

Editorial

Antropología de la obesidad y de la diabetes gestacional

En el curso de apenas dos siglos de vida independiente, nuestro hermoso país ha pasado de ser una colonia pobre de 900 mil habitantes, a una nación próspera de 16 millones. Junto con el espectacular aumento del ingreso per cápita, e incluso antes, han tenido lugar grandes mejorías en expectativa de vida y en reducción de mortalidad infantil, materna y perinatal. Como ha sucedido en otros países emergentes, aunque mucho más gradualmente, las calorías per cápita y el sedentarismo han aumentado, y con ellos, la prevalencia de diabetes tipo 2, obesidad y diabetes gestacional.

En este editorial, intentaremos dar algunas luces sobre el contexto histórico y antropológico en que estos fenómenos han tenido lugar, lo que nos permitirá entenderlo mejor, para así solucionarlos debidamente.

RECORDANDO LA FISIOLÓGÍA DE LA INSULINA

Un adulto normal ingiere unas 2500 Kcal al día, de las cuales el 40% (1000 Kcal) son en carbohidrato. Como cada gramo de éstos produce 4 Kcal, entonces esta persona ingiere 250 gramos de carbohidratos diarios, que son procesados rápidamente en el tubo digestivo hasta transformarse en glucosa, que es absorbida rápidamente y llega a la circulación sanguínea, alcanzando valores normales en sangre de 70 a 99 mg/dL (0,7-0,99 g/L de plasma). Esta es la glucosa que estimula a las células beta del páncreas a producir insulina.

Las células beta producen insulina de dos maneras. Una producción basal (ya sea que se ingiera o no alimento) de 0,35 unidades x Kg de Peso⁻¹ x día⁻¹. Además, una producción prandial de insulina, que ocurre con cada comida, y que equivale a aproximadamente 0,1 unidades x Kg de Peso⁻¹ x comida⁻¹ (1). La producción prandial ocurre gracias a que la célula beta es capaz de medir tanto la glicemia como la primera derivada de glicemia respecto a tiempo (2). Una vez

en la sangre, la insulina es llevada a los dos “órganos blanco” principales: las células del tejido adiposo y las células de los músculos, estas últimas grandes consumidoras de glucosa.

Las células de los tejidos adiposo y muscular tienen receptores específicos para insulina, la que se une a la porción extracelular del receptor, haciendo que éste modifique su forma. En ese momento, la porción intracelular del receptor adquiere capacidad de kinasa (enzima fosforilante), haciendo que una molécula de fosfato (H₃PO₃) se combine con el aminoácido tirosina. El receptor así fosforilado hace que se incorpore fosfato a otra molécula, llamada *insulin receptor substrate-1* (IRS-1).

El IRS-1 fosforilado, a su vez, se une a varias proteínas llamadas proteínas SH2 (Figura 1), una de las cuales es la fosfatidil-inositol-3 kinasa (PI-3 Kin). Pues bien, el ahora complejo [IRS-1 + PI-3 Kin] se une a la proteína RAB-4, encargada de anclar las microvesículas revestidas de membrana, que contienen a las moléculas transportadoras de glucosa Glut-4, que efectúan transporte facilitado de glucosa desde el exterior de la célula a su interior (Figura 1).

Sin embargo, no hay que subestimar el efecto del ejercicio físico. Durante el ejercicio, el transportador Glut-4 también es trasladado hacia la membrana de la célula muscular, sin intervención de insulina. Por ejemplo, una simple caminata permite la entrada de 100 gramos de glucosa por hora a los músculos. Un ejercicio violento (correr, nadar, remar) permite la entrada, como máximo, de 200 gramos de glucosa por hora.

No hay que olvidar que además de su acción sobre el transporte de glucosa, la insulina estimula la síntesis de proteína y grasa, e interviene en el crecimiento celular y expresión genética (Figura 2). En este sentido, la insulina se comporta como una hormona anabólica. En realidad, la insulina es la más anabólica de todas las hormonas.

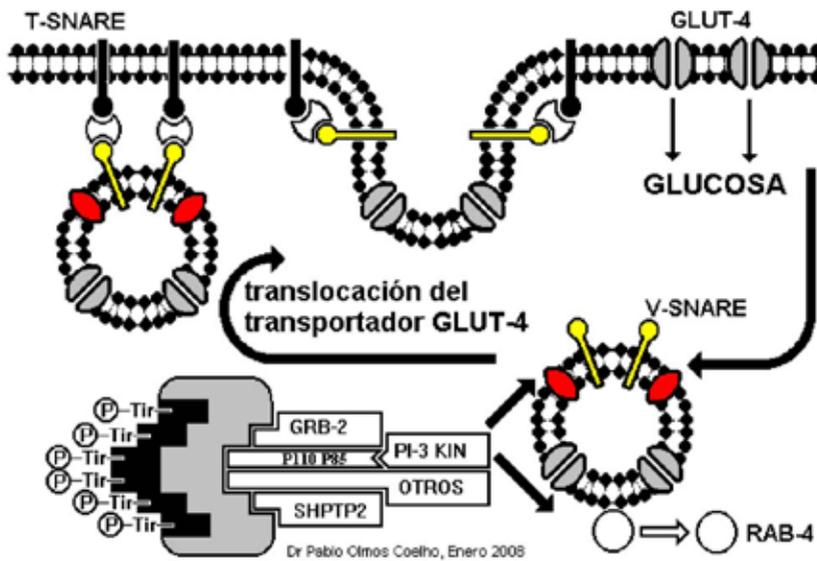


Figura 1. Acción de la Insulina. El complejo IRS-1+ Fosfatidil Inositol-3 Kinasa (IRS-1+PI-3 KIN) suelta a la vesícula que contiene el GLUT-4 de su anclaje (RAB-4), y permite la ‘traslocación’ del transportador GLUT-4 a la membrana plasmática de la célula, donde el T-Snare y el V-Snare se unen y, abriendo la vesícula, permiten que el GLUT-4 transporte glucosa al interior de la célula.

