33). Caffery (32), halló que, una relación nula o pobre entre el adolescente y sus padres, el primero puede presentar conductas de riesgo como sexo sin protección y se involucra en conductas sexuales como respuesta a su exceso de control y excesivo monitoreo por parte de sus padres. Por otro lado, en cuanto a la comunicación sobre temas de sexualidad, se reporta que cuando los padres discuten abiertamente con sus hijos, retrasan el inicio de la AS y cuando estos la inician, utilizan en mayor y mejor proporción métodos anticonceptivos (34,35). Para nuestros adolescentes la madre tuvo mayor influencia en el retraso del inicio de la AS en adolescentes que el padre. Otros trabajos, han encontrado que los varones que mantienen una buena comunicación con su madre sobre temas de sexualidad, tienen una actividad sexual tardía. Sin embargo, la comunicación con el padre, por el contrario estuvo asociada a una AS más precoz, pero las mujeres que tenían una comunicación en estos temas con su padre, tienen una menor actividad sexual (10). En nuestro trabajo la escolaridad y ocupación de los padres no se halló asociado al inicio temprano de la AS, sin embargo, Andrade y cols (10), encontraron que la mayor escolaridad de los padres (bachillerato, carrera técnica o profesional) y el hecho de que el padre o la madre trabajen, son factores de riesgo para el inicio temprano de la AS.

En cuanto al nivel socio-cultural, los estratos socioeconómicos más deprimidos (estratos 1 y 2), fueron los que tuvieron mayor asociación con AS temprana en adolescentes. De igual manera, cuando los pares y amigos están de acuerdo con la AS en la adolescencia, esto influencia de manera positiva el inicio temprano de las relaciones sexuales entre los adolescentes. La información sobre planificación familiar impartida en colegios y por personal de salud u otros diferentes a los padres, tuvo una influencia protectora en el inicio de la actividad sexual. El nivel socio-económico tiene una asociación univariada fuerte con la iniciación temprana de la AS (37,38). La mayoría de los estudios multivariados longitudinales coinciden en resaltar que el estado socioeconómico tiene muy poco efecto independiente sobre el momento del inicio de la AS (38). Estos resultados son alentadores, ya que sugieren que las intervenciones sobre las influencias del inicio de la AS temprana son eficaces. El comportamiento de los compañeros, pares o amigos, puede tener un efecto fuerte en la decisión de un adolescente en torno al inicio de la AS, donde la presión social puede tener un impacto más activo. La presión ejercida por compañeros (del mismo sexo o del sexo opuesto) puede resultar en un riesgo elevado de aparición de la AS temprana (39). No obstante, el apoyo mutuo para no tener

sexo, es un factor protector para el inicio temprano de la AS (40). Brendgen y cols (41), hallaron que el rechazo de los pares se asocia indirectamente con un riesgo más elevado de AS temprana por su vinculación con la baja autoestima, pero sólo para las niñas. Mientras tanto, el abuso verbal por los profesores durante la infancia se asoció directamente con un mayor riesgo de tener relaciones sexuales tempranas.

Para entender la sexualidad del adolescente, podríamos verlo desde el concepto de interacción de Imogen King (42), mirando al adolescente como una persona social, con enorme capacidad de percibir y de tomar sus propias decisiones. A su edad el concepto de auto-cuidado aún se encuentra en construcción, sin embargo, este es participe en la toma de decisiones que afectan su vida y su salud. Los adolescentes tienen tres necesidades de salud fundamentales en los temas de la sexualidad, información útil y oportuna, cuidados para prevenir enfermedades y ayuda cuando las demandas de auto-cuidado no son satisfechas.

En el presente trabajo hemos evaluado los factores que se asocian con la AS del adolescente como un sistema abierto, compuesto por tres niveles: El individual, el familiar y el sociocultural. En el nivel individual, evaluamos al adolescente como una unidad total, como un yo individual. En este nivel encontramos que, los varones tienen una AS más temprana y prevalente que las mujeres, que el concepto propio a cerca de la sexualidad juega un papel en la toma de decisiones y que el consumo de alcohol, tabaco y sustancias psicoactivas precipitan el inicio de la AS. En este nivel, se ven comprometidos la autoimagen y el efecto de las influencias de amigos y del medio social. A nivel familiar se deja al descubierto las relaciones al interior de cada hogar, entre hijos, padres y hermanos, donde la madre juega un papel importante frente a la sexualidad del adolescente. El nivel socio-cultural es el que proporciona las estructuras para la interacción social, donde se definen las reglas de comportamiento, los modos de acción, las actitudes, valores y costumbres que se transmiten culturalmente a través de sistemas sociales tales como la familia o la escuela. En este nivel encontramos que los adolescentes de las clases menos favorecidas y la influencia de pares o grupo de amigos del adolescente, juegan un papel determinante del inicio de la AS en la adolescencia.

Las limitaciones del estudio fue que no incluimos a colegios privados de la ciudad, donde quizás otros factores pudieran jugar un papel importante, como es el familiar y social, ya que ellos están quizás pertenezcan a familias con mejores recursos económicos y mayor estrato socio-cultural. Esto puede afectar en cierta forma la validez externa de este trabajo a esa población.

CONCLUSIÓN

Factores individuales como sexo masculino, propia toma de decisiones, papel que desempeña la madre en la educación sexual de sus hijos y la influencia de pares o amigos en la toma de decisiones, se asociaron con el inicio temprano de la AS entre adolescentes.

REFERENCIAS

1. Trave T, Maya M, Vilaplana E. Repercusión neonatal del embarazo en adolescentes *An Esp Pediatr* 1989;3L(4):368-71.
2. Marchetti R, Rodríguez G, Rodríguez A. Los adolescentes y el SIDA: La importancia de la educación para la prevención. *SIDA-FTS/1996;2(2):61-9.*
3. Mendoza LA, Arias M, Pedroza M, Micolta P, Ramírez A, Cáceres Ch, López D, Núñez A, Acuña M. Actividad sexual en adolescencia temprana: problema de salud pública en una ciudad colombiana. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77(4):271-9.
4. Cutié JR, Laffita A, Toledo M. Primera relación sexual en adolescentes cubanos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(2):83-6.
5. Gillmore MR, Archibald ME, Morrison DM, Wilsdon A, Wells EA, Hoppe M, *et al.* Teen Sexual Behavior: Applicability of the Theory of Reasoned Action. *J Marriage Family* 2002;64(4):885-98.
6. Carvajal SC, Parcel GS, Banspach SW, Basen-Engquist K, Coyle KK, Kirby D, *et al.* Psychosocial predictors of delay of first sexual intercourse by adolescents. *Health Psychology* 1999;18:443-52.
7. Pedersen W, Samuelsen SO, Wichstrøm L. Intercourse debut age: Poor resources, problem behavior or romantic appeal? *J Sex Res* 2003;40(4):333-45.
8. Profamilia, Bienestar Familiar, United States Agency for International Development, United Nations Population Fund. Salud sexual y reproductiva en Colombia, Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2005. Bogotá: Profamilia, Bienestar Familiar, United States Agency International Development, United Nations Population Fund; 2005. Disponible en: http://www.profamilia.org.co/encuestas/Profamilia/Profamilia/index.php?option=com_content&view=article&id=62&Itemid=9.
9. Profamilia, Ministerio de la Protección Social República de Colombia, Bienestar Familiar y United States Agency International Development, USAID del Pueblo de los estados Unidos. Conocimientos del VIH y otras ETS, Encuesta Nacional de Demografía y salud ENDS 2010. Informe de prensa, 2010. Disponible en: http://www.profamilia.org.co/encuestas/Profamilia/Profamilia/index.php?option=com_content&view=article&id=62&Itemid=9.
10. Andrade P, Betancourt D, Palacios JR. Factores familiares asociados a la conducta sexual en adolescentes. *Rev Colomb Psicol* 2006;15:91-101.

11. Vargas E, Barrera F. ¿Es la autoestima una variable relevante para los programas de prevención del inicio temprano de la actividad sexual? *Acta Colomb Psicol* 2005;13:133-61.
12. Silber TJ, Giurgiovich A, Munist MM. El embarazo en la adolescencia. En: Organización Panamericana de la Salud. La salud del adolescente y del joven. Washington, D.C.: OPS; 1995; p 252-63.
13. Mendoza LA, Arias MD, Mendoza LI. Hijo de madre adolescente: riesgos, morbilidad y mortalidad neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77(5):375-82.
14. Alba LE. Salud de la adolescencia en Colombia: bases para una medicina de prevención. *Univ Méd Bogotá (Colombia)* 2010;51(1):29-42.
15. Collins RL, Elliott MN, Berry SH, Kanouse DE, Kunkel D, Hunter SB, *et al.* Watching sex on television predicts adolescent initiation of sexual behavior. *Pediatrics* 2004;114(3):e280-e9.
16. Ashby SL, Arcari CM, Edmonson MB. Television viewing and risk of sexual initiation by young adolescents. *Arch Pediatr Adol Med* 2006;160(4):375-80.
17. Rosenthal D, Moore S, Flynn I. Adolescent self-efficacy, self-esteem and sexual risk-taking. *J Community & Applied Social Psychol* 1991;1:77-88.
18. Grunbaum J, Kann L, Kinchen S, Williams B, Ross J, Lowry R, *et al.* Youth risk behavior surveillance United States, 2001. *MMWR* 2002;51(SS-4):1-64.
19. AAP Committee on Substance Abuse. Alcohol use and abuse: a pediatric concern. *Pediatrics* 1995;95:439-42.
20. Kirby D. Emerging answers: Research findings on programs to reduce teen pregnancy. Washington, DC: National Campaign to Prevent Teen Pregnancy; 2001:13-72.
21. Kinsman S, Romer D, Furstenberg F, Schwarz D. Early sexual initiation: the role of peer norms. *Pediatrics* 1998;102:1185-92.
22. Hingson R, Heeren T, Winter M, Wechsler H. Early age of first drunkenness as a factor in college students' unplanned and unprotected sex attributable to drinking. *Pediatrics* 2003;111:34-41.
23. Dunn M, Bartee R, Perko M. Self-reported alcohol use and sexual behaviors of adolescents. *Psychol Rep* 2003;92:339-48.
24. Strasburger V. Alcohol advertising and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:353-76.
25. Strasburger V. Getting teenagers to say no to sex, drugs, and violence in the new millennium. *Med Clin North Am* 2000;84:787-810.
26. Brown R. Risk factors for substance abuse in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:247-55.
27. Ree D, Argys L, Averett S. New evidence on the relationship between substance use and adolescent sexual behavior. *J Health Econ* 2001;20:835-45.
28. Brewster KL, Billy JOG, Grady WR. Social context and adolescent behavior: The impact of community on the transition to sexual activity. *Social Forces* 1993;71:713-40.
29. Capaldi DM, Crosby L, Stoolmiller M. Predicting the timing of first sexual intercourse for at risk adolescent males. *Child Development* 1996;67:344-59.
30. Forste RT, Heaton TB. Initiation of sexual activity among female adolescent. *Youth Soc* 1998;19:250-68.
31. Hovell M, Sipan C, Blumberg E, Atkins C, Hofstetter RC, Kreitner S. Family influences on Latino and Anglo adolescent's sexual behavior. *J Marriage Fam* 1994;53:973-986.
32. Caffery TE. A study on the effects of family functioning on attachment security in college students. *Dissertation Abstracts International: section B: the sciences and engineering*. 2000;60(10-B).
33. Upchurch DM, Aneshensel CS, Sucoff CA, Levy-Storms L. Neighborhood and family contexts of adolescent sexual activity. *J Marriage Fam* 1999;61:920-33.
34. Fisher TD. Parent-child communication about sex and young adolescent's sexual knowledge and attitudes. *Adolescence* 1986;21:517-27.
35. Fox GL, Inazu JK. Patterns and outcomes of mother-daughter communication about sexuality. *J Soc Issues* 1980;36:7-29.
36. Andrade PP, Camacho VM, Díaz-Loving R. Comunicación con los padres y su relación con conducta sexual y percepción de riesgo de contraer SIDA. *La psicología social en México* 1992;4:102-7.
37. Kirby D. Antecedents of adolescent initiation of sex, contraceptive use, and pregnancy. *Am J Health Behavior* 2002;26(6):473-85.
38. Zimmer-Gembeck MJ, Helfand M. Ten years of longitudinal research on U.S. adolescent sexual behavior: developmental correlates of sexual intercourse, and the importance of age, gender and ethnic background. *Developmental Rev* 2008;28(2):153-224.
39. Laffin MT, Wang J, Barry M. A longitudinal study of adolescent transition from virgin to nonvirgin status. *J Adol Health* 2008;42(3):228-36.
40. Robinson G. Families, generations and self: Conflict, loyalty and recognition in an Australian aboriginal society. *Ethos* 1997;25(3):303-32.
41. Brendgen M, Wanner B, Vitaro F. Peer and teacher effects on the early onset of sexual intercourse. *Am J Public Health* 2007;97:2070-5.
42. Williams LA. Imogene King's interacting systems theory: Application in emergency and rural nursing. *J Rural Nursing Health Care* 2001;2(1):25-30.

Casos Clínicos

Adenocarcinoma oncocítico oxifílico de endometrio: reporte de caso

Ernesto García Ayala ¹, Diana Katherine Sandoval Martínez¹, Juan Fernando Calvo Castellanos ^a, Juan David Lara Lozano ^a.

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

^a Alumno, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander.

RESUMEN

El cáncer de endometrio es la patología maligna más frecuente del tracto genital femenino, con una incidencia del 3,2% en Latinoamérica, y que según sus características histológicas permite clasificar las lesiones en tipo I o II. Entre las variantes de esta última se encuentra el adenocarcinoma oxifílico. Se presenta caso de una paciente de 77 años con cuadro de hemorragia uterina anormal y dolor pélvico crónico, que posterior a estudios complementarios es llevada a histerectomía ampliada, en su estudio histopatológico final se encuentra lesión compuesta por células epiteliales con abundante citoplasma intensamente acidofílico con núcleos pleomórficos e hiper cromáticos dispuestos en un patrón arquitectural de predominio sólido, positivo para CK7, CK14 y parcialmente positivo para Bcl2, diagnosticándose adenocarcinoma oxifílico de endometrio. Este caso resulta importante debido al poco número de reportes a nivel mundial y por ser el primero encontrado en Colombia.

PALABRAS CLAVE: **Endometrio, adenocarcinoma, oxifílico, oncocítico**

SUMMARY

Endometrial cancer is the most frequent malignant pathology of the female genital tract, with an incidence of 3.2% in Latin America. Histological characteristics lead to classify this lesions in type I or II where oxyphilic adenocarcinoma is included as a variant of the last group. This is a case report of a 77 years old patient with clinical symptoms of abnormal uterine bleeding and chronic pelvic pain that after complementary studies is carried to extended hysterectomy; further histopathological study showed a lesion formed by epithelial cells with abundant intensely acidophilic cytoplasm with pleomorphic and hyperchromatic nuclei arranged in a predominantly solid architectural pattern, positive for CK14, CK7 and partially positive for Bcl2, diagnosing endometrial oxyphilic adenocarcinoma. This case is remarkable important because of the small number of reports worldwide and being the first found in Colombia.

KEY WORDS: **Endometrium, adenocarcinoma, oxyphilic, oncocyctic**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio representa un 7% de todos los tumores infiltrantes de la mujer. En los países subdesarrollados los factores de riesgo

son infrecuentes y el carcinoma endometrial es de baja prevalencia, pero con mortalidad alta (1-3). Para Latinoamérica, la incidencia es del 3,2% y la mortalidad del 2,3%; en Colombia la incidencia es de 2% y 0,9% de mortalidad. Según el estudio de

Uribe y cols (4), en nuestro medio el 91,1% de las lesiones invasivas del cuerpo uterino corresponden a adenocarcinomas endometriales, siendo el 3,7% de los tumores que afectan a las mujeres y se ubica en octavo lugar de incidencia general. Según sus características histológicas el adenocarcinoma endometrial se clasifica en tipo I y II.

Los adenocarcinomas tipo I se asocian a estimulación estrogénica alta y persistente o a disminución de niveles de progesterona (2,3,5-7). Dentro de los factores de riesgo se encuentran la edad avanzada, la menarquia temprana y la menopausia tardía, los ciclos anovulatorios, la nuliparidad (3,5,6,8,9), y la obesidad que conduce a producción sostenida de estrógenos no balanceada por progesterona, reducción en la síntesis de citoquinas como leptina y adipoleptina (8-10). También se asocian a tumores de ovario productores de estrógenos y síndrome de ovario poliquístico (3,9). Desde el punto de vista genético esta categoría presenta mutación en el oncogén KRAS2 y el gen supresor de tumor PTEN, defectos en los genes de reparación del ADN y un cariotipo diploide (2,3,6,7,8,11,12).

El adenocarcinoma tipo II no se liga a exposición estrogénica y se observa con mayor frecuencia en mujeres afroamericanas, multíparas y edad avanzada (3,5,8,9); los factores genéticos son representados por mutaciones en el gen PTEN y expresión de ERBB-2 (HER-2/neu) con un cariotipo no diploide (2,3,7,8,12).

Estos tumores presentan variantes histológicas de acuerdo a características de las células que los componen, el adenocarcinoma oncocítico, ha sido poco descrito y recibe este nombre por sus células que recuerdan los cambios oncocíticos de las células foliculares tiroideas. El objetivo de este artículo es exponer un caso diagnosticado de este subtipo histológico y hacer una revisión de la literatura, dada la baja frecuencia de su diagnóstico y escasa información al respecto, siendo este el primer caso reportado en Colombia y Latinoamérica.