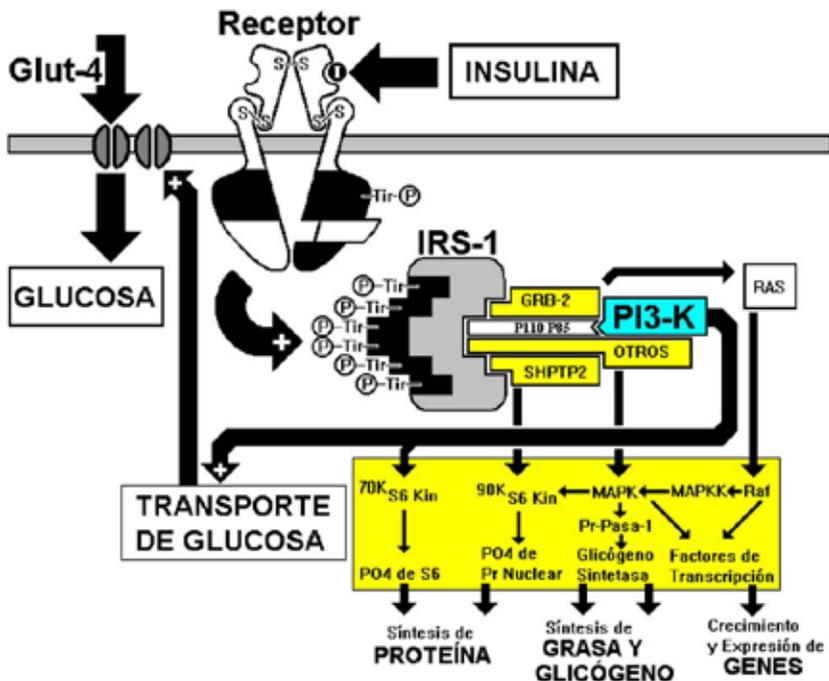


Figura 2. Acción de la Insulina. Además de su acción en el transporte de glucosa al interior de las células musculares y adiposas, la insulina actúa a otros niveles, estimulando la síntesis de proteínas, grasa y glicógeno, y también la expresión genética.

RESISTENCIA INSULÍNICA

Hace veinte mil años ocurrió el más reciente (y no será el último) período glacial. El consiguiente aumento de las masas de hielo de los glaciares terrestres y de Groenlandia y la Antártica “secuestraron” un enorme volumen de agua, dando como resultado un importante descenso del nivel del mar. Como consecuencia, la línea costera de todos los continentes se amplió significativamente (Figura 3). En el caso del tricontinente americano, el mar del estrecho de Bering (entre Alaska y Asia) fue sustituido por un puente de tierra firme, que se mantuvo por unos cinco mil años, al que se le ha dado el nombre de “Beringia” (3,4). Durante ese período, se produjeron varias oleadas migratorias desde Asia nororiental hacia las Américas, vía Beringia. Estos seres humanos asiáticos no sólo se establecieron en Alaska, sino que durante los siguientes siglos continuaron su marcha hacia el sur, constituyendo una de las bases de la formación de los pueblos aborígenes de norte, centro y Sudamérica.

Para que este largo viaje tuviera lugar, muchas generaciones de migrantes tuvieron que atravesar extensos glaciares que entonces cubrían los territorios que actualmente son Alaska, Canadá, los grandes lagos de Norteamérica y parte de Sudamérica. Sólo algunos de estos migrantes tuvieron las características genéticas y metabólicas que les permitieron resistir el hambre y el agotamiento físico. Es decir, a medida que estos pueblos de origen asiático descendían hacia el sur, aquellos que no tenían adaptaciones al hambre y al esfuerzo físico sostenido iban quedando muertos, o incapaces de reproducirse, en el camino. Gradualmente entonces, con el paso de centenares de generaciones, se fue seleccionando un tipo de individuo con un genotipo capaz de regular su metabolismo en el sentido del “ahorro de energía”, que les permitió seguir sobreviviendo por los siguientes miles de años, en que muchos de ellos siguieron siendo “cazadores-recolectores” (es decir, sin alimentación regular asegurada) y otros aprendieron lentamente a practicar la agricultura.

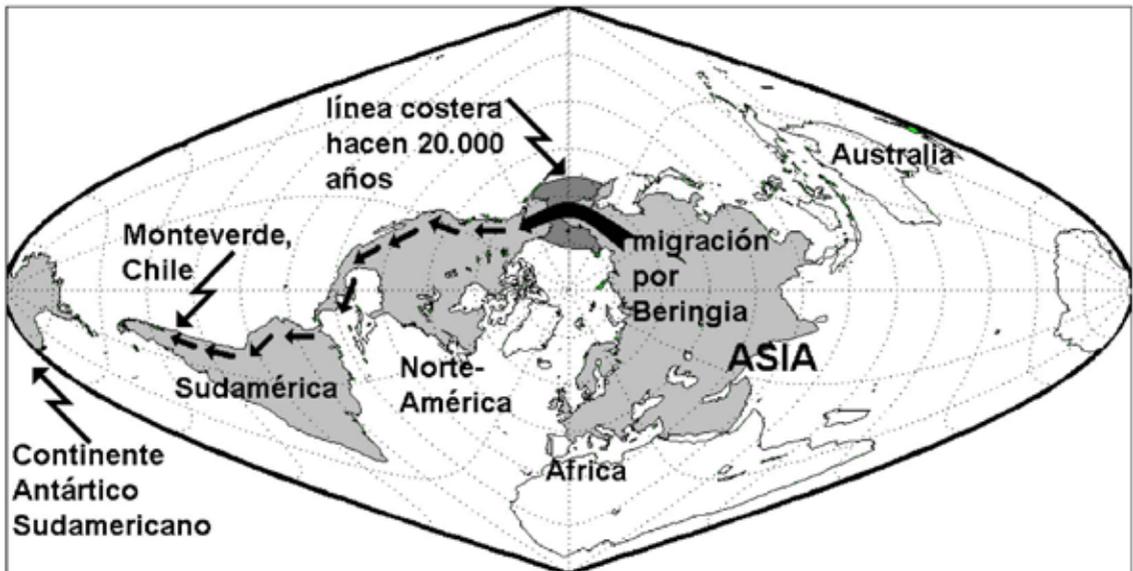


Figura 3. Mapa en proyección sinusoidal (Sur-Norte-Sur), que respeta las superficies relativas de los continentes. Hace veinte mil años, en el último período glacial, el nivel del mar bajó muchos metros, produciéndose un puente de tierra en la zona del actual estrecho de Bering, entre Asia y Alaska, llamado “Beringia”. Vea el texto para comprender el impacto que esta migración tuvo en la resistencia insulínica de los aborígenes de América (3,4).

El lector estará preguntándose qué relación puede tener esta migración que ocurrió hace miles de años, con el tema de la resistencia insulínica y la obesidad. Para acercarnos a la respuesta, debemos dar un salto hasta comienzos del siglo veinte. ¿Qué había ocurrido? Pues bien, al cabo de miles de años de perfeccionamiento progresivo de la agricultura, a fines del siglo XIX la actitud de los países europeos respecto de la alimentación era optimista. Sin embargo, entre 1899 y 1902, la guerra de Transvaal ("Guerra de los Boers") entre Inglaterra y los Sudafricanos de origen holandés, sólo pudo terminar con la internación forzada, por parte de los ingleses, de las esposas e hijos de los soldados Boers en los eufemísticamente bautizados "campos de concentración", donde miles murieron de hambre, agotamiento y enfermedad. Los ingleses hicieron esto con el pretexto de evitar que los soldados Boers tuvieran el apoyo de sus familias que quedaban a cargo de sus haciendas. Posteriormente, estos campos de concentración, esclavización y exterminio serían extensamente utilizados en la Unión Soviética (1917-1990), en Europa ocupada por los alemanes (1935-1945) y otros países.