Caso clínico

Mujer de 77 años con cuadro de hemorragia uterina anormal y dolor pélvico crónico, con ecografía transvaginal que evidencia un endometrio engrosado. Se toma biopsia que reporta adenocarcinoma endometrial y es programada para histerectomía ampliada, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía regional y omentectomía. El análisis macroscópico mostró distorsión arquitectural del útero por lesión tumoral infiltrante difusa que compromete la cavidad endometrial y se extiende en el espesor de la pared miometrial a la cual infiltra (Figura 1). El estudio histopatológico evidencia tumor de origen epitelial constituido predominantemente por elementos celulares grandes, en los cuales destaca abundante citoplasma notable e intensamente acidófilico, con

núcleos de diferente forma y tamaño, pleomórficos e hiper cromáticos (grado nuclear entre II y III), dispuestos en un patrón arquitectural de predominio sólido con tendencia a la formación focal de estructuras glandulares y túbulos con ocasionales papilas periféricas (Figura 2). Se efectúa el diagnóstico de adenocarcinoma oxifílico de endometrio, de patrón macroscópico infiltrante difuso, que mide 6,0 x 4,0 cm en sus dimensiones mayores cruzadas, llega a 2 mm de la serosa uterina de una pared que tiene 4,0 cm de espesor y compromete hasta el istmo uterino sin invasión vascular sanguínea, linfática o de perineuros, la coloración de inmunohistoquímica muestra positividad celular para las citoqueratinas 7 y 14 (CK7 y CK14), con positividad parcial citoplasmática de Bcl2 (Figura 3), a su vez las células tumorales fueron negativas para CK20 y antígeno carcinoembrionario (CEA) (Figura 4), lo cual confirma el origen histológico endometrial con diferenciación oncocítica. La totalidad de los ganglios de la linfadenectomía no muestran lesión tumoral. La paciente 6 meses después del diagnóstico no ha presentado recaídas.



Figura 1. Imagen macroscópica de útero, en la que se observa lesión tumoral que compromete la cavidad uterina en su totalidad infiltrando su pared, la lesión es de consistencia blanda, blanco amarillenta con focos de necrosis y hemorragia.

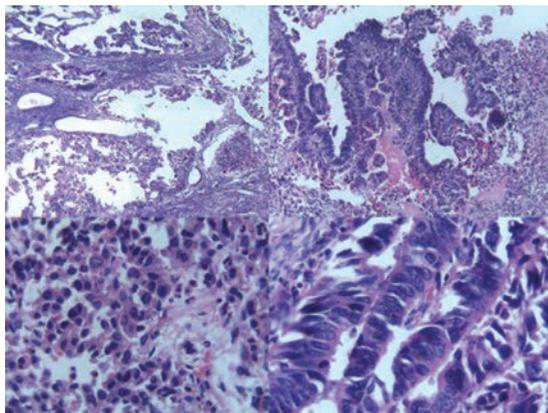


Figura 2. Imagen histológica de pared endometrial con lesión tumoral maligna epitelial, constituida por células grandes con abundante citoplasma acidofílico y núcleos pleomórficos e hiper cromáticos (grado nuclear entre II y III), dispuestos en un patrón de predominio sólido con tendencia a la formación de túbulos con ocasionales papilas.

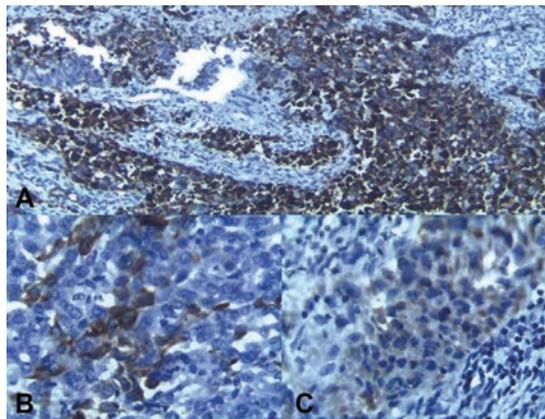


Figura 3. Marcación de inmunohistoquímica. A) CK7: positividad de las células tumorales. B) CK14: positividad de las células tumorales. C) Bcl2: positividad citoplasmática de algunas de las células tumorales.

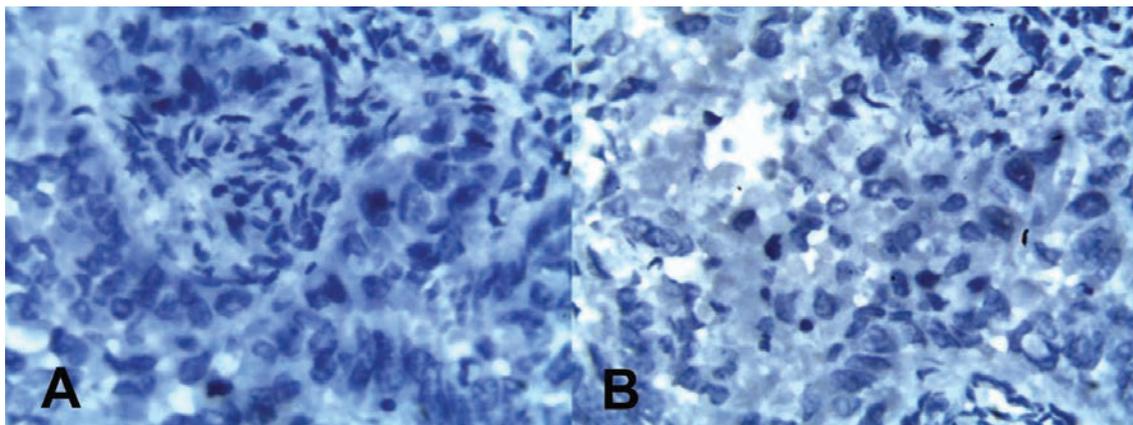


Figura 4. Marcación de inmuno histoquímica negativa en las células tumorales: A) CK20 B) CEA

DISCUSIÓN

El epitelio glandular del endometrio debido a sus constantes cambios mediados por hormonas, presenta con frecuencia cambios reactivos y metaplásicos, entendiéndose, estos últimos, como el reemplazo parcial por elementos celulares diferentes sin que necesariamente impliquen cambio neoplásico. El llamado cambio oncocítico o eosinofílico, se caracteriza por la presencia de intensa acidofilia citoplasmática con o sin granulaciones que puede ser observada en el epitelio endometrial normal, hiperplásico y neoplásico (13-15), el origen de este cam-

bio no es claro y se ha considerado diferenciación mucinosa inmadura (16), encontrándose ausencia de componente endocrino a pesar de la expresión de TTF-1 (13,17). El adenocarcinoma oncocítico de endometrio se caracteriza por estar constituido por células, que muestran marcada eosinofilia citoplasmática debido a la presencia ultraestructural de numerosas mitocondrias (13,14,16,18), encontrándose en dichas células expresión de TTF-1 (14,16-18), reactividad para CK7 con negatividad de la CK20, en un patrón de presentación que se observa para la mayoría de las lesiones epiteliales de tracto genital femenino (2,13,16,18), con rara

positividad para los receptores de estrógenos y progestágenos (16,18), siendo negativo para tiroglobulina dado el carácter no funcionante de estas lesiones (13, 16,18).

Esta variante se ha clasificado dentro de los adenocarcinomas endometriales tipo II (18) que son aquellas que no se relacionan con sobre exposición estrogénica (2,3,7,9) y cuya apariencia histológica está constituida en su mayoría por células acidofílicas con arreglos arquitecturales que van desde patrones sólidos hasta formaciones papilares (18) en un patrón morfológico similar al observado en este caso (Figura 2). El análisis inmunohistoquímico demuestra origen endometrial, con positividad para CK7 y negatividad para CK20, y llama la atención la positividad para CK14 que clásicamente esta descrita para el origen tiroideo, sin embargo los casos publicados de carcinomas oncocíticos en otras localizaciones muestran aproximaciones con las lesiones tiroideas sin actividad endocrina evidente en estas células (16,18). Por último el adenocarcinoma oncocítico de endometrio no ha sido reportado en Colombia ni Latinoamérica con pocos casos descritos en el mundo (13,16,18), es una variante rara de adenocarcinoma endometrial que requiere distinción de otras variantes e incluso de metástasis.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Ellenson LH, Ronnett BM. Endometrial Carcinoma. In Blaustein's pathology of the female genital tract. 6th ed, Kurman RJ (Ed) New York: Springer Verlag. 2011:394-438.
3. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F. Epithelial tumors and related lesions. In IARC WHO Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 3ed Tavassoli FA (Ed). 2003;4: 221-32.
4. Uribe CJ, Meza EE. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004." MedUNAB 2010;10(3):147-72.
5. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. Int J Cancer 2010;126(1):208-16.
6. Hanson H, Hodgson S. Cancer genetics and reproduction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2010;24(1):3-18.
7. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. Ann Diagn Pathol 2007;11(4):297-311.
8. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet 2005;366(9484):491-505.
9. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. Cancer Causes and Control 2010;21(11):1851-6.
10. Lindemann K, Vatten LJ, Ellström-Eng M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. Br J Cancer 2008;98(9):1582-5.
11. Turbner J, Moreno-Bueno G, Dahiya S, Sánchez-Estevez C, Hardisson D, Prat J, Oliva E, Palacios J. Clinicopathological and molecular analysis of endometrial carcinoma associated with tamoxifen. Mod Pathol 2008;21(8):925-36.
12. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol 2000;13(3):295-308.
13. Malpica A, Deavers M, Euscher E. Endometrial carcinomas. In Biopsy Interpretation Series. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 1ed. 2010;7:177-211
14. Moritani S, Kushima R, Ichihara S, Okabe H, Hattori T, Kobayashi TK, Silverberg SG. Eosinophilic cell change of the endometrium: a possible relationship to mucinous differentiation. Mod Pathol 2005; 18(9):1243-8.
15. Nicolae A, Preda O, Nogales F. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. J Clin Pathol 2011;64:97e106.
16. Silver SA, Cheung AN, Tavassoli FA. Oncocytic metaplasia and carcinoma of the endometrium: an immunohistochemical and ultrastructural study. Int J Gynecol Pathol 1999;18(1)12-9.
17. Siami K, McCluggage WG, Ordonez NG, Euscher ED, Malpica A, Sneige N, *et al*. Thyroid transcription factor-1 expression in endometrial and endocervical adenocarcinomas. Am J Surg Pathol 2007;31(11):1759-63.
18. Kajiwara H, Kumaki N, Hirabayashi K, Miyazawa M, Nakamura N, Hirasawa T, Muramatsu T, Mikami M, Yasuda M, Osamura RY. A case of oncocytic carcinoma of the endometrium. Arch Gynecol Obstetrics 2009;279(5):733-8.

Casos Clínicos

Síndrome de Ballantyne (síndrome del espejo - *mirror syndrome*)

Ricardo Savirón C.¹, Laura Cotaina G.¹, Mercedes Odriozola G.², José Manuel Campillos M.¹, Sergio Castán M.¹

¹Servicio de Obstetricia, ²Servicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza, España.

RESUMEN

Presentamos el caso de una gestante de 29 semanas que acude a urgencias por edemas en extremidades inferiores, un incremento ponderal en la última semana de 7 kg, oliguria y disnea. El feto presentaba un cuadro de ascitis y edema subcutáneo. Se realizó el diagnóstico de hidrops fetal no inmune, en el contexto de un síndrome de Ballantyne de causa desconocida. Inició trabajo de parto a los 7 días del ingreso y el puerperio cursó sin incidencias siendo dada de alta a las 48 horas post parto. El neonato precisó soporte respiratorio con ventilación no invasiva durante dos semanas y actualmente sigue controles periódicos en neonatología, con muy buena evolución.

PALABRAS CLAVE: *Ascitis fetal, hidrops fetal, edema materno, síndrome de Ballantyne*

SUMMARY

We report a case of a 29 weeks pregnant who came to the emergency department because she presented oedema in lower extremity, weight increased in the last week of 7 kg, oliguria and dyspnoea. The fetus showed ascites and subcutaneous oedema. It was diagnosed a non-immune hydrops, in the context of Ballantyne syndrome of unknown cause. Childbirth was 7 days after admission and puerperium envolved normally, the patient was discharged at 48 hours post-partum. The neonate required respiratory support with non-invasive ventilation for two weeks and nowadays the baby is currently regular checks in neonatology, with a positive evolution.

KEY WORDS: *Fetal ascites, fetal hydrops, maternal oedema, Ballantyne syndrome*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Ballantyne se caracteriza por la asociación de hidrops fetal, edema placentario y edema materno. Es el denominado "mirror syndrome" o "síndrome del espejo", que fue descrito por primera vez en 1892 en el contexto de hidrops fetal inmune, aunque posteriormente parece estar más asociado a causas no inmunes. No existe una incidencia establecida por el bajo número de casos publicados.

En la madre puede asociarse a hipoproteine-mia, retención hídrica, oliguria, hipertensión arterial y edema agudo de pulmón. En ocasiones pueden existir cambios analíticos compatibles con pree-clampsia, como la proteinuria leve. Sin embargo, no aparece la hemoconcentración típica, ya que el hematocrito es bajo por la existencia de una anemia dilucional (1), siendo un factor fisiopatológico característico en el síndrome (2).

Presentamos el caso de un síndrome de Ballantyne, en una gestante de 29 semanas, que tras su

estudio se clasificó como un hidrops fetal no inmune de etiología desconocida.

Caso clínico

Gestante de procedencia asiática, de 37 años de edad, grupo sanguíneo 0-Rh positivo. Antecedente de un parto hace 2 años a término de 3.710 g. Actualmente con control gestacional correcto, sin asociar tóxicos y embarazo suplementado. Las ecografías prenatales del primer y segundo trimestre no presentaron anomalías. El cribado combinado del primer trimestre para trisomía 21 y trisomía 18 obtuvo un resultado de bajo riesgo, con una translucencia nucal de 1,86 mm (percentil <90). El resultado del test de O'Sullivan a las 24 semanas fue inferior a 140 mg/dl.

Acude de urgencias en la semana 29, por edema de extremidades inferiores, con un incremento ponderal en la última semana de 7 kg (11 kg en total desde las 12 semanas), oliguria y disnea. En la exploración física se objetivó además, edemas con fovea a nivel abdominal (Figura 1) y altura de fondo uterino acorde a una gestación de término.

En la ecografía obstétrica se estimó una biometría fetal de 34 semanas y 5 días. La circunferencia

abdominal fetal midió 347 mm, correspondiente a 38 semanas y 5 días. El feto presentaba un cuadro de ascitis con compresión de asas intestinales (Figura 2 y 3) y edema subcutáneo a nivel de cuero cabelludo. Se visualizó una placentomegalia debido a edema placentario (Figura 4) y polihidramnios con un índice de líquido amniótico de 35 cm. La morfología cardíaca fetal era normal y sin alteraciones del ritmo. En la ecografía transvaginal se objetivó una longitud cervical acortada de 14 mm. El estudio Doppler de arteria umbilical y de arteria cerebral media se encontraba dentro de los límites de la normalidad.



Figura 1. Edema abdominal materno (gestación de 29 + 1 semanas).



Figura 2. Trayecto de la vena umbilical a nivel intraabdominal con trayecto intrahepático rodeado de ascitis fetal.



Figura 3. Ascitis fetal con compresión de asas intestinales.



Figura 4. Edema placentario (grosor de 9 cm).

La paciente fue ingresada para vigilancia estricta y reposo. Los controles de tensión arterial fueron normales durante todo el ingreso. Se procedió a la administración de dos dosis de betametasona para maduración pulmonar fetal. Se realizó estudio serológico materno para TORCH, negativo para Lúes y Parvovirus B19, con títulos de IgG positivos para Citomegalovirus y Toxoplasma. Precisó 2 ciclos de tratamiento tocolítico con Atosibán durante 48 horas cada uno y posteriormente se administró progesterona vaginal a baja dosis. Se realizó un control del balance hídrico con un saldo promedio negativo diario de -1.320 cc, y un total hasta el momento del parto en los últimos 6 días, de -7.922 cc. Amniodrenaje de 2.000 cc de líquido amniótico al cuarto día de ingreso, por acortamiento cervical e irritabilidad uterina. PCR negativo en líquido amniótico para Citomegalovirus y cariotipo fetal de 46 XX. La analítica realizada al ingreso demostró anemia normocítica, con hemoglobina de 10,4 g/dl, hematocrito de 30,6% y VCM de 84,3. Los valores de leucocitos, neutrófilos y plaquetas, se encontraban dentro de los límites normales. El estudio de coagulación y la PCR tuvieron un resultado normal. Las pruebas bioquímicas mostraron hipoalbuminemia de 2,8 g/dl, bilirrubina total normal, enzimas hepáticas normales y proteinuria de 0,05 mg/dl. El test de Coombs indirecto anti-A y anti-B fue negativo (Tabla I).

Con todos estos datos se realizó el diagnóstico de hidrops fetal no inmune, en el contexto de un síndrome de Ballantyne de causa desconocida. La paciente, inició trabajo de parto a los 7 días del ingreso, produciéndose un parto vaginal eutócico. Recién nacida viva, de 30+2 semanas, peso de 2.100 g, test de Apgar al 1er y 5° minuto fue 8/8, pH 7,36 y hematocrito 40%, con líquido meconial (Figura 5). Grupo sanguíneo 0-Rh positivo. Inició distrés respiratorio en los primeros minutos de vida



Figura 5. Recién nacido con distensión abdominal por ascitis.

Tabla I
ANALÍTICA MATERNA

	1 MES PREVIO	DIA 1 INGRESO	DIA PARTO
Hematocrito (%)	35,7	30,6	31,3
Hemoglobina (g/dl)	12,1	10,4	10,4
Leucocitos (x mm3)	10.000	9.100	11.000
Plaquetas (x mm3)	188.000	239.000	247.000
Albúmina (g/dl)	3,3	-	2,8
GOT/GPT	15/9	26/7	18/18
Proteinuria (mg/dl)	0,05	-	-

precisando soporte con CPAP nasal. Se realizó una paracentesis urgente tras el expulsivo, drenándose 300 ml de líquido peritoneal de apariencia normal. En la exploración física destacaba tiraje sub e intercostal, taquipnea y hepatomegalia de 2-3 traveses.

La recién nacida permaneció ingresada un total de 41 días, de los cuales 23 fueron en la Unidad de Cuidados Intensivos, con soporte respiratorio y ventilación no invasiva modalidad BIPAP y CPAP durante dos semanas, y tratamiento con cafeína por episodios esporádicos de apnea-bradicardia. No fue necesaria intubación orotraqueal. Permaneció hemodinámicamente estable con frecuencia cardíaca, tensión arterial y diuresis adecuadas. En el ecocardiograma se objetivó un foramen oval permeable de 2 mm, sin derrame pericárdico, ni repercusión clínica. Recibió nutrición parenteral exclusiva durante 4 días con adecuada tolerancia al aumento progresivo de aporte enteral. Precisó fototerapia por hiperbilirrubinemia neonatal, y transfusión de concentrado de hemáties.

Se retiró el catéter de drenaje peritoneal a los 3 días de vida, siendo el cultivo del líquido ascítico

negativo. El estudio analítico con perfil hepático, renal, función tiroidea y estudio metabólico resultó sin alteraciones. Se confirmó el cariotipo 46 XX. Neurológicamente no presentó incidencias, siendo los controles ecográficos transfontanelares y de registro electroencefalográfico normales. Los potenciales evocados auditivos del troncoencéfalo inicialmente mostraron una alteración del impulso nervioso bilateral, más intenso en oído izquierdo. Fue controlada en la consulta de neumología pediátrica, precisando oxígeno en gafas nasales en los primeros dos meses de vida, siendo dada de alta a los 3 meses. Actualmente sigue controles periódicos en Neonatología, con muy buena evolución.

El puerperio cursó sin incidencias siendo dada de alta médica a las 48 horas post parto. El informe anatomopatológico de la placenta mostró un peso de 1.166 g, y a nivel microscópico una vellositis e intervallositis aguda, con un edema vellositario evidente.

DISCUSIÓN

El síndrome de Ballantyne se caracteriza por la asociación de hidrops fetal (definido como la presencia de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales), edema placentario y edema materno generalizado (3). Por esta razón también ha sido denominado síndrome en espejo (mirror syndrome) o síndrome del triple edema, ya que la gestante refleja el estado hidrópico del feto y el edema de la placenta. Se considera una complicación del hidrops fetal que afecta también a la madre.

No hay una incidencia establecida para el síndrome del Ballantyne, ya que hay pocos casos publicados; aunque los casos de hidrops fetal, que siempre está presente en el síndrome, se estiman entre 1/1.500 y 1/4.000. La primera revisión la realizó Vidaeff y cols (4) en el 2002, con 20 casos registrados y posteriormente Braun y cols (5) en el 2010, hicieron una revisión encontrando solamente 56 casos publicados desde el año 1956. Es más frecuente al final del segundo o inicio del tercer trimestre (entre las 22 y 28 semanas), con una alta morbi-mortalidad perinatal (6).

El nombre del síndrome lo toma del primer caso descrito por el médico escocés John Williams Ballantyne en el año 1892. Inicialmente se describió el hidrops como asociado a causas inmunológicas (isoimmunización rhesus) (7) y hoy se estima responsable de aproximadamente del 29% de los casos publicados (6). Posteriormente se ha descrito asociado a hidrops de causas múltiples no inmunológicas, como el síndrome de transfusión feto-fetal en gestaciones gemelares monocoriales (8), las infecciones fetales por Citomegalovirus y Parvovirus B19 (9,10), las arritmias fetales (8), el corioangioma placentario (11) y algunas malformaciones y tumores fetales como las cardiopatías estructurales

(Ebstein) (12), el teratoma sacrococcígeo (13) y el aneurisma de la vena de Galeno (14). Pero hasta en un 30% de los casos, la causa sigue siendo desconocida (15,16).

En cuanto a la patogénesis, es desconocida, aunque se ha sugerido que el edema materno producido por la retención de líquido podría ser un mecanismo inducido por la placenta. Debido a su situación de isquemia e hipoperfusión causada por el edema vellositario, producido a su vez por el hidrops fetal, la placenta responde con un aumento de su flujo por un incremento de hasta diez veces en la renina placentaria y la aldosterona. Por otro lado, al disminuir el intercambio de oxígeno en la placenta, ésta aumentaría las concentraciones del factor anti-angiogénico sVEGFR-1 (soluble vascular endotelial growth factor receptor-1), también denominado sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1), en un mecanismo similar a la preeclampsia, con la que se asocia en múltiples ocasiones. De esta forma, la fisiopatología de este síndrome se ha planteado como un modelo para las últimas teorías acerca de la preeclampsia, con altos niveles de factores antiangiogénicos, como el sVEGFR-1 y la endoglina soluble y disminución de los factores angiogénicos, como el PlGF y el VEGF (16-19).

La clínica más frecuente es el edema materno (80-100%), con rápida ganancia de peso y disnea progresiva, seguido de hipertensión arterial (60%), anemia y hemodilución (46%), y también albuminuria y proteinuria (20-56%). En un 30% de los casos se puede asociar preeclampsia y con menos frecuencia elevación de transaminasas, edema pulmonar, elevación del ácido úrico y creatinina, oliguria, cefalea, alteraciones visuales y disminución de plaquetas (6). También es frecuente la asociación a polihidramnios, pudiendo provocar rotura prematura de membranas o parto pretérmino, como en nuestro caso.

Es importante destacar que la preeclampsia, aunque en muchas ocasiones se encuentra asociada, no forma parte obligatoriamente de este síndrome, como ocurre en nuestro caso, y en ocasiones es difícil distinguirlo. Las diferencias incluyen la anemia dilucional que se produce en el síndrome de Ballantyne por expansión de volumen, lo que no ocurre en la preeclampsia. Otro punto que los distingue es el momento de presentación de la clínica, mientras que en la preeclampsia la mayor prevalencia es en el tercer trimestre, en el síndrome de Ballantyne ocurre más frecuentemente entre las 20 y las 28 semanas (5).

En cuanto al diagnóstico, debe buscarse la causa del hidrops fetal realizando una historia clínica detallada, ecografía exhaustiva de alta resolución con estudio doppler (incluido el pico sistólico de la arteria cerebral media para estudio de anemia fetal), ecocardiograma, si es preciso estudio de cariotipo o infecciones fetales mediante técnicas

invasivas (amniocentesis o cordocentesis), analítica materna completa y test basales seriados. En el caso de muerte fetal o interrupción de la gestación, debería acompañarse de la realización de necropsia (20).

Para poder realizar un tratamiento adecuado es esencial conocer la causa del hidrops, pudiendo asociar diuréticos, realizando balance hídrico y reposo, precisando el ingreso en centro de tercer nivel con UCI neonatal, y un equipo multidisciplinar. Hay casos descritos de remisión (21) pero si la clínica no mejora puede continuar produciéndose un cuadro similar a la preeclampsia conocido como pseudotoxemia. En ese momento, independientemente de la edad gestacional, habría que interrumpir el embarazo (14). La vía del parto dependerá del pronóstico fetal, individualizando en cada caso y dependiendo del tamaño fetal. La reversión de los síntomas maternos se produce tras el parto, por lo que es el tratamiento definitivo. El pronóstico fetal dependerá de la causa, aunque en general tienen una alta mortalidad de hasta de un 35% (6).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico del síndrome de Ballantyne es sencillo y está basado en la ecografía y en la exploración física materna. Sin embargo es difícil conocer la etiología del hidrops fetal, de suma importancia para su tratamiento, ya que hay descritos casos con remisión del cuadro, aunque la resolución definitiva es la finalización del embarazo. El pronóstico de forma global es desfavorable, ya que existe una alta morbimortalidad fetal y una asociación elevada con preeclampsia. En nuestro caso, no encontramos ninguna causa que justificase el cuadro y la evolución posterior al parto fue buena, tanto materna como neonatal.

REFERENCIAS

- Livingston J, Mali K, Crombleholmr T, Lim F, Sibai B. Mirror syndrome. A novel approach to therapy with fetal peritoneal amniotic shunt. *Obstet Gynecol* 2007;110:540-3.
- Van Selm M, Kanhai H, Gravenhorst J. Maternal hydrops syndrome: A review. *Obstet Gynaeco Surv* 1991;46:785-8.
- Carbillon L, Oury JF, Guerin JM, Azancot A, Blot P. Clinical biological features Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:310-4.
- Vidaeff AC, Pschirrer ER, Mastrobattista JM, Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Mirror syndrome. A case report. *J Reprod Med* 2002;47:770-4.
- Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, Dudanhausen JW, Henrich W, Sarioglu N. Mirror syndrome: A systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diag Ther* 2010;27:191-203.
- Reyna-Villasmil E, Peña-Paredes E. Síndrome de Ballantyne: caso clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2009;69:204-7.
- Midgely D, Harding K. The mirror syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:201-2.
- Matsubara M, Nakata N, Murata S, Miwa I, Sumie M, Sugino N. Resolution of mirror syndrome after successful fetoscopic laser photocoagulation of communicating placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2008;28:1167-8.
- Duque F, Guerrero B, Sotelo E, Martínez B, Brito J. Hidropesía fetal infecciosa: tratamiento en útero: caso clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60:119-25.
- Duthie S, Walkinshaw S. Parvovirus associated fetal hydrops: reversal of pregnancy induced proteinuric hypertension by in utero fetal transfusion. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:1011-3.
- Galimberti A, Jain S. Placental chorioangioma as a cause of maternal hydrops syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2000;20:91.
- Carbillon L, Oury J, Guerin J, Azancot A, Blot P. Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. *Obstet Gynaecol Surv* 1997;52:310-4.
- Torres D, De Nobrega H, Santos J, Perozo J, Reyna E. Síndrome en espejo secundario a teratoma sacrococcígeo fetal. *Clin Invest Obst* 2010;37:198-200.
- Ordorica S, Marks F, Frieden F, Hoskins I, Young B. Aneurism of the vein of Galen: A new cause for Ballantyne syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1166-7.
- Paternoster D, Manganeli F, Minucci D, Nanhorngue K, Memmo A, Bertoldini M, et al. Ballantyne syndrome: A case report. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:92-5.
- Torres-Gómez LG, Silva-González ME, González-Hernández R. Síndrome de Ballantyne o síndrome en espejo. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:621-5.
- Espinoza J, Romero R, Nien J, Kusanovic J, Richani K, Gomez R. A role of antiangiogenic factor sVEGFR-1 in the "mirror síndrome" (Ballantyne's syndrome). *JMatern Fetal Neonatal Med* 2006;19:607-13.
- Bustos V, Bórquez R. Síndrome de Ballantyne. *Rev ChiUltrasonog* 2009;12:58-61.
- Steinberg G, Khankinb E, Karumanchia S. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res* 2009;123 Suppl 2:93-9.
- Borobio V. Guía Clínica: Hidrops fetal no immune. Guías clínicas Medicina Materno-fetal. Marzo 2008. Servicio de Obstetricia. Hospital Clínico. Barcelona. España.
- Lobato G, Nakamura-Pereira M. Reversion of the Ballantyne Syndrome despite fetal hydrops persistence. *Fetal Diagnosis Ther* 2008;24:474-7.

Casos Clínicos

Metástasis de carcinoma de células en anillo de sello al cuello uterino

Francisco Mucientes H.¹, Pamela Villalobos H.¹, Vanessa Klaassen H.¹, Pablo Mucientes B.¹, Fernando Heredia M.², Juan Villanueva G.³, Juan Landeros S.³

¹Sección Patología y Laboratorio Patología Molecular, ²Departamento de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Servicio de Ginecología³, Hospital Clínico Regional de Concepción. Chile.

RESUMEN

Las metástasis de carcinomas extragenitales al útero es rara y el compromiso al cuello uterino es excepcional, especialmente del tipo histológico de carcinoma de células en anillo de sello. Se presentan tres casos encontrados en 240 adenocarcinomas cervicales (1,25%) diagnosticados entre 1979-2012. Dos casos se presentaron en pacientes de 48 y 56 años originados en carcinomas lobulillares infiltrantes de la mama diagnosticados previamente. La primera paciente está viva a 19 meses del diagnóstico ginecológico y la segunda falleció a los 14 meses, siendo en ambas un hallazgo histológico incidental en cirugías realizadas por patología ginecológica benigna. El tercer caso se presentó en una paciente de 43 años que debutó por metrorragia y tumor cervical y fue originado en un carcinoma gástrico infiltrante difuso, encontrado en forma sincrónica y fallece a los 2 meses del diagnóstico. Se revisan los criterios diagnósticos entre metástasis y carcinoma primario de células en anillo de sello del cuello uterino y el aporte al diagnóstico de la histología convencional, la inmunohistoquímica y la tipificación molecular de HPV. *Conclusión:* Se concluye que la metástasis de carcinoma de células en anillo al cuello uterino es rara y el pronóstico es malo. La citoreducción y la quimioterapia podría tener un rol para casos seleccionados de carcinomas metastásicos de origen mamario y que estos casos no deberían ser considerados un evento preterminal.

PALABRAS CLAVE: *Metástasis, cuello uterino, carcinoma de células en anillo del cérvix*

SUMMARY

The uterine metastatic involving of extragenital carcinomas is rare, especially the signet-ring cell type. Three of such a cases were found in 240 cases of adenocarcinomas of uterine cervix (1.25%) diagnosed between 1979-2012. Two of these cases occurred in patients aged 48 and 56 years with infiltrating lobular carcinomas arising in the breast previously diagnosed. The first patient is alive at 19 months after diagnosis and the second is deceased at 14 months after diagnosis. In both cases, the metastasis to the cervix was an incidental histological finding in surgeries performed by benign gynecological pathology. The third case was identified in a 43-years old patient who debuted with metrorrhagia and cervical tumor which was originated in a diffuse infiltrating gastric carcinoma that was found synchronously and she is dead at 2 months after diagnosis. The diagnostic criteria between metastases and primary cervix carcinoma of signet ring cells and the contribution to the diagnosis of conventional histology, immunohistochemistry and molecular typing of HPV are reviewed. *Conclusion:* The role of cytoreduction and chemotherapy for selected cases of metastasis from breast carcinomas should be considered and in such a case the gynecological involvement should not be considered a preterminal event.

KEY WORDS: *Metastases, uterine cervix, signet ring cell carcinoma of cervix*

INTRODUCCIÓN

La metástasis al tracto genital femenino desde un carcinoma primario extragenital ocurre principalmente al ovario y vagina, mientras que el compromiso del útero es más raro. A su vez, en el útero, la infiltración tumoral de cuerpo uterino es más frecuente, en tanto que el cuello uterino es muy raramente afectado (1,2).

La rareza de la metástasis extragenital al cuello uterino se ha explicado por el alto contenido fibroso, por el drenaje linfático de la pelvis alejado o centrífugo del cuello uterino, lo reducido del flujo sanguíneo de la circulación distal, lo pequeño del sitio anatómico, la ausencia de estudio sistemático del cuello en busca de la lesión y a la tendencia a considerar la existencia sólo de carcinomas primarios cervicales (3-7).

La metástasis al cuello uterino ocurre principalmente a partir de carcinomas de la mama, estómago y colorrectal (7-9), sin embargo se han reportado casos originados en diversos sitios anatómicos como pulmón, riñón y vesícula biliar entre otros (10-12).

La metástasis al cuello uterino de carcinoma con patrón de células en anillo de sello, que es una forma de adenocarcinoma, es aún más rara y ha sido originada especialmente en carcinomas lobulillares invasores de la mama así como en carcinomas gastrointestinales (13,14). Sin embargo, existen casos muy raros de carcinoma de células en anillo de sello primario, usualmente asociados a otros carcinomas considerados primarios como son adenocarcinoma endocervical y carcinomas endometrioides, mucinosos o adenoescamosos (5,15,16).

PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron los archivos de la Sección Patología y entre los años 1979-2012, se encontraron 1.410 casos de carcinomas del cuello uterino, de los cuales 1.041 fueron carcinomas escamosos y 240 adenocarcinomas (17%). En este último grupo de encontraron tres casos de metástasis de carcinoma de células en anillo de sello (1,25%). No hubo casos que calificaran como primario de este mismo tipo histológico. Dos de estos fueron originados en carcinomas lobulillares de la mama y uno en un carcinoma gástrico difuso. Se revisó el material histológico y se complementó con inmunohistoquímica y se estudió el estado del HPV por medio de reacción de polimerasa en cadena (PCR). Se analizaron las historias clínicas y se actualizó el seguimiento. El resumen de los casos se presenta en la Tabla I.