Cuando las bien alimentadas tropas de Estados Unidos invadieron Europa occidental (1944-1945), observaron los efectos del hambre en los campos de concentración. En consecuencia, durante los años de la postguerra (1945-1950), tuvo lugar a nivel mundial un renovado interés científico en los fenómenos de la hambruna y la realimentación (5,6). En particular, era de interés descubrir por qué algunas personas pudieron sobrevivir a condiciones extremas de hambre y sobrecarga esclavizante de trabajo.

Fue en este contexto que a comienzos de la década de 1960, se acuñó el término "genotipo ahorrativo", o "thrifty genotype" (6,7), el cual codificaría un "fenotipo ahorrativo", con tres características principales, a saber: a. *Metabolismo súper eficiente, ahorrador de energía*; b. *Adipogenicidad, propensión a la acumulación rápida de grasa*, y c. *Fisiológicamente alerta*, capaz de frenar procesos fisiológicos no esenciales para la supervivencia inmediata (6).

¿Cómo se expresaría este fenotipo ahorrativo? A través de la resistencia insulínica, donde existiría un bloqueo parcial en uno o más de los eventos post-receptor en la acción de la insulina en las células musculares y adiposas. Específicamente, el complejo [IRS-1 + PI3K] que habíamos mencionado en la Figura 2, tendría un grado parcial de disminución en su capacidad para "traslocar" el transportador Glut-4. Como resultado (Figura 4), se haría menos eficiente la entrada de glucosa a la célula, de modo que las células beta del páncreas se verían obligadas a aumentar su producción de

insulina (hiperinsulinemia) para así estimular aún más los receptores y de este modo "compensar" la resistencia. La filosofía de esta resistencia insulínica consiste, por un lado, en aumentar la producción basal de insulina, y por otro, estimular las vías anabólicas de la acción insulínica sin producir hipoglicemia. Como resultado de lo primero, se reduce la lipólisis y se incrementa la lipogénesis, y como resultado de lo segundo se estimula la síntesis de proteína, grasa y glicógeno, el crecimiento celular y la expresión genética. Esta resistencia insulínica "étnica" entendida ahora como un fenotipo ahorrativo, explica entonces cómo algunas personas pudieron sobrevivir, y continúan haciéndolo hoy, a los campos de concentración, esclavización y exterminio, que todavía existen.

En efecto, este fenotipo ahorrativo fue muy útil durante los centenares de miles de años en que el ser humano fue cazador-recolector, que comía bien una vez a la semana (debiendo acumular reservas de grasa y proteína), y pasaba el resto del tiempo caminando y persiguiendo animales mientras su metabolismo trataba de ahorrar energía. Sin embargo, en la época actual la agricultura intensiva y la vida sedentaria con alimentación asegurada están haciendo que la resistencia insulínica ya no favorezca la supervivencia, sino que por el contrario, ésta acelere el desarrollo de obesidad, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión y diabetes tipo 2. En la sección siguiente, veremos de qué manera incide la resistencia insulínica en la fisiopatología y la bioquímica de la diabetes mellitus tipo 2.

LA EPIDEMIA GLOBAL DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DE OBESIDAD

En los últimos años del siglo XX se comenzó a perfilar una situación nueva y alarmante. La OMS declaró la "epidemia global" de diabetes tipo 2 al observarse que la enfermedad afectaba a más de un 2% de la población mundial (8). Este estado de cosas, sumado a una tendencia universal al diagnóstico de la diabetes tipo 2 a edades cada vez más precoces (9), ha hecho que durante la última década esta enfermedad haya ido constituyendo cada vez más en un problema de salud en la población en general. Es más, en la última Encuesta Nacional de Salud de Chile (10), la diabetes tipo 2 afecta al 10 por ciento de los adultos, sumando 1,2 millones de personas.

Como dice su definición actual, la diabetes tipo 2 puede ir desde resistencia a la insulina predominante con deficiencia relativa de insulina, hasta un déficit de secreción de insulina predominante con o sin resistencia a la insulina.

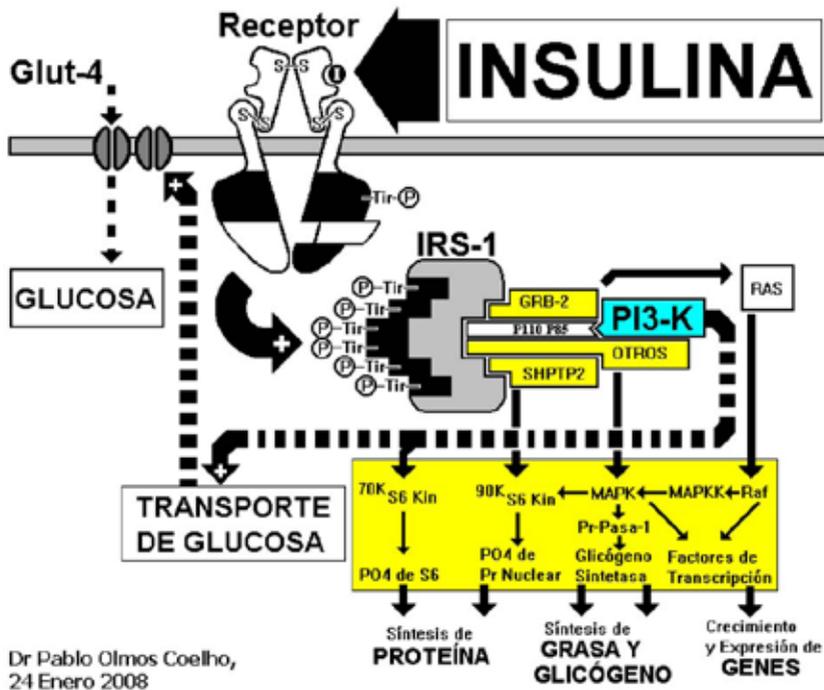


Figura 4. Hipótesis de la resistencia insulínica “étnica”. Un bloqueo parcial a nivel [IRS-1+PI3-K] hace menos eficiente el transporte de glucosa al interior de la célula muscular y adiposa. Para compensar, el páncreas aumenta su producción de insulina, la que estimula la síntesis de proteína, grasa, glicógeno y la expresión genética sin producir hipoglicemia. Compare este dibujo con el de la Figura 2.

¿Por qué se ha hecho tan frecuente la diabetes tipo 2 en Chile y en el mundo? ¿Qué ocurrió en la segunda mitad del siglo XX que hizo aumentar de tal modo la frecuencia de diabetes tipo 2?