RESULTADOS

Caso 1. Paciente de 43 años que en mayo de 2003 inicia cuadro de 2 semanas de evolución de hipermenorrea, dolor abdominal difuso y aumento de volumen abdominal progresivo. La ecografía abdominal reveló hepatopatía difusa con ascitis, Ca 125 de 194 u/ml, función hepática, renal y hemograma normal. La evaluación ginecológica mostró infiltración tumoral del tercio superior de la vagina en todo su contorno, sin tacto ginecológico por ser virgen. Se realizó tacto rectal que mostró cuello uterino indurado con masa pétreo de 6 cm. Se realizó paracentesis con salida de 4 litros de líquido citrino con citología positiva para neoplasia. La biopsia de cérvix informó invasión por carcinoma con células en anillo de sello. La inmunohistoquímica

Tabla I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE CASOS DE METÁSTASIS AL CÉRVIX UTERINO

Caso	Edad (años)	Primario	Histología primario	Tiempo a metástasis	Tratamiento tumor primario	Síntomas	Tratamiento metástasis	Sobrevida
1	43	Gástrico	Carcinoma células en anillo de sello	Sincrónico	Paliativo	Hipermenorrea, dolor abdominal, ascitis	Paliativo	Fallece a los 2 meses
2	56	Mama	Carcinoma lobulillar invasor	21 meses	Cirugía, quimioterapia, radioterapia, tamoxifeno	Hallazgo en histerectomía por prolapso	Paliativo	Fallece a los 14 meses
3	48	Mama	Carcinoma lobulillar invasor	21 meses	Cirugía, quimioterapia, radioterapia, tamoxifeno	Hallazgo en cono por PAP alterado	Paliativo	Viva a los 19 meses

reveló queratina 7 negativa y queratina 20 positiva, sugiriendo un origen digestivo. La tipificación para virus HPV por PCR resultó negativa. El TAC abdomino-pélvico mostró diseminación peritoneal. La endoscopia digestiva alta reveló infiltración neoplásica gástrica difusa tipo linitis plástica con biopsias endoscópicas positivas para carcinoma difuso con células en anillo de sello. Cistoscopia y endoscopia digestiva baja sin lesiones tumorales. Se indicó cuidados paliativos. Falleció en julio de 2003 a los dos meses del diagnóstico del tumor cervical.

Caso 2. Paciente de 56 años con diagnóstico de prolapso genital completo grado III tratado en julio de 2006 con histerectomía vaginal más colporrafía anterior y posterior, sin registro de complicaciones postoperatorias. El estudio histopatológico mostró útero de 11,5 x 6,2 x 3,8 con peso de 120 gramos, sin tumoraciones. Endometrio inactivo. En forma incidental en las secciones del cuello uterino se encontraron focos de carcinoma de células en anillo de sello infiltrando el estroma (Figura 1). No se observó otro tipo de carcinoma primario ni embolias tumorales. Las glándulas endocervicales no mostraron displasia ni neoplasia. El estudio de inmunohistoquímica mostró pancitoqueratina, queratina 7 (Figura 2), los receptores de estrógeno y progesterona fueron todos positivos. La queratina 20 resultó negativa. La tipificación para virus HPV por PCR fue negativa. Entre los antecedentes clínicos, conocidos con posterioridad, se encontró historia de mastectomía total con vaciamiento axilar en octubre de 2004 por carcinoma lobulillar invasor doble de 2,0 y 4,5 cm, con bordes quirúrgicos libres y 10 ganglios axilares positivos. Se realizó quimioterapia complementaria con Adriamicina y Ciclofosfamida y luego radioterapia sobre pared torácica derecha (200 cGy) y campo supraclavicular derecho (200 Gy). Se agregó Tamoxifeno 20 mg/día. El seguimiento reveló metástasis hepáticas y fallece en septiembre de 2007 a los 14 meses del diagnóstico del tumor cervical.

Caso 3. Paciente de 48 años, presenta citología cervical (PAP) alterada en septiembre de 2011. Se realizó colposcopia y biopsia informada como neoplasia intraepitelial de alto grado (NIE II), por lo que se realiza conización con asa LEEP. El estudio histológico mostró infiltrado del estroma cervical por carcinoma de células en anillo de sello, las que en algunos sectores solamente llegaban a la superficie endocervical (Figura 3). El sector escamoso fue considerado como atipia reparativa. La inmunotinción fue positiva para queratina 7 (Figura 4) y receptor estrogénico, y negativa para queratina 20, por lo que se consideró compatible con origen mamario. La revisión de la biopsia y PAP previos, mostró aisladas células en anillo de sello en un fondo citológico limpio y que no habían sido consideradas (Figura 5). La tipificación para virus HPV por PCR resultó negativa. Los antecedentes clínicos, cono-

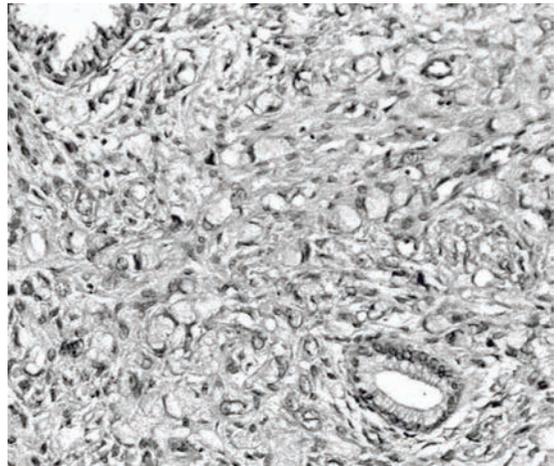


Figura 1. Caso 2. Estroma cervical infiltrado por carcinoma de células en anillo de sello. Las glándulas endocervicales nativas no revelan atipia.

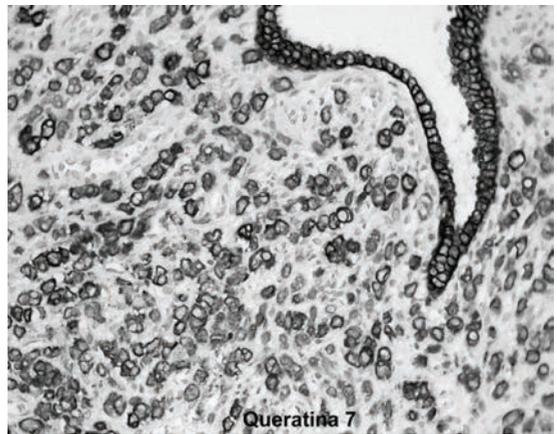


Figura 2. Caso 2. Fuerte positividad para queratina 7 en células tumorales localizadas en el estroma cervical. En el extremo superior derecho positividad normal en una glándula endocervical nativa no tumoral.

cidos con posterioridad, revelan mastectomía total izquierda con vaciamiento axilar y expansor realizada en diciembre de 2009. El espécimen quirúrgico mostró carcinoma lobulillar infiltrante de 3 cm, sin compromiso de piel ni de bordes quirúrgicos y metástasis en 13 de 17 ganglios axilares. Cintigrafía ósea y TAC tórax, abdomen y pelvis negativos. En junio de 2010 inició quimioterapia con Adriamicina, Ciclofosfamida y Taxol. Evolución con fistula cutánea a repetición que obliga a fistulectomía protésico-cutánea. A partir de marzo de 2011 se realizó

radioterapia a pared supraclavicular y axila fuera de protocolo (50Gy). Se agregó Tamoxifeno. El estudio de etapificación reveló radiografía de tórax, cintigrama óseo, ecografía abdominal y ginecológica normales. La paciente es considerada como etapa IV de carcinoma mamario. No se realizó terapia complementaria al cuello uterino. El seguimiento en abril de 2013, a 19 meses del diagnóstico, muestra paciente viva y en buenas condiciones generales y con nueva biopsia cervical infiltrada masivamente por carcinoma de células en anillo de sello. Como la paciente tiene otros focos metastásicos se iniciará quimioterapia sin citoreducción ginecológica.

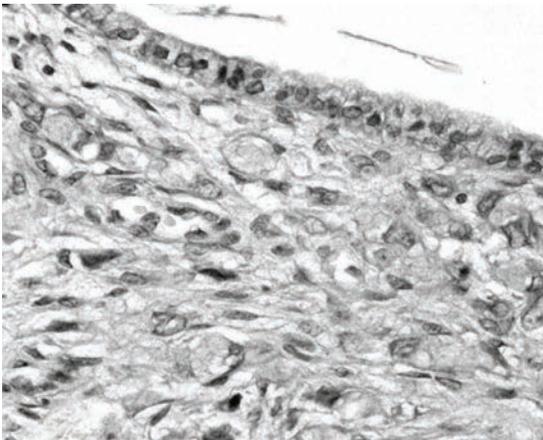


Figura 3. Caso 3. Biopsia de cono cervical con escasas células en anillo infiltrando el estroma, algunas alcanzando la superficie del endocérvix.

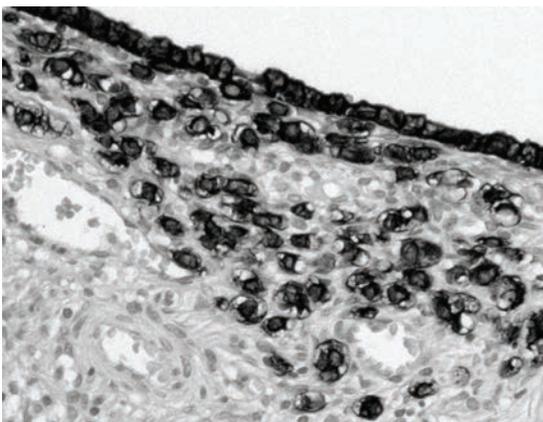


Figura 4. Caso 3. Inmunotinción positiva para queratina en el epitelio endocervical nativo y resaltando las células en anillo en el estroma.

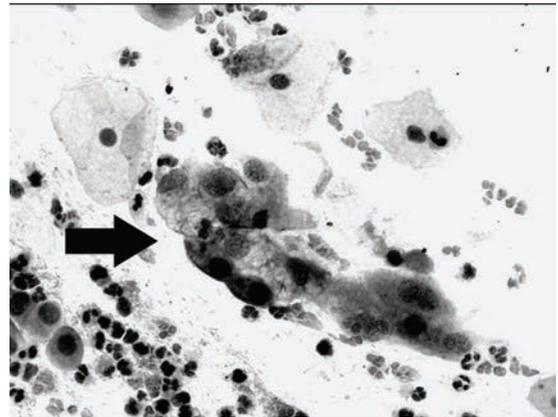


Figura 5. Caso 3. Papanicolaou con aisladas células en anillo de sello (flecha).

DISCUSIÓN

El antecedente clínico de la existencia de un carcinoma de células en anillo de sello previamente diagnosticado en otro órgano es de real importancia para establecer un diagnóstico correcto. A veces este antecedente no se conoce o no se le da importancia como causa de metástasis al cuello uterino, especialmente al no existir sintomatología ginecológica.

En los dos casos nuestros originados en carcinomas lobulillares de la mama existía el antecedente previo, sin embargo la neoplasia fue un hallazgo incidental histológico en hysterectomía realizada por prolapso uterino en un caso y hallazgo en un cono realizado por PAP y biopsia alterados en el otro caso. Ambas pacientes no mostraron sintomatología tumoral clínica pudiendo ser considerados focos de carcinomas silentes que sin embargo afectan a la etapificación, tratamiento y pronóstico del carcinoma mamario previamente diagnosticado.

En el caso originado en el estómago, la paciente debutó con sintomatología ginecológica, incluyendo metrorragia y tumor palpable. Por los hallazgos histológicos y positividad para queratina 20, fue sugerente en nuestro medio de origen gástrico, la endoscopía digestiva alta demostró con biopsia un carcinoma infiltrativo difuso de células en anillo, similar a otros casos descritos en la literatura (17,18). Desde el punto de vista clínico, es frecuente que algunas pacientes especialmente con metástasis de origen mamario, presenten sangrado vaginal anormal pero sin tumor cervical visible (19), por lo tanto, si se piensa que el cuello uterino puede recibir metástasis, especialmente si existe el antecedente, se debería considerar esta localización en los exámenes clínicos de control o seguimiento (7).

La citología puede ser de ayuda diagnóstica aunque tiene sus limitaciones. La presencia de hemorragia, necrosis e inflamación en el frotis, así llamada diátesis tumoral, puede oscurecer el hallazgo de células tumorales. Algunos casos reportados, al igual que en nuestro caso 3, las células en anillo pasaron desapercibidas a pesar de no existir diátesis tumoral (20). Por otra parte se debe considerar que usualmente las células tumorales en anillo se localizan en la profundidad del estroma cervical, por lo que es más difícil encontrarlas en la superficie endocervical, lo que dificulta el diagnóstico citológico (7). Si bien las células en anillo en el frotis son un hallazgo diagnóstico significativo, no permiten decidir si se trata de un carcinoma primario o metastásico, por lo que el estudio con histología e inmunohistoquímica es obligatorio para definir claramente el origen y naturaleza de las células tumorales (21).

El hallazgo de un carcinoma de células en anillo de sello en el cuello uterino no indica per se metástasis. Lo frecuente es el compromiso cervical silente o sintomático a partir de carcinomas distantes, sin embargo se han descrito algunos casos aislados en que solo se ha observado carcinoma en el cérvix (5,22,23). Desde el punto de vista clínico, la ausencia de neoplasia extrauterina luego de un estudio sistémico cuidadoso y la mejor sobrevida, apoyan a que se trate de un carcinoma primario (5,22). Desde el punto de vista histológico, la localización profunda en el estroma cervical, la presencia de embolias neoplásicas y la ausencia de carcinomas cervicales clásicos, como adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma endocervical invasor, carcinoma adenoescamoso o endometriode, apoyan el origen metastásico.

Las células en anillo de sello son histológicamente semejantes, por lo tanto no permiten sugerir un órgano específico de origen del carcinoma. La forma histológica se debe al mucus que desplaza el núcleo hacia la periferia, donde la mucina representa el orificio del dedo y el núcleo representa la cara del perfil (24). Por esta razón es que debe emplearse técnicas complementarias de inmunohistoquímica que permitan una orientación diagnóstica. La expresión positiva para queratina 7, receptor de estrógeno, progesterona, GCDPF-15 y mamoglobina, permiten sostener el origen mamario (25). La expresión positiva para CEA, queratina 20 y CDX2, apoyan el origen digestivo (26).

Un aporte significativo al diagnóstico ha sido el estudio por inmunohistoquímica de las diferentes mucinas. Se ha logrado establecer un patrón de expresión de mucinas que permite sugerir con alguna certeza, aunque no del todo específico, el origen del carcinoma de células en anillo. En estos casos debe hacerse un estudio para varias mucinas lo que implica un costo adicional importante. Para metástasis de origen mamario el patrón de expresi-

ón de MUC1 (+) / MUC2, MUC5 y MUC6 +variable y MUC4 (-) fue significativo, mientras que para el origen gástrico y colorrectal el patrón de expresión de mucinas es diferente (27).

Algunos artefactos histológicos pueden simular un carcinoma de células en anillo y que deben ser conocidos para evitar diagnósticos equivocados, entre estos se han descrito células estromales en anillo de sello producidas por cauterización en reseciones por asa LEEP (28) y células en anillo en pólipo endocervical asociadas a inflamación (29).

Además no se debe olvidar que varios otros tumores malignos pueden mostrar células en anillo entre los que se incluyen linfomas (30), metástasis cervicales de tumores carcinoides subtipo de células caliciformes originados en el apéndice cecal (31), lo que implica que la observación de células en anillo debe abrir un amplio espectro diagnóstico y usar las técnicas de inmunohistoquímica complementarias de manera cuidadosa según sea el caso.

La presencia de virus HPV ha sido estudiada en algunos casos de carcinoma de células en anillo del cuello uterino y podría apoyar el origen primario (16,23,32). La negatividad en nuestros tres casos apoya el origen metastásico, sin embargo se debe tener cautela ya que el virus HPV de alto riesgo también ha sido demostrado en carcinomas mamarios con una prevalencia media de un 23%, incluyendo variaciones geográficas y controversias sobre el rol en el desarrollo de la neoplasia (33-35). De esta forma la tipificación viral se ha hecho menos específica para apoyar el origen de la neoplasia en uno u otro lugar.

El pronóstico de las pacientes con metástasis de carcinoma de células en anillo de sello al cuello uterino es malo, y no hay razones para esperar un mejor comportamiento para tumores primarios del cérvix con la misma histología, a pesar que hay algunos casos descritos con sobrevidas mejores en estos últimos casos (5,36,37). Recientemente, se ha sugerido que el compromiso metastásico al útero y al peritoneo desde un carcinoma mamario no debería ser considerado un evento preterminal y se enfatiza en el rol que pudiera tener la cirugía de citoreducción y quimioterapia en pacientes seleccionadas (38).

REFERENCIAS

1. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer* 1984;53:1978-84.
2. Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers: A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982;50:2163-9.
3. Daw E. Extragenital adenocarcinoma metastatic to the cervix uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:1104-5.
4. Wallach JB, Edberg S. Carcinoma metastasis to the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77:990-5.

5. Suárez-Peñaranda JM, Abdulkader I, Barón-Duarte FJ, González Patiño E, Novo-Domínguez A, Varela-Durán J. Signet ring cell carcinoma presenting in the uterine cervix: report of a primary and 2 metastatic cases. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:254-8.
6. McCluggage WG, Hurrell DP, Kennedy K. Metastatic carcinomas in the cervix mimicking primary cervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ. Report of a series of cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:735-41.
7. Pérez-Montiel D, Serrano-Olvera A, Calderón Salazar L, Cetina-Pérez L, Candelaria M, Coronel J, et al. Adenocarcinoma metastatic to the uterine cervix: A case series. *J Obstet Gynecol Res* 2012;38:541-9.
8. Imachi M, Tsukamoto N, Amagase H, Shigematsu T, Amada S, Nakano H. Metastatic adenocarcinoma to the uterine cervix from gastric cancer. A clinicopathologic analysis of 16 cases. *Cancer* 1993;71:3472-7.
9. Trastou C, Rahili A, Avallone S, Karimjee BS, Chevallier A, Bongain A, et al. Metastasis to the uterine cervix from a rectal cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:137-8.
10. Kai K, Takai N, Nasu K, Kira N, Ishii T, Kashima K, et al. Metastatic uterine cervical cancer originating in the lung: a case report. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:269-71.
11. Zafrakas M, Papanikolaou AN, Venizelos ID, Kellartzis D, Agorastos T, Bontis JN. A rare case of renal cell carcinoma metastasizing to the uterine cervix. *Eur J Gynecol Oncol* 2009;30:239-40.
12. Martínez-Román S, Frumovitz M, Deavers MT, Ramirez PT. Metastatic carcinoma of the gallbladder mimicking an advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;97:942-5.
13. Fiorella RM, Beckwith LG, Miller LK, Kragel PJ. Metastatic signet ring cell carcinoma of the breast as a source of positive cervicovaginal cytology. A case report. *Acta Cytol* 1993;37:948-52.
14. Kennebeck CH, Alagoz T. Signet ring breast carcinoma metastases limited to the endometrium and cervix. *Gynecol Oncol* 1998;71:461-4.
15. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 2002;41:185-207.
16. Haswani P, Arseneau J, Ferenczy A. Primary signet ring cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of two cases with review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:374-9.
17. Atobe Y, Yoshimura T, Kako H, Misumi A, Akagi M. Gastric cancer diagnosed by biopsy of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1987;26:135-9.
18. McGill F, Adachi A, Karimi N, Wadler S, Kim ES, Greston WM, et al. Abnormal cervical cytology leading to the diagnosis of gastric cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36:101-5.
19. Yazigi R, Sandstad R, Munoz A. Breast cancer metastasizing to the uterine cervix. *Cancer* 1988;61:2558-60.
20. Banik T, Dey P. Signet ring cell carcinoma of the cervix on cervical smear. *Diagnostic Cytopathology* 2011;39:468-70.
21. Giordano G, Gnetti L, Pilato FP, Viviano L, Silini EM. The role of cervical smear in the diagnosis and management of extrauterine malignancies metastatic to the cervix: three case reports. *Diag Cytopathol* 2010;38:41-6.
22. Insabato L, Simonetti S, De Cecio R, Di Tuoro S, Bifulco G, Di Spezio Sardo A. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:411-4.
23. Balci S, Saglam A, Usulutun A. Primary signet-ring cell carcinoma of the cervix: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:181-4.
24. El-Zimaity HM, Itani K, Graham DY. Early diagnosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: role of genta stain. *J Clin Pathol* 1997;50:867-8.
25. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:8-37.
26. Raspollini MR, Baroni G, Taddei A, Taddei GL. Primary cervical adenocarcinoma with intestinal differentiation and colonic carcinoma metastatic to cervix: an investigation using Cdx-2 and a limited immunohistochemical panel. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1586-90.
27. Nguyen MD, Plasil B, Wen P, Frankel WL. Mucin profiles in signet-ring cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:799-804.
28. McKenna M, McCluggage WG. Signet ring cells of stromal derivation in the uterine cervix secondary to cauterisation: report of a previously undescribed phenomenon. *J Clin Pathol* 2008;61:648-51.
29. Ragazzi M, Carbonara C, Rosai J. Nonneoplastic signet ring cells in the gallbladder and uterine cervix. A potential source of overdiagnosis. *Hum Pathol* 2009;40:326-31.
30. Sarro R, Fiche M, Bisig B, Ketterer N, Benhattar J, Ahtari Ch, et al. An unusual uterine tumor with signet ring cell features. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:236-41.
31. Pan Z, Repertinger S, Leonard R, Bewtra Ch, Gatalica Z, Sharma P. Cervical and endometrial metastases of appendiceal goblet cell carcinoid. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:776-80.
32. Moritani S, Ichihara S, Kushima R, Sujiura F, Mushioka M, Silverberg SG. Combined signet ring cell and glassy cell carcinoma of the uterine cervix arising in a Japanese woman: a case report with immunohistochemical and histochemical analyses. *Pathol Int* 2004;54:787-92.
33. Joshi D, Buehring GC. Are viruses associated with human breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:1-15.
34. Simoes PW, Medeiros LR, Simoes-Pires PD, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR, et al. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:343-7.
35. Wang T, Chang P, Wang L, Yao Q, Guo W, Chen J, et al. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. *Med Oncol* 2012;29:48-55.
36. Mayorga M, García-Valtuille A, Fernández F, Val-Bernal JF, Cabrera E. Adenocarcinoma of the uterine cervix with massive signet-ring cell differentiation. *Int J Surg Pathol* 1997;5:95-100.

37. Giordano G, Pizzi S, Berreta R, D'Adda T. A new case of primary signet ring cell carcinoma of the cervix with prominent endometrial and myometrial involvement: Immunohistochemical and molecular studies and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2012;10:7-15.
 38. Ertas IE, Sayhan S, Karagoz G, Yildirim Y. Signet-ring cell carcinoma of the breast with uterine metastasis treated with extensive cytoreductive surgery: A case report and brief review of the literature. *J Obstet Gynecol* 2012;38:948-52.
-

Casos Clínicos

Síndrome de pterigium múltiple letal: reporte de caso

Felipe Ruiz-Botero¹, Julián Ramírez-Cheyne², Wilmar Saldarriaga-Gil MSc³, Carolina Isaza De Lourido MSc.⁴

¹Universidad Icesi, grupo CIACER; ² Programa de Maestría en Ciencias Básicas Médicas; ³ Facultad de Salud, Hospital Universitario del Valle, Departamentos de Morfología, Ginecología y Obstetricia, Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología (MACOS); ⁴ Departamento de Morfología, Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología (MACOS). Universidad del Valle, Cali, Colombia.

RESUMEN

El Pterigium múltiple letal es una condición heredada, la cual se caracteriza por la presencia de pterigium articulares, contracturas en flexión, asociadas a otros defectos como retraso del crecimiento intrauterino, hydrops fetal, higroma quístico, artrogriposis y pulmones hipoplásicos. La etiología de esta condición son mutaciones homocigotas o compuestas heterocigotas en el gen CHRNG, locust 2q37.1, el cual codifica la subunidad gamma del receptor de acetilcolina (AChR). Se reporta un caso de pterigium múltiple letal, con las características clásicas, que tuvo diagnóstico prenatal de rigidez e imposibilidad de movimiento pasivo de las extremidades. Este es el primer caso reportado en Colombia en una institución nivel III de la ciudad de Cali.

PALABRAS CLAVES: *Pterigium múltiple letal, anomalías congénitas*

SUMMARY

The lethal multiple pterygium is an inherited condition, which is characterized by the presence of joint pterygia, flexion contractures, associated with other defects such as intrauterine growth retardation, fetal hydrops, cystic hygroma, arthrogryposis and hypoplastic lungs. The etiology of this condition is caused by homozygous or compound heterozygous mutations in the CHRNG gene, which encodes the gamma subunit of the acetylcholine receptor (AChR), locust 2q37.1. We describe a case report of lethal multiple pterygium, characterized by flexion deformities of all major joints, skin folds associated with, stiffness and inability to passive movement of the same. This is the first reported case in an institution level III in the city of Cali, Colombia.

KEY WORDS: *Lethal multiple pterygium, congenital abnormalities*

INTRODUCCIÓN

El Pterigium múltiple letal es una condición heredada, la cual se caracteriza por la presencia de pterigium articulares, contracturas en flexión, asociadas a otros defectos como retraso del crecimiento intrauterino, hydrops fetal, higroma cístico,

artrogriposis y pulmones hipoplásicos; el pterigium múltiple letal es incompatible con la vida extrauterina (1). Es un defecto congénito de muy baja ocurrencia. La prevalencia es desconocida, en la literatura solo se encuentran reportes de caso (2,3).

El síndrome de pterigium múltiple fue inicialmente descrito por Bussiere en 1902 (4). Frawley

en 1925 (5), describió las características de este síndrome, y Gorlin y cols en 1976 (6), utilizaron la designación de este para describir una entidad autosómica recesiva. Posteriormente Escobar y cols en 1978 (7), realizan una revisión y descripción detallada del síndrome por lo cual actualmente también se le conoce a una variante menos severa de este como variante Escobar o síndrome Escobar.

La etiología de esta condición es causada por mutaciones homocigotas o compuestas heterocigotas en el gen *CHRNA3*, locust 2q37.1, el cual codifica la subunidad gamma del receptor de acetilcolina (AChR). Mutaciones en este gen también han sido asociadas con las variantes no letales de este síndrome (8,9).

El objetivo de esta comunicación es reportar el primer caso en Colombia de Pterigium múltiple letal, un raro defecto congénito, sobre el cual hay poca información, y contribuir a mejorar los conocimientos en los ginecólogos-obstetras y en la comunidad médica en general, sobre los criterios diagnósticos del síndrome, el pronóstico perinatal y la consejería genética y reproductiva.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de la literatura en Internet, en las bases de datos de PubMed/Medline y OMIM con las palabras clave: Pterigium Multiple Letal, Lethal Multiple Pterygium Syndrome, Escobar Syndrome. Revisión de historia clínica, y morfológica del caso. Para la publicación del caso se contó con el consentimiento informado de los padres. Este caso fue identificado a través de la vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas, con la metodología del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), en el Hospital Universitario del Valle, Evaristo García, que es una institución de nivel III, que atiende la población pobre no asegurada o asegurada a través del régimen estatal del sur occidente Colombiano.

Caso clínico

Recién nacido de sexo masculino, producto de embarazo de madre de 14 años de etnia indígena, primigesta, con antecedente de retardo mental, y padre adulto mayor con el cual presenta relación de consanguinidad en segundo grado (tío-sobrina). En ecografía de la semana 17 reportan múltiples malformaciones. En estudio ecográfico de detalle anatómico o nivel III a las 22 semanas, encuentran biometría acorde con la edad gestacional por ecografía previa y fecha de última menstruación. Se observa hipoplasia de cuerpos vertebrales, malposición de extremidades superiores e inferiores, con posturas en flexión de codos, manos, rodillas y pies. Imagen quística septada en región sacra. En comité de medicina materno fetal se considera que

el feto tiene anomalías congénitas múltiples que lo hacen incompatible con la vida extrauterina; los padres solicitan interrupción voluntaria del embarazo.

La finalización de la gestación se realizó a las 22 semanas obteniendo producto muerto de fenotipo masculino, peso 900 g, perímetro craneano 28 cm, talla 25 cm, Ballard no valorable. En los hallazgos al examen físico y la autopsia se encontró maceración extensa, en piel se aprecia áreas de esfacelación, observándose el tejido brillante y edematoso sugiriendo hidrops fetal. Orejas de implantación baja, puente nasal amplio, boca pequeña, cuello corto alado, mielomeningocele, ascitis, riñón único, ano imperforado, fístula entero-dorsal (Figuras 1 y 2), deformidades en flexión de todas las articulaciones mayores asociadas a repliegues cutáneos, rigidez e imposibilidad de movimiento pasivo de las mismas (Figuras 2 y 3). En estudios radiográficos se observa escoliosis y costillas deformadas (Figura 4). Se obtuvo muestra de sangre de la cual no se logró cultivar para cariotipo, ni extracción de DNA.

DISCUSIÓN

El síndrome de Pterigium múltiple letal, es un desorden letal caracterizado por la presencia de múltiples pterigiums, hidrops, higroma cístico, siendo el pterigium la característica obligatoria de este. Se entiende como pterigium a los pliegues de piel a lo largo de la articulación, provocando contracturas articulares en flexión y consecuentemente artrogriposis (1,10).



Figura 1. Nótese maceración extensa, orejas de implantación baja, puente nasal amplio, cuello corto alado, ascitis, deformidades en flexión de todas las articulaciones mayores, asociadas a repliegues cutáneos.



Figura 2. Nótese orejas de implantación baja, cuello corto alado, ascitis, mielomeningocele (curva escoliástica), anomalías posicionales en flexión de las articulaciones mayores, asociadas a repliegues cutáneos.



Figura 3. Nótese pterigium en miembro superior izquierdo que produce contractura severa en flexión de la articulación.



Figura 4. Nótese las contracturas en flexión de las cuatro extremidades, escoliosis y malformación costal.

También se encuentra asociado a la presencia de otras alteraciones morfológicas frecuentes como son: hipoplasia pulmonar, facies anormales con hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, nariz plana, boca pequeña, paladar hendido, micrognatia, orejas de implantación baja, retardo del crecimiento intrauterino, hipoplasia cardiaca, hernia diafragmática, defectos oculares (cataratas), anomalías renales (hidronefrosis, displasia renal), anomalías esqueléticas, cordón umbilical corto (1,2,10-12). El caso aquí reportado presenta las características clásicas, pterigium, hidrops, hígroma quístico, además presentó mielomeningocele, hallazgo el cual no ha sido reportado en la literatura revisada.

La fisiopatología de esta afección es desconocida (1), pero estudios de genética molecular han demostrado que mutaciones en los genes *CHRNA1* y *CHRND* pueden causar este síndrome (8,9,13). No obstante Meyer-Cohen y cols (14), describen también la posibilidad de herencia ligada al cromosoma X recesivo y está documentado en la literatura casos de fetos abortados de padres primos en primer grado de origen marroquí con diagnóstico de Pterigium múltiple letal (15).

En el caso reportado, existe una relación de consanguinidad de segundo grado, tío-sobrino, lo cual sugiere una herencia recesiva autosómica y probable mutación en los genes *CHRNA1* y *CHRND*; sin embargo por ser de sexo masculino

no se puede descartar una herencia recesiva ligada al cromosoma X. En este caso y en los que el feto tiene un defecto congénito incompatible con la vida, lo ideal es tomar las muestras de sangre in útero cuando el feto aún está vivo, con lo cual se lograra con mayor probabilidad cultivo celular para cariotipo y extracción de DNA. En este caso se obtuvo muestra de sangre intracardiaca en el recién nacido muerto, sin lograrse los objetivos. Teniendo en cuenta las dificultades para realizar pruebas moleculares de defectos congénitos de baja prevalencia como en el Pterigium múltiple letal, el diagnóstico clínico toma trascendental importancia.

Sumando los hallazgos en las ecografías prenatales, las radiografías y autopsia se logra hacer un diagnóstico. Así es que todos estos antecedentes son trascendentales para el análisis del caso por un grupo multidisciplinario integrado por obstetras, especialistas en diagnóstico prenatal o medicina materno fetal, radiólogos, patólogos y genetistas.

El diagnóstico prenatal de esta patología es difícil, dada la dificultad en la visualización de los pterigium, sin embargo la presencia de higroma cístico, hidrops y contracturas en las extremidades en flexión marcada y sin movimientos, orientan el diagnóstico. Este empieza idealmente en la ecografías de las 11 a 14 semanas y 20 a 24 semanas, donde se deben identificar los hallazgos y solicitar una ecografía de detalle anatómico o nivel III (16). Con equipos de alta resolución y personal mejor entrenado se deberá hacer una observación milimétrica de toda la anatomía para configurar el síndrome con las características clásicas y otras frecuentemente asociadas al Pterigium múltiple letal, y así diferenciarlas con las de la artrogriposis múltiple congénita, el síndrome de Pena- Shokeir, la distrofia miotica congénita, y el síndrome de Escobar o pterigium no letal.

CONCLUSIÓN

Este es el primer caso de Pterigium múltiple letal descrito en Colombia. En la orientación diagnóstica de los hallazgos de higroma quístico, hidrops y contracturas en las extremidades, para la sospecha ecográfica de este síndrome, se debe tener un protocolo de manejo pre y post natal que incluya la ecografía de detalle anatómico, cordocentesis para cariotipo, extracción de DNA, pruebas moleculares para los genes CHRNG, CHRNA1 y CHRND, y en el recién nacido muerto la autopsia fetal, rayos X y discusión por grupo multidisciplinario, que hará el diagnóstico diferencial y propondrá la consejería reproductiva.

REFERENCIAS

- Hertzberg BS, Kliewer MA, Paulyson-Nunez K. Lethal multiple pterygium syndrome: antenatal ultrasonographic diagnosis. *J Ultrasound Med* 2000;19:567-60.
- Genetics home reference. Multiple pterygium syndrome. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-ptyerigium-syndrome>. Acceso: noviembre 2011.
- Larrandaburu M, Vaglio A, Lemes A, Quadrelli A, Quadrelli R. Síndrome de pterigium múltiple: recurrencia en una familia. *Arch Pediatr Urug* 2009;80:284-90.
- Bussiere JA. Developement abnormal d'un faisceau musculare acromio-mastoidien rudimentaire, malformation congenitale rare, observe'e a pondicherry (Indes Orientales). *Annales d'hygiene et de medecine coloniales* 1902;5:686-8.
- Frawley JM. Congenital webbing. *Am J Dis Child* 1925;29:799-805
- Gorlin RJ, Pindborg JJ, Cohen M. *Syndromes of the head and neck*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1976.
- Escobar V, Bixler D, Gleiser S, Weaver DD, Gibbs T. Multiple pterygium syndrome. *Am J Dis Child* 1978;132:609-61.
- Morgan NV, Brueton LA, Co P, Greally MT, Tolmie J, Pasha S, et al. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNG) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;79:390-5.
- Hoffmann K, Muller JS, Stricker S, Megarbane A, Rajab A, Lindner T, et al. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. *Am J Hum Genet* 2006;79:303-12.
- Die-Smulders CE, Vonsée HJ, Zandvoort JA, Fryns JP. The lethal multiple pterygium syndrome: prenatal ultrasonographic and postmortem findings; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35:283-9.
- Die-Smulders CE, Schrandt-Stumpel CT, Fryns JP. The lethal multiple pterygium syndrome: a nosological approach. *Genet Couns* 1990;1:13-23.
- Sciarone A, Verdiaglione P, Botta G, Franceschini P, Todros T. Prenatal diagnosis of lethal multiple pterygium syndrome in midpregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:218-9.
- Michalk A, Stricker S, Becker J, Rupps R, Pantzar T, Miertus J, et al. Acetylcholine receptor pathway mutations explain various fetal akinesia deformation sequence disorders. *Am J Hum Genet* 2008;82:464-76.
- Meyer-Cohen J, Dillon A, Pai GS, Conradi S. Lethal multiple pterygium syndrome in four male fetuses in a family: evidence for an X-linked recessive subtype? (Letter). *Am J Med Genet* 1999;82:97-9.
- Van Regemorter N, Wilki P, Englert Y, El Khaze N, Alexander S, Rodesch F, Milaire J. Lethal multiple pterygium syndrome. *Am J Med Genet* 1984;17:827-34.
- Saldarriaga W, Artuz M. Ayudas Diagnósticas en Obstetricia. En: Saldarriaga W, Artuz M. *Fundamentos de Ginecología y Obstetricia*, Colombia 2010. Ed.: Programa Editorial Universidad Del Valle. pp 265-77.