Hay varias razones. Primero, dejemos establecido que un 20% de la población mundial (el quintil de mayor resistencia) tiene algún grado de resistencia insulínica “étnica”. Como se ve en la Figura 5, mientras la resistencia insulínica sea compensada con una adecuada producción de insulina, no tiene lugar diabetes tipo 2. Sin embargo, con el correr de los años, muchas personas se hacen cada vez más sedentarias, lo que incrementa la resistencia a la insulina. Además, la acumulación de tejido adiposo por el sedentarismo hace que aquel produzca una serie de citocinas, entre ellos el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que hace aumentar aún más la resistencia insulínica (11,12). Específicamente, el TNF- α reduce la captación de glucosa dependiente de insulina en células adiposas y musculares, y reduce la fosforilación tanto del IRS-1 y de otras moléculas en la cadena post-receptor de la insulina (11).

Finalmente entonces, las curvas de resistencia y de producción insulínica se cruzan, de modo que la insulina se hace insuficiente, apareciendo la diabetes tipo 2. Como puede verse también en la Figura 5, después del comienzo de la diabetes tipo 2, la secreción de insulina puede aumentar su ritmo de disminución, debido al efecto tóxico que tiene la hiperglicemia sobre el funcionamiento de las células beta.

Como durante los últimos 100 años ha ocurrido un aumento global en las tasas de sedentarismo y obesidad, no resulta entonces sorprendente que no sólo esto haya hecho aumentar la prevalencia de diabetes tipo 2, sino que también haya provocado un progresivo adelantamiento en la edad de comienzo de ésta. Precisamente, una de estas situaciones en que la diabetes comienza a edad temprana es en el caso de la diabetes mellitus gestacional, que afecta a una proporción cada vez mayor de mujeres embarazadas.

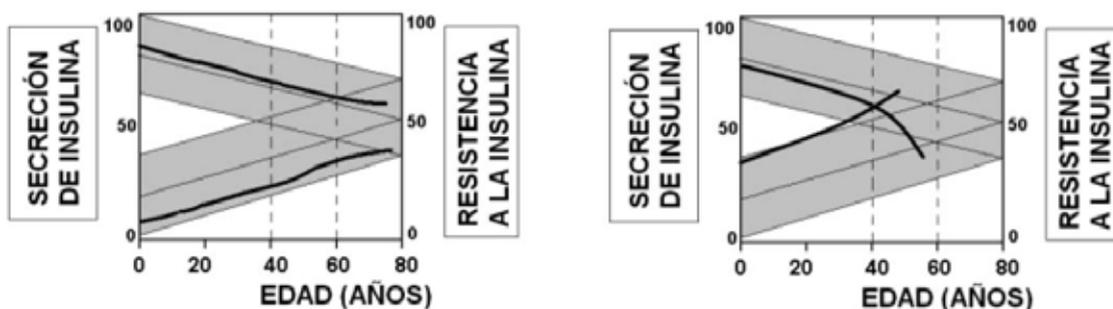


Figura 5. Curvas de secreción y resistencia a la insulina. A la izquierda, una persona sin resistencia insulínica quien, no importa cuánto envejezca, nunca tendrá diabetes tipo 2. A la derecha, una persona con resistencia insulínica, la que al aumentar con la edad, llega un momento en que la secreción de insulina se hace insuficiente y aparece diabetes tipo 2.

LA DIABETES GESTACIONAL Y LA RESISTENCIA INSULÍNICA ÉTNICA

El primer caso de diabetes gestacional fue descrito en la tesis de Doctor en Medicina de Heinrich G. Bennowitz en el año 1824 (13). Se trataba de una embarazada que desarrolló diabetes mellitus sintomática durante la gestación, y cuyos síntomas (poliuria, polidipsia) y signos (glucosuria de 125 g/L) desaparecieron después del parto.

Después de 1824, este caso clínico no cayó en el olvido. Entre 1825 y 1947 varias pacientes similares fueron identificadas, acuñándose entonces el término “glucosuria benigna del embarazo” (14). Sin embargo, ya en 1949, Gilbert (15) observó que las mujeres a las cuales se les diagnosticaba en la quinta década de la vida lo que hoy llamamos diabetes mellitus tipo 2, habían tenido una “mala historia obstétrica”, con incidencias desproporcionadamente altas tanto de mortalidad perinatal (2-7 veces lo normal), así como de fetos mayores que 4 kilos (4,2 veces por sobre los embarazos normales) y mayores que 5 kilos (55 veces sobre la tasa normal) (15,16). Así entonces, a partir de 1949, el término “glucosuria benigna del embarazo” dejó de ser aplicable. Esto llevó a acuñar el término “pre-diabetes en el embarazo”, que en 1954 cambió a “diabetes meta-gestacional” (17). Finalmente, en 1964, la diabetes mellitus gestacional (DMG) emergió como subtipo de Diabetes Mellitus (18). La tendencia de la incidencia de DMG es de un aumento exponencial en todo el mundo desde una media de 4% en la década de 1980, hasta cifras cercanas al 20% (19,20) en la actualidad (Figura 6).

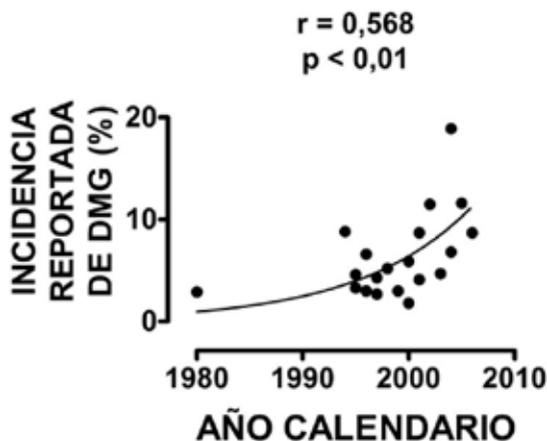


Figura 6. Aumento de la incidencia mundial de diabetes gestacional desde 1980 a la fecha (19,20).

Tal como habíamos adelantado más arriba, la diabetes gestacional es una situación de embarazo con resistencia insulínica pregestacional. En efecto, con la progresión del embarazo se incrementan los niveles de cortisol y lactógeno placentario, especialmente a partir de las 22 a 24 semanas de gestación, lo que lleva a un incremento sostenido de la resistencia insulínica materna, la que se compensa con mayor secreción de insulina, que llega hasta 3 veces los niveles normales. Lo anterior se manifiesta con un menor nivel de glicemia en ayuno y tendencia a su aumento postprandial.

En la embarazada normal este mecanismo de compensación permite mantener una adecuada homeostasis en el metabolismo de los carbohidratos. Sin embargo, en algunas madres gestantes se produce una insuficiencia relativa al sumarse a la resistencia insulínica pregestacional aquella producida por las hormonas placentarias. El resultado es una diabetes gestacional (Figura 7). Una vez terminado el embarazo, las hormonas placentarias desaparecen, y la resistencia insulínica vuelve a los valores previos de la paciente. Sin embargo, el solo hecho de haber tenido diabetes gestacional indica que las curvas de secreción y resistencia estaban peligrosamente cercanas (20).

En diversas etnias a lo ancho del mundo, la incidencia acumulativa de diabetes tipo 2 después de haber tenido DMG es de 40-50% a 5 años y se estabiliza en 70% después de los 10 años de seguimiento (21). Por esta razón, en la visita postparto, es necesario instruir a la paciente respecto de la utilidad del ejercicio físico aeróbico (caminata, natación), y una dieta saludable, con el fin de mantener normal la sensibilidad insulínica y un índice de masa corporal de 20-25 kg/m², único modo de reducir el riesgo de diabetes tipo 2. Como puede verse en la Figura 7, el solo hecho de haber tenido DMG indica que las curvas de secreción de insulina y resistencia a la insulina se hallan peligrosamente cercanas, y el único modo de alejarlas es la combinación de ejercicio aeróbico, dieta y peso normal.

REFLEXIÓN

En el año 1976 se descubrió el establecimiento

humano más antiguo de toda América en Monteverde, cerca de Puerto Montt (22). El sitio fue excavado entre 1977 y 1985. Más adelante, mediante estudios con radiocarbono, se estableció su antigüedad en no menos de 14.600 años antes de la fecha actual (23). Resulta emocionante ver la huella del pie de un niño de unos 12 años (Figura 8) que vivió en Monteverde hace más de ciento cuarenta siglos. Démosle un nombre a ese niño. Llamémosle “Chinque”, por la zona de Chinquihue, donde se ubica Monte Verde. Chinque representa a todos los ciudadanos de nuestro hermoso país. El fue nuestro antepasado y, como sus parientes, pertenecía a la estirpe que sobrevivió a una increíble migración desde Asia, y que a lo largo de 20.000 kilómetros de tundra, taiga, glaciares, mares helados, lagos, ríos, planicies, desiertos y montañas, llegó a este lugar histórico a establecerse para seguir luchando por la existencia. ¿Qué heredamos de ellos? En primer lugar, las virtudes de la tenacidad y la resiliencia frente a la adversidad. También heredamos el grupo sanguíneo 0-IV Rh+, los incisivos “en pala” (cóncavos en su cara posterior), el pelo liso, oscuro y los pómulos salientes. Pero no olvidemos que también heredamos características bioquímicas y moleculares, entre ellas la tendencia a la resistencia insulínica, que les sirvieron a Chinque y sus parientes para sobrevivir al hambre y al agotamiento físico. Es nuestro deber, como generación de médicos, luchar contra el sedentarismo, la obesidad y tanto la diabetes tipo 2 como la diabetes gestacional que son su consecuencia.

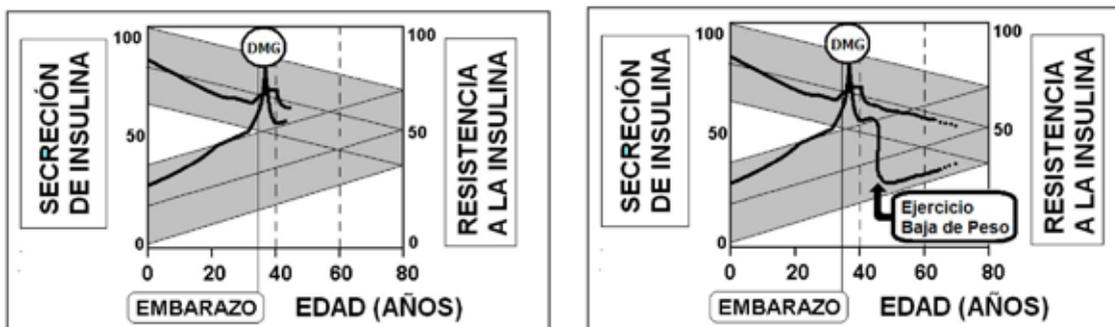


Figura 7. A la izquierda: observe como en una mujer que ya arrastraba algún grado de resistencia insulínica antes del embarazo, el aumento de resistencia gestacional no logra ser compensado con una insuficiente aumento de secreción insulínica. El resultado es una diabetes gestacional. A la derecha: con ejercicio y baja de peso post parto, lograremos alejar las curvas de secreción y de resistencia, evitando así la diabetes tipo 2.

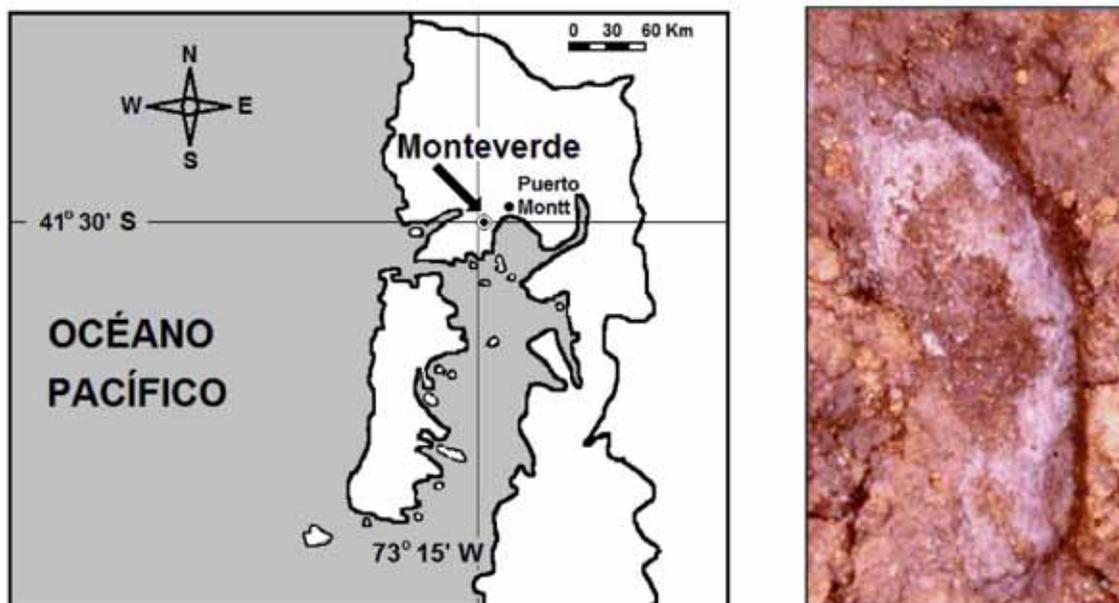


Figura 8. A la izquierda, mapa de la Región de los Lagos, Chile, mostrando que Monteverde está ubicado a 15 Km al Sur-Este de Puerto Montt. A la derecha, huella del pie de un niño de hace 14.600 años atrás, en Monteverde (24).