Casos Clínicos

Metástasis ováricas de carcinoma de células pequeñas de pulmón

Beatriz Rojas P.¹, Belén Carazo H.², Aldonza Ania L.³, Lorena Guardia D.¹,
Teresa Arribas M.¹, Jesús Florián G.⁴, Rosa Oncins T.⁵

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Barbastro. ²Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital de Barbastro. ⁴Unidad de Oncología Médica, Hospital de Barbastro. ⁵Unidad de Anatomía Patológica, Hospital de Barbastro. Huesca, España.

RESUMEN

La incidencia de cáncer de pulmón sigue aumentando, sobre todo en las mujeres y, aunque las metástasis en ovario son raras, hay que tenerla en cuenta en el estudio de extensión y seguimiento del mismo, porque en la mayoría de los casos en el momento del diagnóstico se verifica diseminación a distancia. Presentamos el caso de una paciente de 29 años en la que se planteó duda diagnóstica inicialmente entre tumor ovárico maligno con metástasis pulmonares versus linfoma, llegándose al diagnóstico final de carcinoma de células pequeñas tipo oat-cell de pulmón con metástasis ováricas.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer de pulmón, células pequeñas, metástasis ováricas*

SUMMARY

The incidence of lung cancer is increasing, especially in women, and although metastasis in the ovary is uncommon it should be taken into account in the extension study and monitoring of the same because distant spread is verified in most cases at the time of diagnosis. We report the case of a 29-year-old patient which diagnostic doubt arose initially from malignant ovarian tumor with lung metastases or lymphoma, and she came to the final diagnosis of small cell carcinoma oat-cell type of lung with ovarian metastases.

KEY WORDS: *Lung cancer, oat-cell, ovarian metastases*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad oncológica en los países desarrollados y el segundo cáncer más común que afecta tanto a hombres como mujeres (1). El carcinoma de células pequeñas supone un 10-15% de todos los cánceres de pulmón (1). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparecen habitualmente en fase tardía y con metástasis a distancia, excluyendo en la mayoría de los casos la posibilidad de curación. Aunque la diseminación pueda ocurrir a cualquier localización, los órganos

más frecuentemente afectados son cadenas ganglionares, pleura, hueso, hígado, glándulas suprarrenales y cerebro. Los tumores ováricos metastásicos son raros, estimándose su incidencia en un 6-22%, la mayoría de los mismos de origen gastrointestinal (2). Las metástasis ováricas de un cáncer de pulmón representan un 2-4% del total de masas ováricas metastásicas (2). El carcinoma de células pequeñas de pulmón metastatiza en ovario con más frecuencia que otros subtipos, hasta un 40% de las metástasis ováricas de un tumor primario de pulmón corresponden a un oat-cell (3). Presentamos el caso de una paciente de 29 años, no fumadora,

en que las metástasis ováricas se diagnosticaron antes que el cáncer de pulmón primario.

Caso clínico

Paciente de 29 años, no fumadora y sin antecedentes patológicos de interés, de origen marroquí, residente en España desde hace 11 años. Dos embarazos con partos eutócicos, el último en 2008. Última revisión ginecológica con ecografía vaginal normal en octubre de 2010, desde entonces en tratamiento con anticoncepción hormonal oral con buena tolerancia y menstruaciones regulares.

Ingresa de urgencia a cargo del servicio de Medicina Interna por astenia, anorexia y tos no productiva de meses de evolución, que no cedía con antitusivos ni antiinflamatorios, y ocasionalmente con fiebre. A la exploración se objetiva adenopatía de 1 cm supraclavicular izquierda y otra axilar derecha, normoventilación a la auscultación pulmonar. La analítica general es normal y los marcadores tumorales (CA125, CA15.3, CA19.9 y CEA) negativos. La radiografía de tórax es normal.

Se solicita TAC toraco-abdomino-pélvico que informa de masa heterogénea en región parahiliar superior izquierda que condiciona estenosis de la rama superior de la arteria pulmonar y obliteración de ramas lobar y segmentarias de lóbulo superior, lesión lítica en quinta costilla izquierda y en L4, lesiones focales hepáticas sólidas (Figura 1).

En pelvis se identifica útero con hiperrealce heterogéneo inespecífico en región fúndica, en un área de morfología nodular de 4 cm, y formaciones sugestivas de nódulos y masas en región pélvica, las de mayor tamaño de densidad heterogénea de 52 x 48 mm en la zona antero lateral derecha, altamente sospechosas de implantes, sin poder visualizarse ovarios. Pequeña cantidad de líquido peritoneal en región pélvica.

Con la sospecha de masas pélvicas piden colaboración a Ginecología. La paciente no presenta dolor abdominal, dismenorrea, dispareunia o ningún otro síntoma ginecológico. A la exploración se objetivan genitales externos normales, vagina limpia, cuello de múltipara, útero en anteflexión normal, móvil y no doloroso, sensación de masa en anejo derecho de aproximadamente 6 cm, indurada, móvil, no dolorosa. El anejo izquierdo no se delimita con claridad.

Se realiza ecografía vaginal y abdominal que informa de útero en anteflexión normal de 67 x 35 mm, con endometrio proliferativo de 4,7 mm. Tumoración sólida, irregular, de 71 x 45 mm en anejo derecho, contigua a fondo uterino pero claramente diferenciada de él por una fina lámina de líquido libre y a la palpación manual vía abdominal y con la sonda vía vaginal. En anejo izquierdo otra masa de similares características pero con componente sólido-líquido, en conjunto de aproximadamente 55 x 37 mm. Al aplicar el Doppler color se constata en ambas masas abundante vascularización periférica y central, y

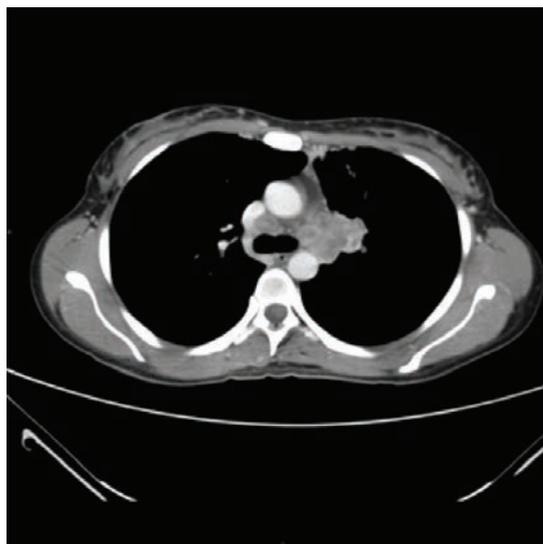


Figura 1. TAC torácico. Masa pulmonar en región parahiliar izquierda.

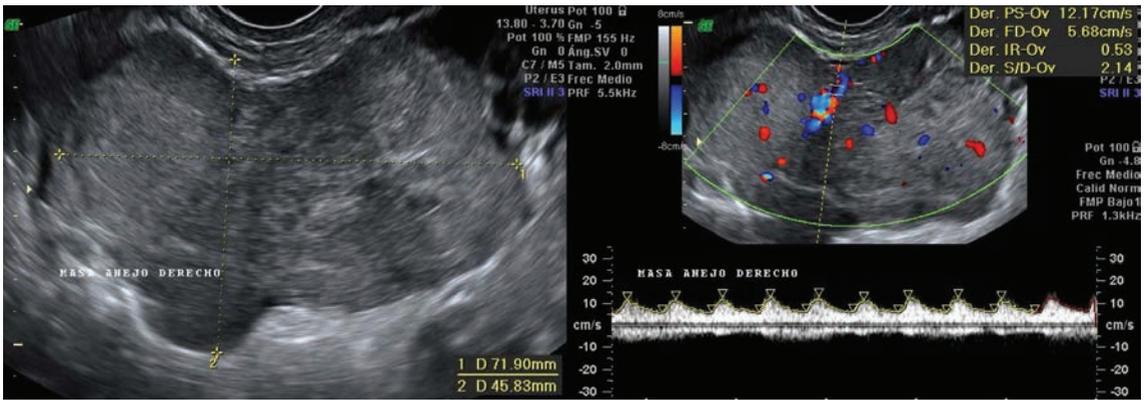
ondas de velocidad de flujo de baja resistencia, por todo ello con alta sospecha de malignidad. Mínima cantidad de líquido libre en Douglas (Figuras 2-5).

Ante la sospecha de tumor de Krukenberg de posible origen gástrico se realiza gastroscopia que resulta normal, y broncoscopia para intentar llegar al diagnóstico sin tener que realizar laparotomía exploradora. La broncoscopia informa de carcinoma de pulmón de células pequeñas tipo oat-cell (Figura 6).

Se comenta el caso con el servicio de Oncología y se decide quimioterapia sin necesidad de biopsiar la tumoración ovárica bilateral, asumiéndola como metástasis ovárica de un tumor pulmonar primario. Se inicia tratamiento con quimioterapia (cisplatino-topotecan como primera línea, seguido de cisplatino-etopóxido, 5 ciclos). A los 6 meses del diagnóstico se trata con radioterapia holocraneal y quimioterapia con taxol semanal por metástasis cerebrales (Figura 7). Dado el empeoramiento rápido del proceso, la paciente decide trasladarse a su país de origen para tratamiento paliativo, perdiendo el seguimiento 10 meses tras el diagnóstico, con metástasis hepáticas, cerebrales, óseas, ováricas y peritoneales en el último control.

DISCUSIÓN

Sólo un 10-20% de los cánceres descubiertos en los ovarios son metastásicos de origen no genital (4), siendo los más frecuentes mama, tracto gastrointestinal y colon (5,6). Habitualmente son bilaterales (7), aparentan una tumoración difusa ovárica, a veces sólida, de apariencia fibrosa. La diferenciación entre lesión primaria o metastásica es fundamental, pues implica diferente tratamiento y pronóstico (8). Así en nuestro caso, lo primero que



Figuras 2 y 3. Masa sólida anexial derecha con moderada vascularización.



Figuras 4 y 5. Masa anexial izquierda de similares características.

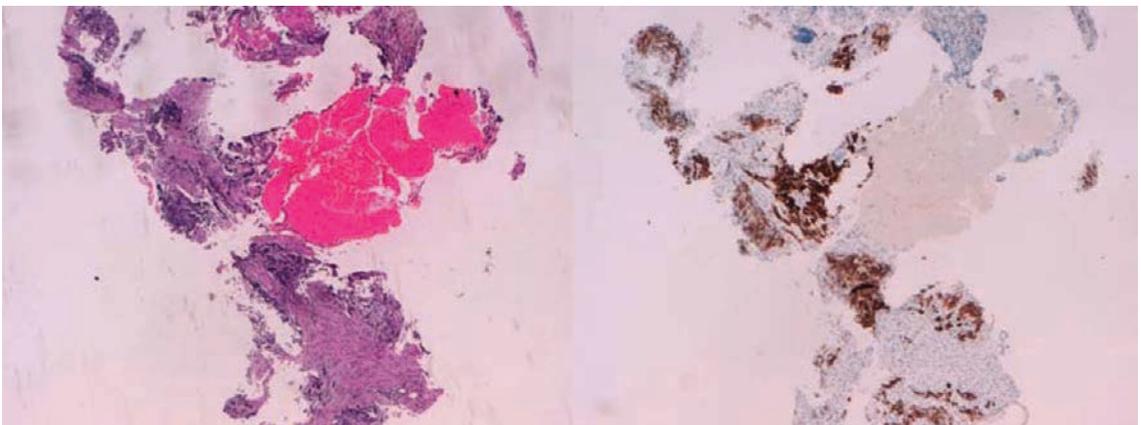


Figura 6. Tinción hematoxilina-eosina. Tinción sinaptofisina (+).

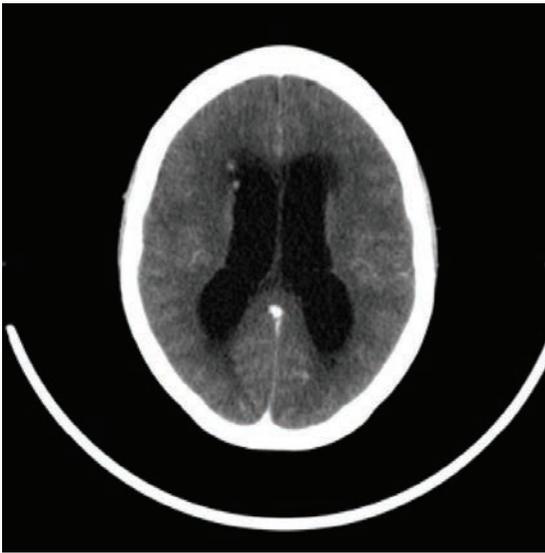


Figura 7. TAC cerebral. Metástasis subependimarias.

nos llamó la atención fue la bilateralidad y esto, junto con las características de las masas (sólidas) y el aumento de la vascularización con el Doppler color, nos hizo pensar en tumor metastásico, a pesar de la juventud de la paciente.

El carcinoma pulmonar es una causa rara de metástasis ováricas, siendo responsable de apenas el 0,4% de los casos (9,10). De hecho, en una revisión de la bibliografía sólo hemos encontrado menos de 50 casos y en la mayoría de las series de metástasis ováricas, no aparecen casos de tumor pulmonar primario. En la serie más amplia (3), sobre 32 casos de metástasis ovárica de cáncer de pulmón, el 44% eran tumores de células pequeñas, de este modo, este subtipo de tumor parece tener más riesgo de asentar en el ovario que otros subtipos de carcinomas pulmonares (2).

Aunque la mayoría de los casos publicados en la literatura, la neoplasia pulmonar es diagnóstica en primer lugar y la metastatización anexial suele ser al cabo de un año (11), sí que es más común en las neoplasias de células pequeñas el diagnóstico simultáneo del tumor primario pulmonar y de la metastatización anexial, como ocurrió en el caso que nos ocupa (12).

El cáncer de pulmón de células pequeñas es un tumor de gran agresividad, siendo la supervivencia media al diagnóstico de 10-15% a los 5 años, a pesar de un tratamiento quimioterápico intensivo, recortándose la supervivencia media a 8 meses tras el diagnóstico de metástasis ováricas (13), lo que indica que el pronóstico de las metástasis ováricas es muy pobre.

CONCLUSION

El diagnóstico diferencial de las masas ováricas de aspecto maligno debe incluir las metástasis a pesar de su rareza, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que conlleva. No debemos precipitarnos a una cirugía agresiva que en muchos casos, no será curativa, sobre todo en el caso de una enfermedad metastásica diseminada. Debido a la incidencia creciente de carcinoma pulmonar en la mujer, los ovarios no deben ser excluidos de las localizaciones secundarias del mismo.

REFERENCIAS

1. Cancer Facts and Figures 2013. American Cancer Society, 2013. Disponible en: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/index>. Acceso el 29 de abril de 2013.
2. Losito N, Scaffa C, Cantile M, Botti G, Constanzo R, Manna A, *et al*. Lung cancer diagnosis on ovary mass: a case report. *J Ovarian Res* 2013;6:34.
3. Irvin JA, Young RH. Lung carcinoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic study of 32 cases emphasizing their morphologic spectrum and problems in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:997-1006.
4. Choi HJ, Lee JH, Kang S, Seo SS, Choi JI, Lee S, Park SY. Contrast-enhanced CT for differentiation of ovarian metastasis from gastrointestinal tract cancer: stomach cancer versus colon cancer. *Am J Roentgenol* 2006;187:741-5.
5. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff M. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol Oncol* 2004;93:87-91.
6. Fujiwara K, Ohishi Y, Koike K, Sawada S, Moriya T, Kohno I. Clinical implications of metastases to the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;59:124-8.
7. De Waal YR, Thomas CM, Oei AL, Sweep FC, Malsuger LF. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin and characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1160-5.
8. Yada-Hashimoto N, Yamamoto T, Kamiura S, Seino H, Oha H, *et al*. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol* 2003;89:314-7.
9. Khunamornpong S, Suprasert P, Chiangmai WN, Siriaunkgul S. Metastatic tumors to the ovaries: a study of 170 cases in northern Thailand. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:132-8.
10. Ketata W, Msaad S, Feki W, Toumi N, Frikha M, Makni S, Ayoub A. Ovarian metastasis from bronchial carcinoma. *Rev Mal Respir* 2011;28:101-5.
11. Young RH, Scully RE. Ovarian metastases from cancer of the lung: problems in interpretation- a report of seven cases. *Gynecol Oncol* 1985;21:337-50.
12. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer* 1984;53:1978-84.
13. Sun C, Liu X, Zhang G, Wang W. Small cell lung carcinoma metastatic to the ovary: report of two cases. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2010;13:1165-8.