A primera vista, este desafío puede parecer excesivamente difícil para el lector. Vale la pena, entonces, recordar parte del discurso de John W. Gardner (1912-2002) al aceptar el cargo de secretario de salud, educación y bienestar de Estados Unidos: "...damas y caballeros, nos enfrentamos a una serie de grandes oportunidades, hábilmente disfrazadas de problemas insolubles..". (25).

Pablo Olmos Coelho. MSc.
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.
Escuela de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Proyecto FONDECYT N° 1120682.

REFERENCIAS

- Howorka K. Functional insulin treatment, principles, teaching approach and practice. 1996. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. pp 52-57.
- Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zingg W. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes* 1974;23:389-96
- University of Illinois (2007, October 29). New ideas about human migration from Asia to Americas. *ScienceDaily*. Disponible en: <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/10/071025160653.htm>. Consultado el 24 de enero de 2008.
- Malhi RS, Eshleman JA, Greenberg JA, Weiss DA, Schultz-Shook BA, Kaestle FA, Lorenz JG, Kemp BM, Johnson JR, Glenn-Smith D. The structure of diversity within new world mitochondrial DNA haplogroups: Implications for the prehistory of North America. *Am J Hum Genet* 2002;70:905-19.
- Keys AJ, Brozek J, Henschel O, Michelson O, Taylor HL. *The biology of human starvation*. 1950. University of Minnesota Press, Minneapolis, MN, USA.
- Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE. Insights from the developing world: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Proc Nutr Soc* 2005;64:153-61.
- Neel JV. Diabetes mellitus: A "thrifty genotype" rendered detrimental by "progress". *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
- Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-6.
- Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002;359:1690-2.
- MINSAL-Chile. Encuesta Nacional de Salud 2010. Disponible en: http://www.hospitalsoterodelrio.cl/home/files/destacados/Informe_ENS%202009_2010.pdf. Consultado el 31 enero 2014.
- Ledgerwood EC, Prins JB. Tumour necrosis factor alpha. En: Marshall SM, Home PD and Rizza RA, editors. *The Diabetes Annual-12*. 1999 Elsevier Science B.V., Amsterdam, The Netherlands. pp 161-180.
- Kirwan JP, Haungel-De-Mouzon S, Lepercq J, Chailier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC,

- Catalano PM. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207-13.
13. Bennewitz HG. De diabetes mellito graviditatis symptomate: Diss. Inaug. Med. 1824. Tesis de Doctorado en Medicina. Bayerischen Staatsbibliothek, Ludwigs-trasse N° 16, 80593 München, Alemania.
 14. Barns HHF, Morgans ME. Prediabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1948;55:449-54.
 15. Gilbert JAL. The association of maternal obesity, large babies, and diabetes. *Br Med J* 1949;1:702-4.
 16. Miller HC, Hurwitz D, Kuder K. Fetal and neonatal mortality in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *JAMA* 1944;124:271-5.
 17. Hadden DR. A historical perspective on gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(Supplement 2):B3-B4.
 18. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
 19. Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. In: Conway DL and Rayburn WF, editors. *Diabetes in Pregnancy*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:174-99.
 20. Olmos P, Belmar C. Capítulo 49. Diabetes y Embarazo. En: Pérez-Sánchez A, Donoso E, editores. OBS-TETRICIA. Cuarta Edición 2011. Editorial Mediterráneo, Santiago, Chile. pp 1019-68.
 21. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus. A systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-9.
 22. Meltzer DJ. Monte Verde and the Pleistocene peopling of the Americas. *Science* 1997;276:754-5.
 23. Dillehay TD, Ramírez C, Pino M, Collins MB, Rossen J, Pino-Navarro JD. Monte Verde: Seaweed, Food, Medicine, and the Peopling of South America. *Science* 2008;320:784-6.
 24. David F. Salisbury. Photograph of a human footprint. Monteverde, Chile, Publicado el 8 de mayo de 2008. Disponible: <http://www.vanderbilt.edu/exploration/stories/monteverde.html>. Consultado el 27 de enero de 2014.
 25. Gardner JW. Secretary of Health, Education and Welfare for President L.B. Johnson. "We are all faced with a series of great opportunities brilliantly disguised as unsolvable problems". Citado por "izquotes". izquotes.com/quote/328452. Consultado el 3 de febrero de 2014.
-

Trabajos Originales

Adaptación y validación de la escala de bienestar materno en situación de parto: segunda versión para escenarios de asistencia integral

Claudia Uribe T. MSc, ^{1,a}, Aixa Contreras M. MSc ^{1,a}, Luis Villarroel D. PhD ^{2,b}.

¹Departamento de Salud de la Mujer, Escuela de Enfermería, ²Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^a Enfermera matrona. ^b Estadístico.

Financiamiento: Proyecto FONDEF D0711046, Conicyt-Chile. Pontificia Universidad Católica de Chile; Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

RESUMEN

Antecedentes: La literatura actual ha mostrado escasa información respecto del bienestar materno durante el proceso de parto. **Objetivo:** Mejorar la exigencia de la Escala Bienestar materno en Situación de Parto (BMSP1), para ser utilizada en modalidades integrales de asistencia, se adapta la versión inicial y se valida estadísticamente. **Método:** Se utiliza una muestra no probabilística de 223 puérperas de bajo riesgo, que participan como grupo control, previo a la implementación del Centro de Asistencia Integral del Parto en un hospital público de Santiago. A la escala BMSP1 se agregan 10 afirmaciones alineadas con las políticas de parto integral y, posteriormente, se le aplica dos pruebas psicométricas que permiten evaluar su consistencia interna y reagrupar los ítems en nuevas dimensiones-subescalas. **Resultados:** Se obtiene un instrumento válido y fiable, apto para recoger la percepción de bienestar en modalidades de asistencia integral del parto. Se compone de 7 dimensiones que agrupan a 47 afirmaciones de bienestar o malestar. La primera, referida al cuidado relacional de calidad, concentra la mayor cantidad de afirmaciones. El resto de las dimensiones agrupan, cada una, a lo menos 4 ítems de bienestar o malestar, y se refieren a las condiciones ambientales, a la percepción de contacto precoz con el hijo, al acompañamiento familiar, a las medidas de autocuidado y confort, al cuidado oportuno y respetuoso; asimismo, la que tiene relación con la despersonalización del cuidado. **Conclusión:** La escala BMSP2 es aplicable para evaluar bienestar materno en escenarios de parto con las exigencias de un proceso integral, de calidad y seguridad.