Documentos

¿Pueden los ácidos grasos omega 3 y 6 contrarrestar los efectos negativos de la obesidad en la gestación?

Johana Escobar H.^a, Lina Estrada A.^a, Lina Gómez G.^a, Aura María Gil V., MSc^b, Angela Cadavid J., PhD^c.

Grupo Reproducción, Sede de Investigación Universitaria (SIU). Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^a Microbióloga y Bioanalista. ^b Bióloga. ^c Médica.

RESUMEN

La obesidad se define como el exceso de grasa corporal que pone en peligro la salud, aumentando la morbilidad y la mortalidad de la población. El índice de masa corporal es el indicador más usado para la determinación de la obesidad, y durante el embarazo se calcula de acuerdo a las modificaciones de Rosso-Mardones. Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de la obesidad en el embarazo oscila desde 1,8 hasta 25,3%, y la obesidad antes y durante la gestación constituye un importante factor de riesgo tanto para las complicaciones maternas como fetales. En la presente revisión de literatura, se detallan los efectos desencadenados por la obesidad gestacional, como los cambios en el perfil lipídico y el aumento significativo de la respuesta inflamatoria y del estrés oxidativo. A su vez, se describe la función de los ácidos grasos omega en el embarazo, los cuales han mostrado disminuir los efectos nocivos en las mujeres gestantes obesas, debido a su actividad hipolipemiente, antiinflamatoria y antioxidante.

PALABRAS CLAVE: *Obesidad, embarazo, hiperlipidemia, inflamación, estrés oxidativo, ácidos grasos omega*

SUMMARY

Obesity is defined as an excess of body fat that endangers the health, increasing morbidity and mortality of the population. The body mass index is the indicator used to determine obesity, and during pregnancy is calculated according to changes in Rosso-Mardones. According to the World Health Organization, the prevalence of obesity in pregnancy ranges from 1.8 to 25.3%, and obesity before and during pregnancy is an important risk factor for both maternal and fetal complications. In this review of literature detailing the effects triggered by gestational obesity, such as changes in lipid profile, and significant increase of the inflammatory response and oxidative stress. In turn, it describes the role of omega fatty acids in pregnancy, which has shown to decrease the harmful effects in obese pregnant women because of their lipid lowering, anti-inflammatory and antioxidant activities.

KEY WORDS: *Obesity, pregnancy, hyperlipidemia, inflammation, oxidative stress, omega fatty acids*

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo se producen diversos cambios fisiológicos y metabólicos, que dan lugar a la formación y/o transformación de estructuras maternas necesarias para la gestación, como la placenta y las glándulas mamarias. A su vez, estos cambios, propician el aumento de depósitos de grasa requeridos para el crecimiento y el desarrollo fetal (1); sin embargo, cuando se presenta exceso de grasa, puede desencadenarse la obesidad gestacional y aumentar la probabilidad de complicaciones en el parto y enfermedades en el embarazo como la diabetes y la preeclampsia (2).

Es importante que la mujer tenga un peso adecuado antes y durante el embarazo. En primera instancia, se debe considerar el peso preconcepcional de la madre, el cual se clasifica según Rosso-Mardones por el Índice de Masa Corporal (IMC): peso bajo $\leq 19,8$, peso normal $19,8$ a $< 26,1$; sobrepeso $26,1$ a < 29 y obesidad ≥ 29 . Durante la gestación, es normal que la madre aumente de 11 a 16 kg de peso que favorecen el desarrollo fetal, distribuidos así: $1,5$ a $1,8$ kg en el primer trimestre; $3,5$ kg en el segundo y el resto en el tercero ($0,4$ kg/semana) (3). De igual manera, los diferentes componentes del perfil lipídico aumentan, originando un estado de estrés oxidativo, que no es perjudicial para la madre ni el feto; sin embargo, en las mujeres gestantes con obesidad, estos dos eventos se presentan de una forma exacerbada, conllevando a estados inflamatorios y oxidativos en la madre que alteran el transcurso normal del embarazo (4).

Los ácidos grasos omega han mostrado contrarrestar las complicaciones generadas por la obesidad debido a su actividad hipolipemiente, antiinflamatoria y antioxidante (5). Por este motivo, el objetivo de la presente revisión de literatura es resaltar el papel que podría tener la dieta rica en ácidos grasos omega en las mujeres gestantes con obesidad.

HIPERLIPIDEMIA

Generalidades. La hiperlipidemia es un trastorno caracterizado por la elevación anormal del colesterol (CT) y/o triglicéridos (TG) en el plasma, que puede presentarse debido a alteraciones en el proceso de absorción de las grasas de la dieta, en la síntesis endógena de lípidos y en el transporte reverso de CT al hígado. El CT se puede encontrar libre o esterificado con ácidos grasos, y ambas formas, al igual que los TG y los fosfolípidos, circulan en la sangre unidas a proteínas específicas denominadas apolipoproteínas, formando complejos macromoleculares denominados lipoproteínas (6).

Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. Durante el embarazo, la unidad feto placentaria se desarrolla a expensas de la madre, presentándose dos etapas: 1) etapa anabólica, que corresponde a los dos primeros tercios del embarazo y es cuando se incrementan los depósitos grasos de la madre; 2) etapa catabólica, se da lugar en el último tercio del embarazo, y es cuando se produce una movilización acelerada de las reservas grasas de la madre hacia el feto (7) (Figura 1).

El metabolismo lipídico durante el primer trimestre del embarazo se caracteriza porque las lipoproteínas de alta densidad (HDL) unidas al CT (HDL-C), y el CT libre están ligeramente aumentados; por el contrario, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) unidas al CT (LDL-C), los TG y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) disminuyen en comparación con las mujeres no embarazadas, y con el segundo y tercer trimestre de la gestación (8). En el segundo trimestre del embarazo, el perfil lipídico aumenta significativamente y en el tercer trimestre, la concentración de CT, LDL-C, HDL-C, TG y VLDL incrementa en comparación con las mujeres no gestantes. Por su parte, las HDL alcanzan su máxima concentración en la semana 25, decrece en la semana 32 y a partir de ésta, se mantiene constante el resto del embarazo, y las LDL alcanzan su máxima concentración cerca de la semana 36, como consecuencia de los efectos hepáticos del estradiol y de la progesterona (8). De otro lado, el transporte de TG no se reduce durante la gestación pero éste se ve afectado cuando las concentraciones de CT son altas o con la disminución de la lipoproteína lipasa encargada de hidrolizar a los TG de las LDL, descomponiéndolos en ácidos grasos y glicerol, lo que conlleva a un estado de hiperlipidemia en la madre durante toda la gestación (8). Las mujeres con obesidad en el embarazo presentan una alteración significativa en el perfil lipídico, comparado con el que presentan las mujeres gestantes con IMC inferior a 30 kg/m² (9).

En conclusión, durante la gestación es usual que aumenten los componentes del perfil lipídico, los cuales no son perjudiciales para la madre y el feto; sin embargo en las mujeres gestantes con obesidad, este aumento se produce de manera exacerbada, lo que conlleva a alteraciones metabólicas en la madre y finalmente, puede afectar el desarrollo normal del embarazo y del feto. Específicamente, cuando se presenta un desorden lipídico durante la gestación, la madre tiene un mayor riesgo de presentar diabetes mellitus, síndrome nefrótico, partos prematuros, alteración en el desarrollo de la placenta y preeclampsia. En el feto por su parte, este desorden lipídico puede causar lesiones en los vasos sanguíneos con aumento de la morbimortalidad (4).

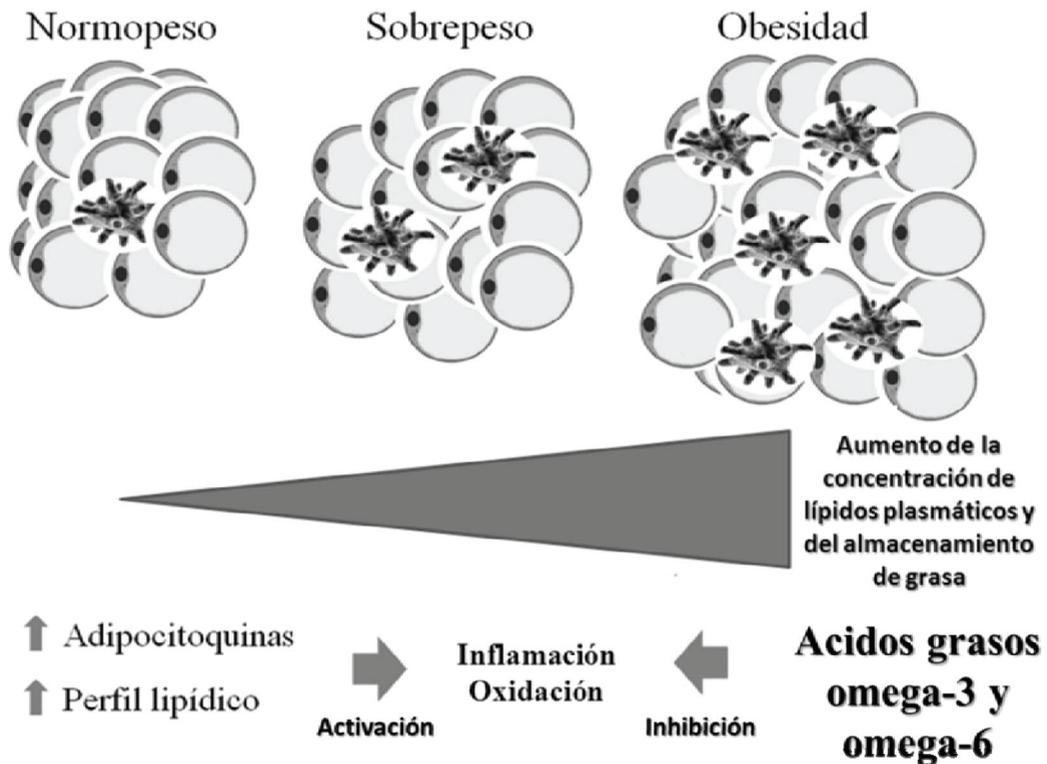


Figura 1. Adaptación metabólica durante la gestación. En condiciones normales, la gestación requiere de una adaptación metabólica especial para la remodelación del tejido adiposo. Si bien, es necesario un aumento de la concentración de lípidos plasmáticos y del almacenamiento de grasa, a medida que aumenta el índice de masa corporal de la gestante, este proceso se realiza de una manera exacerbada, incrementando la secreción de adipocitocinas y del perfil lipídico. Lo anterior, conlleva a un aumento en la expresión de genes proinflamatorios que produce un estado de inflamación, el cual es contrastado por la actividad antiinflamatoria de los omegas-3 y omega-6.

INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD

El tejido adiposo ha sido tradicionalmente considerado como un órgano de almacenamiento de energía. Las células propias de este tejido son los adipocitos, los cuales tienen la capacidad de secretar adipocitocinas, y sustancias vasoactivas (10). Las adipocitocinas se dividen en dos grupos: 1) moléculas específicas del tejido adiposo como la adiponectina, la leptina, la resistina y la visfatina y, 2) moléculas no específicas secretadas por otros tejidos además del tejido adiposo, como son el TNF, la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6), el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y la angiotensina (10). Se ha encontrado una correlación positiva entre las adipocitocinas y

el IMC, la circunferencia de la cintura, la triglicéridemia, la insulinemia y la resistencia a la insulina; además, estas citocinas se encuentran implicadas en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina), la activación del sistema inmune (TNF, IL-1, IL-6, resistina) y la función vascular (angiotensina, PAI-1) (11).

En las mujeres gestantes hay diferencias en la concentración de adipocitocinas con respecto a las mujeres no gestantes, ya que algunas de estas moléculas, específicas del tejido adiposo como la resistina y la leptina son producidas por la placenta (11). En la Tabla I se presenta un resumen de cómo se regula la concentración de adipocitocinas durante la gestación normal.

Tabla I
REGULACIÓN DE ADIPOCITOCINAS DURANTE LA GESTACIÓN NORMAL

	NO GESTACIÓN	GESTACIÓN		
		Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
RESISTINA	Concentración basal	Concentración basal	Concentración basal	Incremento
LEPTINA	Concentración basal	Incremento	Incremento	Incremento
ADIPONECTINA	Concentración basal	Incremento	Disminución	Disminución
VISFATINA	Concentración basal	Concentración basal	Incremento	Disminución

Resistina. El papel de la resistina en la madre se ha relacionado con un estado de sensibilidad reducida a la insulina en las últimas etapas del embarazo, contribuyendo a la presentación de la hiperglicemia postprandial, la cual favorece el desarrollo fetal (11). Adicionalmente, Di Simone y cols (12), encontraron que la resistina es capaz de incrementar la capacidad invasiva de líneas trofoblásticas de primer trimestre y, estudios más recientes, han demostrado el papel positivo de esta adipocitocina sobre el proceso de angiogénesis, en donde la resistina estimuló la proliferación, migración y formación de estructuras tubulares por células endoteliales.

Las concentraciones séricas de resistina son similares en mujeres no gestantes y mujeres gestantes que se encuentran en el primer o segundo trimestre de la gestación; sin embargo, esta adipocitocina incrementa significativamente durante el tercer trimestre del embarazo (13). La expresión de resistina placentaria es significativamente mayor en la placenta a término que en las vellosidades coriónicas de primer trimestre, confirmando que la producción placentaria de ésta, representa la principal causa del incremento de resistina sérica durante la gestación (13).

Leptina. La placenta humana expresa altas cantidades de ARN mensajero y proteína de la leptina durante todo el embarazo (11), sin embargo, incrementa significativamente en el primer y en el último trimestre de la gestación comparado con mujeres no gestantes, y disminuye a concentraciones pregestacionales inmediatamente después del parto. La producción de leptina y de los receptores de leptina de las variantes OB-Rb y OB-Ra se encuentran localizados en las células del sincitiotrofoblasto que están en contacto con la sangre materna, con el citotrofoblasto extraveloso y con el endotelio vascular fetal. Por su parte, se ha sugerido que la leptina promueve la invasión trofoblástica y tiene un papel importante en el proceso de la angiogénesis, posiblemente al estar involucrada en la formación de nuevos vasos placentarios (11). De otro lado, las concentraciones de leptina están incrementadas en

embarazos asociados con preeclampsia, IMC >25 kg/m², diabetes gestacional o hiperinsulinemia (14).

Adiponectina. La función de la adiponectina es mejorar la sensibilidad a la insulina, actuando a través de receptores específicos en el músculo esquelético y en el hígado, en donde es capaz de incrementar el consumo de glucosa e inhibir la gluconeogénesis, respectivamente (11). Sin embargo, esta acción podría prevenir que se produjese un estado diabetogénico fisiológico entre el segundo y el tercer trimestre del embarazo, absolutamente requerido para el rápido crecimiento fetal. Además, se ha observado que la adiponectina suprime el transporte transplacentario de aminoácidos y nutrientes mediado por insulina; por lo tanto, se ha sugerido que durante el embarazo disminuyen las concentraciones de adiponectina que contribuyen a la pérdida de sensibilidad a la insulina y que esta reducción se produce principalmente entre el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, se han encontrado mayores concentraciones de adiponectina en la gestación comparado con las encontradas en el período posparto (11). La adiponectina es capaz de modular el proceso de la placentación al favorecer la migración y la diferenciación trofoblástica sin necesidad de inducir e incrementar la respuesta mitogénica. Adicionalmente, se ha considerado que la adipocitocina tiene un efecto inmunomodulador en la interfase materno-fetal debido a su capacidad de incrementar la expresión de CD24 y Siglec10 en células trofoblásticas a término. Ambas moléculas tienen la capacidad de regular negativamente la respuesta inmune materna ante los antígenos fetales (15). De otro lado, se ha observado que la adiponectina propicia in vivo la diferenciación de las células endoteliales de vena umbilical humana a redes de estructuras tubulares y promueve el crecimiento de vasos sanguíneos (16).

Visfatina (conocida también como factor estimulante de colonias de células pre-B o PBEF). Es una citocina que se expresa en el tejido graso visceral y

sus niveles circulantes se correlacionan con la obesidad. La liberación de visfatina puede ser regulada por la glucosa y la insulina, e incrementa con la degradación progresiva de células beta (17). En mujeres gestantes, la concentración plasmática media de visfatina incrementa en el segundo trimestre de la gestación y disminuye en el último trimestre del embarazo (18). La visfatina está relacionada con el metabolismo de las HDL y existen reportes de su incremento en diabetes gestacional tipo 1 y tipo 2 y obesidad gestacional (17). Adicionalmente, se han encontrado incrementadas las concentraciones de visfatina séricas en el primer trimestre de la gestación en mujeres que desarrollaron preeclampsia por un mecanismo no relacionado a la perfusión placentaria alterada, y en mujeres que presentaron diabetes gestacional (19,20).

ESTRÉS OXIDATIVO

El embarazo se acompaña de una demanda energética elevada, un incremento en los requerimientos de oxígeno y un aumento de la carga prooxidante, lo que normalmente produce un estado de estrés oxidativo. En la gestación normal, la tasa de producción de especies reactivas de oxígeno se compensa mediante su eliminación por factores antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos (21); sin embargo, en embarazos complicados como preeclampsia, hipertensión asociada al embarazo y diabetes gestacional, la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno vence a las defensas antioxidantes, lo cual conduce a un mayor grado de oxidación (21).

Las madres obesas tienen una baja actividad antioxidante total y bajas concentraciones de vitamina C y E, actividades disminuidas de las enzimas glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa; altos niveles de TG, radicales hidropéroxidos y grupos carbonilo en las proteínas comparado a las madres control con peso normal. De otro lado, los recién nacidos de madres obesas tienen disminuida tanto la actividad antioxidante total como las vitaminas antioxidantes; además tienen radicales hidropéroxidos incrementados comparado con los recién nacidos control. Por lo anterior, se ha sugerido que el imbalance oxidante/antioxidante es un factor importante causante de estrés fetal en las mujeres gestantes obesas (9).

Finalmente, se ha encontrado una asociación entre el IMC materno, los niveles de CT y la oxidación de las LDL en la madre, lo que puede contribuir al aumento de las complicaciones en el embarazo con obesidad (22). Los lípidos oxidados presentes en las LDL podrían causar la oxidación de membranas celulares endoteliales, ya que las LDL son tomadas por las células y los lípidos oxidados son incorporados en la membrana celular. La oxidación de membranas de células endoteliales permite que

éstas pierdan proteínas y por lo tanto, podría explicar el edema y la proteinuria característicos de la preeclampsia (23).

OMEGA 3 y 6

Los ácidos grasos poli-insaturados (AGPI) omega-3, como el ácido eicosapentanoico (EPA) y omega-6, como el ácido araquidónico (AA) son componentes estructurales de las células del cuerpo e importantes para el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso y visual de los humanos. Ambos ácidos grasos aportan fluidez a las membranas celulares, permitiendo el movimiento de proteínas en su superficie y dentro de la bicapa lipídica (24). Los ácidos grasos omega tienen varios efectos importantes para el organismo: son hipolipemiantes, antiinflamatorios o proinflamatorios y antioxidantes; el consumo de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 durante el embarazo y la lactancia, beneficia el desarrollo del cerebro fetal e infantil y reduce los nacimientos prematuros (25). Durante la gestación, los ácidos grasos pasan de la madre al feto por transferencia placentaria; la placenta humana no tiene la capacidad para elongar y desaturar los AGPI precursores, sin embargo, es selectivamente permeable a los ácidos grasos de origen materno (1).

El efecto anti o proinflamatorio de los ácidos grasos omega-3 y omega-6, se lleva a cabo mediante la modulación de moléculas como la proteína C reactiva, la IL-6, el TNF y la leptina, los cuales son marcadores de inflamación e incrementan el número de receptores de insulina en varios tejidos (5). A partir de los ácidos grasos omega-6 se derivan eicosanoides que modulan la respuesta inflamatoria, aumentando la vasodilatación y la permeabilidad vascular (24). Por su parte, los ácidos grasos omega-3, reducen la formación de los eicosanoides derivados de los ácidos grasos omega-6, y por este motivo, es conveniente mantener una dieta balanceada que contenga proporciones similares de ambos ácidos grasos, ya que comparten receptores en las mismas células diana por lo que sus efectos son antagónicos (24).

De otro lado, existen situaciones que pueden alterar el aporte nutricional materno-fetal, ya que pueden disminuir considerablemente las reservas de AGPI, entre ellas se destacan: la alimentación inadecuada, el consumo de grasas y aceites con alta proporción de omega-6 y bajo aporte de omega-3; embarazos periódicos en los que la madre no alcanza a recuperar las reservas de ácidos grasos para la siguiente gestación o un embarazo múltiple (26). Se estima que el feto durante el último tercio del período gestacional, y el recién nacido durante los primeros 6 meses de vida, requieren de un aporte significativo de AA y de EPA, debido a que la velocidad de transformación de sus precursores hepáticos no es suficiente para cubrir los requerimientos metabólicos

de estos ácidos grasos. De esta forma, se estima que la dieta materna influye en la fisiología del crecimiento prenatal y posnatal; la nutrición inadecuada del embrión afecta la vida después del nacimiento, y los efectos de la dieta materna en la gestación temprana son especialmente importantes (26).

A continuación se describen algunos efectos benéficos que tiene el consumo de ácidos grasos omega-3 en la gestación, los cuales han sido ampliamente estudiados.

Efecto hipolipemiante. Se produce a través de la actividad de dos factores de transcripción que interactúan con los ácidos grasos de cadena larga: 1) el receptor activado por el proliferador de peroxisomas, que participa en la activación de los procesos de oxidación de los ácidos grasos, y 2) la proteína fijadora del elemento regulador del CT, que participa en la inhibición de la síntesis de TG. La interacción entre estos factores de transcripción permite inhibir la síntesis de ácidos grasos reduciendo la disponibilidad del sustrato para la producción de TG (27).

Regulación de la actividad del factor nuclear kappa B (NF- kB). NF- kB es generalmente activado por el TNF; posee un papel bifásico en el proceso inflamatorio local y puede inducir la expresión de moléculas de adhesión, como también disminuir las alteraciones de la función endotelial al reducir la producción de óxido nítrico (28).

Efectos generales sobre el embarazo y el neonato. Los ácidos grasos omega-3 tienen un moderado efecto sobre la mayor duración del embarazo y el peso al nacer pero no son suficientes para plantear una recomendación general con el fin de evitar los partos prematuros. De otro lado, la mayoría de los trabajos de investigación han encontrado diferencias estadísticamente significativas bien sea en pruebas visuales o cognitivas en la descendencia y el efecto de los omega-3 en la disminución de biomarcadores alergénicos en los infantes; además, se ha observado que la suplementación de estos ácidos grasos puede que no tenga un beneficio medible, pero su bajo consumo puede tener repercusiones graves principalmente en bebés nacidos prematuramente. Finalmente, se ha descrito que tanto el exceso como el déficit de ácidos grasos omega-3 en la dieta pueden causar retraso del crecimiento postnatal, y alteraciones sensoriales y neurológicas en la descendencia (29).

CONCLUSIONES

Durante un embarazo normal cambian la mayoría de los componentes del perfil lipídico, aumenta el estrés oxidativo y persiste una respuesta inflamatoria moderada, pero en un embarazo con obesidad, hay un aumento exacerbado de estos mecanismos, aumentando la morbimortalidad materna y fetal, como un factor determinante para las enfermedades pre y postparto que pueden sufrir

ambos. Por su parte, es importante resaltar que el equilibrio en cuanto a los requerimientos de ácidos grasos omega-3 y omega-6, puede contribuir con la regulación de los componentes del perfil lipídico alterados; de igual manera, la capacidad antioxidante y antiinflamatoria de los ácidos grasos omega-3, puede contrarrestar algunos efectos adversos de la obesidad en el embarazo.

FUENTES DE FINANCIACIÓN. Este trabajo fue financiado por Sostenibilidad Universidad de Antioquia 2013-2014 y Fondo Doc-torados Nacionales- COLCIENCIAS.

REFERENCIAS

- Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 2000;54 Suppl 1:S47-51.
- Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, *et al.* Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(5):482 e1-8.
- Mardones F, Rosso P. [Design of a weight gain chart for pregnant women]. *Rev Med Chil* 1997;125(12):1437-48.
- Sirimi N, Goulis DG. Obesity in pregnancy. *Hormones (Athens)* 2010;9(4):299-306.
- Rodríguez M, Tovar A, Del Prado M, Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Rev Invest Clin* 2005;57(3):457-72.
- Lithell H. Hypertension and hyperlipidemia. A review. *Am J Hypertens* 1993;6(11 Pt 2):303S-8S.
- Abduljalil K, Furness P, Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Soltani H. Anatomical, physiological and metabolic changes with gestational age during normal pregnancy: a database for parameters required in physiologically based pharmacokinetic modelling. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(6):365-96.
- Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A, *et al.* Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002;162(2):425-32.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM* 2001;94(7):347-56.
- Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013;33(1):2-13.
- D'Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors* 2012;38(1):14-23.
- Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, Castellani R, D'Asta M, Caforio L, *et al.* Resistin regulates

- human choriocarcinoma cell invasive behaviour and endothelial cell angiogenic processes. *J Endocrinol* 2006;189(3):691-9.
13. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocr Metab* 2003;88(3):1394-7.
 14. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 2):979-83.
 15. McDonald EA, Wolfe MW. The pro-inflammatory role of adiponectin at the maternal-fetal interface. *Am J Reprod Immunol* 2011;66(2):128-36.
 16. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279(2):1304-9.
 17. Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, Barlas I, Margeli A, Boutsiadis A, et al. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clin Chem* 2007;53(8):1477-83.
 18. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *J Perinat Med* 2009;37(3):206-17.
 19. Ferreira AF, Rezende JC, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum visfatin at 11-13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011;57(4):609-13.
 20. Ferreira AF, Rezende JC, de Cassia COR, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum visfatin at 11-13 weeks' gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2013;27(4):261-4.
 21. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;94(1):23-7.
 22. Gutierrez A. Estrés oxidativo en la gestación: ¿una nueva óptica en la atención a la embarazada? *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2005;31.
 23. Vanderlelie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. *Placenta* 2005;26(1):53-8.
 24. Kalish BT, Fallon EM, Puder M. A tutorial on fatty acid biology. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(4):380-8.
 25. Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV. Omega-3 Fatty Acid supplementation during pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(4):162-9.
 26. Valenzuela A, Nieto S. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Rev Chil Pediatr* 2003;2(74):149-57.
 27. Bourre JM. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomed Pharmacother* 2007;61(2-3):105-12.
 28. Martinez-Micaelo N, Gonzalez-Abuin N, Terra X, Richart C, Ardevol A, Pinent M, et al. Omega-3 docosahexaenoic acid and procyanidins inhibit cyclo-oxygenase activity and attenuate NF-kappaB activation through a p105/p50 regulatory mechanism in macrophage inflammation. *Biochem J* 2012;441(2):653-63.
 29. Larque E, Gil-Sanchez A, Prieto-Sanchez MT, Kozletzko B. Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes. *Br J Nutr* 2012;107 Suppl 2:S77-84.
-

Revista de Revistas

Exposición fetal a glucocorticoides se asocia al desarrollo cerebral en preadolescentes (1)

Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. *Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. Biol Psychiatry* 2013.doi:pii:S0006-3223(13)00262-X. 10.1016/j.biopsych.2013.03.009.

Análisis crítico: Du Y. Hwang, Claudio Vera PG. MSc, Jorge Carvajal C. PhD.

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

RESUMEN (1)

Antecedentes: Los glucocorticoides juegan un papel crítico en la regulación normativa de desarrollo del cerebro fetal. La exposición a niveles excesivos puede tener consecuencias perjudiciales e interrumpir procesos madurativos. Esto puede ser especialmente cierto cuando los glucocorticoides sintéticos se administran durante el período fetal, como lo son para las mujeres en trabajo de parto prematuro. Este estudio investigó las consecuencias para el desarrollo del cerebro y los problemas afectivos de la exposición fetal a los glucocorticoides sintéticos. **Métodos:** El desarrollo del cerebro y los problemas afectivos fueron evaluados en 54 niños (56% mujeres) de 6 a 10 años, que nacieron de término. Los niños fueron reclutados en dos grupos: aquellos con y sin exposición fetal a los glucocorticoides sintéticos. Se efectuaron imágenes de resonancia magnética estructural y se determinó el grosor cortical. Los problemas afectivos infantiles se evaluaron utilizando el Child Behavior Check List. **Resultados:** Los niños en el grupo de exposición fetal a glucocorticoides mostraron un adelgazamiento cortical bilateral significativo. Las mayores diferencias entre los grupos se encontraban en la corteza cingulada anterior rostral (rACC). Más de 30% de la rACC era más delgada entre los niños con la exposición de glucocorticoides fetal. Además, los niños con más problemas afectivos tenían un rACC más delgada a izquierda. **Conclusiones:** La exposición fetal a los glucocorticoides sintéticos tiene consecuencias neurológicas que persisten durante al menos 6 a 10 años. Los niños

con exposición a glucocorticoides fetal tuvieron una corteza más delgada principalmente en el rACC. Nuestros datos indicando que el rACC se asocia con problemas afectivos, en conjunto con evidencia de que esta región está implicada en los trastornos afectivos, aumenta la posibilidad de que los cambios neurológicos asociados con glucocorticoides aumenten la vulnerabilidad a problemas de salud mental.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

Los glucocorticoides sintéticos son usados ampliamente en la obstetricia actual para reducir la morbimortalidad en los recién nacidos de pre-término. Los glucocorticoides más usados son la betametasona y la dexametasona. Estos fármacos son capaces de cruzar la barrera placentaria e influir directamente en el desarrollo del feto (2). Los efectos benéficos de los corticoides sobre la morbimortalidad fetal están bien avalados por sólida evidencia (2), pero se ha observado que los glucocorticoides también pueden afectar el desarrollo del cerebro fetal. Experimentos animales han demostrado que la exposición fetal a corticoides altera el neurodesarrollo en roedores, ovejas y primates (3-8). Estudios en humanos han asociado el uso de corticoides antenatales con disminución del volumen y complejidad de los pliegues corticales (9,10). Las regiones límbicas y prefrontales serían las más afectadas por su abundancia de receptores para glucocorticoides (11). El objetivo

de este estudio es determinar la influencia a largo plazo de la exposición fetal a los corticoides y determinar si los cambios corticales están asociados a problemas afectivos en preadolescentes de entre 6 y 10 años.

B. El estudio (1)

Diseño: Estudio observacional, de cohorte retrospectiva. Realizado por un equipo multidisciplinario de las Universidades de Denver y California Irvine, EEUU. **Pacientes:** 54 niños entre 6 y 10 años. **Grupo exposición a corticoides:** 18 niños que recibieron corticoides entre las 24 y 34 semanas de gestación; nacidos de término, de embarazos únicos, con peso adecuado a la edad gestacional y sin patologías. **Grupo control:** 36 niños de características similares. No hubo diferencias significativas en las características de las madres o el contexto socioeconómico. **Eventos de interés:** Grosor de la corteza cerebral. Problemas afectivos y conductuales de los niños. **Asociación entre estos dos eventos.** **Métodos:** Medición de grosor cortical por medio de resonancia magnética de cerebro, procesada por un software especial. Aplicación de cuestionarios validados por entrevistadores entrenados y supervisados por un psicólogo. **Resultados:** No hubo diferencia significativa en problemas afectivos. 4% de la corteza cerebral fue más delgada en el grupo expuesto a corticoides. El área cortical con mayor adelgazamiento cortical fue el rACC, con un 30% de su superficie más delgada, en un 8 y 9% (hemisferio izquierdo y derecho, respectivamente). El grosor del rACC del hemisferio izquierdo se asoció significativamente a problemas afectivos en el grupo comparación ($r=-0,45$; $p<0,01$), no así en el grupo expuesto a corticoides ($r=-0,1$; $p=\text{no significativo}$).

C. Análisis crítico

Estudio de diseño observacional que en general respeta la formalidad de un estudio de estas características. La introducción explica el contexto científico y las razones de la investigación. Los objetivos del trabajo están claramente expuestos. Se especifican los criterios de inclusión y exclusión, tomando en cuenta las variables que podrían interferir en los eventos de interés. Los grupos resultaron comparables. Los métodos para constatar los eventos están claramente descritos. Incluyen el uso de cuestionarios estandarizados y validados en la literatura. Se usó un programa computacional estandarizado para el análisis de la corteza cerebral por RM. El estudio presenta fallas en su metodología: no se describe el cálculo del tamaño muestral, siendo esto una omisión crítica, ya que el cálculo del tamaño muestral se relaciona directamente con la capacidad del estudio de apoyar la hipótesis propuesta, disminuyendo el error al azar. Todos los resultados

obtenidos en este estudio pueden ser atribuibles al azar. En cuanto a los resultados, el grosor de la corteza cerebral por sí mismo no es un evento clínicamente significativo. Se describe una asociación entre grosor cortical y los problemas afectivos, pero ésta se observó sólo en el grupo comparación y no en la población expuesta. Este hallazgo no tiene ninguna relación con el objetivo del estudio y podría ser sólo una asociación atribuible al azar. **Conclusiones.** Los resultados de este estudio no son de utilidad en nuestra práctica, ya que tienen un alto riesgo de error al azar. Siendo los corticoides la principal terapia para disminuir la morbimortalidad perinatal en prematuros, la asociación de riesgo que se sugiere en este trabajo no justifica cambios en nuestra conducta clínica habitual.

REFERENCIAS

1. Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry* 2013. doi:pii: S0006-3223(13)00262-X. 10.1016/j.biopsych.2013.03.009.
2. Kajantie E, Raivio T, Janne OA, Hovi P, Dunkel L, Andersson S. Circulating glucocorticoid bioactivity in the preterm newborn after antenatal betamethasone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3999-4003.
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. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental "programming" and the risk of affective dysfunction. *Prog Brain Res* 2008;167:17-34.
5. Trejo JL, Cuchillo I, Machín C, Rúa C. Maternal adrenalectomy at the early onset of gestation impairs the postnatal development of the rat hippocampal formation: effects on cell numbers and differentiation, connectivity and calbindin-D28K immunoreactivity. *J Neurosci Res* 2000;62:644-67.
6. Welberg LA, Seckl J. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001;13:113-28.
7. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol* 2001;65:427-51.
8. Korte C, Styne D, Merritt AT, Mayes D, Wertz A, Helbock HJ. Adrenocortical function in the very low birthweight infants: Improved testing for sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr* 1996;128:257-63.
9. Meaney MJ, Diorio J, Francis D, Widdowson J, La Plante P, Caldud C, *et al.* Early environmental regulation of brain glucocorticoid gene expression: Implications for adrenocortical response to stress. *Dev Neurosci* 1996;18:49-72.

-
10. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R, *et al.* Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217-21.
 11. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, Ajayi-Obe M, Dore CJ, Rutherford M. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res* 2001;50:581-5.
-