PALABRAS CLAVE: *Bienestar materno, instrumento, escala, parto integral*

SUMMARY

Background: Current literature has shown scant information on maternal well-being during the birth process. **Objective:** With the purpose of applying methods of integral childbirth assistance to improve the standards of Maternal Welfare Scale (BMSP1), the initial version of has been adapted and subjected to statistical validation. **Method:** We have used a non-probabilistic sample of two hundred and twenty three low risk women during their puerperium period, who took part as a base controlled group, before the implementation of the Integral Childbirth Assistance Centre in a public hospital in Santiago. Ten statements that were in line with integral childbirth policies were added to the BMSP1; and two psychometric tests, which allowed evaluation of internal consistency and construct validity. **Results:** The attainment of a valid and reliable instrument for

evaluating the perception of wellbeing in integral assistance methods in childbirth. It has seven dimensions that can be grouped into 47 measures of wellbeing or discomfort. The first, which contains a larger number of statements or measures, refers to quality relational care. The remaining dimensions are collections of at least four items of wellbeing or discomfort each, and focus on environmental conditions, early contact with the child, family support, self-care methods, adequate and respectful attention, as well as the correlation with impersonalized care. *Conclusion:* The BMSP2 scale can be used to evaluate maternal welfare in childbirth scenarios with the standards of an integral, secure and high quality process.

KEY WORDS: *Maternal wellbeing, instrument, scale, integral childbirth*

INTRODUCCIÓN

La literatura actual ha mostrado escasa información respecto del bienestar materno (BM) durante el proceso de parto. La existente corresponde, principalmente, a exploraciones de la experiencia vivida por las mujeres al momento del parto desde lo cualitativo (1-5), así como, las dimensiones que componen el bienestar (5). No obstante, el escaso desarrollo de los determinantes del BM, se describe que uno de los factores relevantes para lograr el bienestar, en culturas desarrolladas, corresponde al auto control o auto eficacia materna (4,6-8) o al denominado "participación materna activa" en estudios que se han desarrollado a nivel nacional (9). Los estudios explican que para lograr un máximo de bienestar a través del autocontrol, es fundamental la actitud positiva y la confianza que el profesional deposita en la mujer (4,8,10) y de la entrega adecuada y oportuna de información para la toma de decisiones (3). Otras de las dimensiones blandas y relevantes que influye en el BM, y que han sido descritas desde la mirada cualitativa en distintas culturas, corresponde al apoyo social y al acompañamiento profesional permanente (2,11). Si bien es cierto, este tema está siendo cada vez más desarrollado por investigadores cualitativos, ha sido necesario ubicar esta información en una plataforma base para la elaboración de escalas de medición de BM o satisfacción con la atención. Los instrumentos resultantes, en su mayoría se refieren a situaciones unidimensionales del concepto de satisfacción, tales como: dolor, percepción de autocontrol (12) y percepción de seguridad y autocontrol (8), entre otros. Sin embargo, la necesidad de estimar el bienestar o satisfacción como dimensión multifactorial, ha requerido aplicar más de un instrumento por dimensión (6,8). El ideal, sin embargo, lo constituyen las escalas que integran el concepto global. El primer instrumento publicado como escala multidimensional de percepción ma-

terna del parto, fue desarrollada en el Reino Unido por Smith a principios del milenio. Esta escala se compone principalmente de apoyo profesional, acompañamiento de la pareja, contacto precoz con el hijo, alivio del dolor y control del proceso, entre otras (13). A esta le suceden otras que agregaron, confianza en el cuidado del recién nacido, respeto a la privacidad, ambiente físico, cuidados durante todo el proceso (14) y auto capacidad, soporte profesional, percepción de seguridad, participación (7). En forma simultánea se publica la escala multidimensional, propia para el proceso de parto y que proviene de la original de Wilde-Larsson y cols del año 1993, donde emergen los temas de la capacidad personal, ofrecimiento de distintas opciones de cuidado, la participación activa, apoyo profesional y percepción de seguridad (15).

Las anteriores son aplicables a sistemas convencionales de atención con algunos atributos de parto respetado, y en escenarios, que en sí mismos, corresponden a centros de atención integral del nacimiento. En Chile, desde fines de los años 90 se ha intentado estimar el nivel de satisfacción o BM de las mujeres (16). No obstante, ha sido en el año 2006 que se desarrolla y valida la primera escala que responde al concepto de bienestar materno en su globalidad (17). Las subescalas de este instrumento agrupan dimensiones que describen el significado de bienestar, desde la perspectivas subjetiva de las púerperas que vivieron su proceso de parto en una modalidad convencional hospitalaria. Esta escala ha sido aplicada a nivel nacional en dos de los principales Hospitales de la Región Metropolitana (18), posterior a su desarrollo. Sin embargo, a la luz de la recomendación de modelos integrales de asistencia, la Escala de Bienestar Materno en situación de Parto, en su versión original BMSP1 es poco exigente, en términos de evaluación de acciones concretas de fomento del parto respetuoso y participativo (19).

En virtud de los antecedentes expuestos, el

propósito de este artículo es reportar el proceso de adaptación y validación de la BMSP1 a una segunda versión para ser aplicada en escenarios de asistencia integral del parto.

MATERIAL Y MÉTODO

A la escala BMSP1, estructurada según Escala de Likert, de 42 ítems (17) se agregaron 10 relacionados directamente con el ambiente, el acompañamiento familiar y el contacto madre hijo durante el nacimiento, según distintas propuestas de cuidado integral reportados en la literatura.

Para obtener la validación estadística del instrumento se seleccionó durante el período 2009-2010 una muestra no probabilística de puérperas pertenecientes al grupo control basal (pre-intervención) del Proyecto FONDEF-MASIP (2009-2012), cuyo objetivo fue implementar y evaluar una modalidad de asistencia integral del parto para el sistema público de Santiago. La sub muestra para la validación del instrumento correspondió a 223 puérperas, que accedieron a participar en forma voluntaria, previa firma del consentimiento informado. Esta fue seleccionada según los criterios de inclusión del proyecto FONDEF, los que coinciden además con el estudio de construcción de BMSP1: embarazo de bajo riesgo, ingreso en trabajo de parto, probabilidad de parto normal, y con una permanencia de al menos de 4 horas en la unidad de parto en un Complejo Asistencial del área Sur Oriente. El instrumento fue auto aplicado alrededor de las 24 a 36 horas posparto en la unidad de puerperio.

Respecto del análisis se utilizó el coeficiente Alfa de Cronbach para determinar la consistencia interna de la escala (20); la prueba de esfericidad de Bartlett y el valor de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) (21) para determinar la existencia de correlación entre las variables que justificara la realización de un análisis factorial (AF) (22). Posteriormente, para la validez de constructo se utilizó AF por método de componentes principales con rotación Varimax, con la finalidad de identificar y reagrupar las dimensiones del instrumento y reducir el número de ítems (23). El análisis se realizó con el programa estadístico SAS. El estudio enmarcado en el proyecto Fondef – Masip, contó con la Aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente, el 8 de Junio del año 2009.

RESULTADOS

De la muestra total seleccionada inicialmente (223 puérperas), se describen algunas variables socio demográficas: edad promedio de 24 años;

respecto a paridad, cerca del 50% de las puérperas eran nulíparas. Otras variables como situación de pareja, previsión y escolaridad, se detallan en la Tabla I. Respecto del resultado de la muestra final para validar el instrumento, 37 puérperas omiten alguno de los 52 ítems incluidos inicialmente, constituyéndose en un total de 187 observaciones válidas.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS
DE LAS PARTICIPANTES

Descripción de variables socio demográficas		
Variable	n	%
Escolaridad		
- Básica completa	38	17
- Media incompleta	39	17,5
- Media completa	129	57,8
- Superior incompleta	13	5,8
- Superior completa	3	1,3
- Perdidos	1	0,4
Total	223	100
Estado Civil		
- Casada	43	19,3
- Conviviente	88	39,5
- Soltera	89	39,9
- Otro	3	1,3
Total	223	100
Paridad		
- Primípara	91	41
- Multípara	132	59
Total	223	100

Consistencia interna y validez de constructo de la Escala BMSP2. El análisis de la escala adaptada preliminar reporta un coeficiente alfa de Cronbach de 0,934 para los 52 ítems. Esto indica que el 93,4% de la variabilidad de las respuestas obtenidas, entre 1 y 5 puntos, representa diferencias verdaderas entre las participantes puérperas y 6,6% refleja fluctuaciones al azar. Estos resultados indican que este nuevo instrumento preliminar es consistente. Del mismo modo la prueba de esfericidad de Bartlett del análisis factorial arroja un valor $p < 0,001$ indicando que la matriz de correlaciones de las variables es distinta de la matriz de identidad. Sin embargo, al existir correlación entre algunos ítems es posible identificar, por una parte, dimensiones que los agrupan, y por otra, afirmaciones posibles de eliminar debido a su falta de pertenencia a una dimensión específica. El instrumento resultante en

esta etapa se reduce a 47 ítems, donde las correlaciones entre cada uno de ellos y las 7 dimensiones identificadas a través del método de Varimax son mayores o iguales a 0,3, con 34 correlaciones mayores que 0,5. Las siete dimensiones o subescalas obtenidas explican en su conjunto 57,3% de la varianza de los datos, y se ordenan según importancia de la siguiente manera: cuidado relacional de calidad, autocuidado y confort, condiciones para el contacto madre e hijo, percepción de atención despersonalizada, participación familiar continua, cuidado respetuoso y oportuno, y ambiente físico confortable.

El cuidado relacional de calidad o dimensión I, con 13 afirmaciones, reporta un *eigenvalue* de 14,6 y explica el 31,1% de la varianza total. Esta constituye la gran subescala y dimensión del BM que agrupa los atributos propios de la asistencia profesional, y le otorga el mayor peso a la BMSP2. Las restantes 6 subescalas, en su conjunto, explican el 26,2% restante (Tabla II).

El coeficiente alfa de Cronbach para la BMSP2, con 47 afirmaciones homogéneas, corresponde a 0,937. Aún cuando, se elimine alguno de los 47 ítems de la escala, la confiabilidad final no experimenta variaciones. El nuevo análisis factorial arroja una prueba de esfericidad de Bartlett con un valor $p < 0,001$, negando también la esfericidad en la matriz. Asimismo, la medida de adecuación muestral de KMO, fue igual a 0,90, indicando que las variables consideradas, miden factores comunes. Un valor KMO igual a 0,9 se considera excelente o "marvelous".

La Tabla III muestra las correlaciones entre las distintas dimensiones entre sí, y entre cada una y la escala global. Esto confirma que, por asociación

con el BM global, el cuidado relacional de calidad es el que se asocia fuerte y significativamente con la escala global. Respecto al puntaje alcanzado con la escala BMSP2, este puede variar entre 47 y 235 puntos. Asimismo, discrimina y reporta el BM en tres niveles: Bienestar óptimo: puntaje >200 , percentil >75 ; adecuado: puntaje $>183-200$, percentil 50-75; y malestar: puntaje ≤ 183 , percentil <50 .

DISCUSIÓN

Como resultado de la validación de la segunda versión de la escala BMSP, se obtiene un instrumento de simple y rápida aplicación, objetivo y estadísticamente válido, que incorpora la ponderación de medidas integrales de cuidado específicos para el alivio del dolor, la participación familiar y la vinculación precoz con el recién nacido, dimensiones que tienen menor peso en la primera versión de este instrumento.

A través de su aplicación se puede estimar el bienestar reportado por las mujeres, el que se relaciona directamente con la percepción de "buen trato". La escala BMSP2 identifica aquellas características del cuidado profesional y del entorno del sistema, propias de un modelo de asistencia integral del proceso de parto, que no se logran evaluar en la primera versión (17). Esta segunda versión considera la incorporación de 10 nuevas afirmaciones construidas a partir de las propuestas de valoración de la asistencia integral de parto (2,8,13,14,15,19,24) las cuales enfatizan y mejoran la escala anterior los siguientes aspectos: acompañamiento familiar, contacto madre hijo durante el nacimiento y características del ambiente donde se vive el proceso.

Tabla II
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS 7 SUBESCALAS DE BMSP2

Factores, dimensiones/subescalas	Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			
	Nº ítems	Eigen value	% de la varianza	% acumulado
1 Cuidado relacional de calidad	13	14,6	31,1	31,1
2 Autocuidado y confort	9	3,5	7,6	38,7
3 Condiciones para el contacto madre hijo	4	2,3	4,8	43,5
4 Cuidado despersonalizado	6	1,9	4,1	47,6
5 Participación familiar continua	4	1,7	3,7	51,3
6 Cuidado oportuno y respetuoso	6	1,5	3,2	54,4
7 Ambiente físico confortable	5	1,4	2,9	57,3

Tabla III
CORRELACIÓN ENTRE DIMENSIÓN-DIMENSIÓN / ESCALA BMSP2

Escala y subescalas	Escala BMSP2	Cuidado relacional de calidad	Autocuidado y confort	Condi-ciones propician contacto MH	Cuidado desperso-nalizado (invert)	Participación familiar continua	Cuidado oportuno respetuoso	Ambiente físico confortable
Escala BMSP	1	0,81921 (**)	0,78007 (**)	0,57893 (**)	0,50127 (**)	0,69141 (**)	0,80764 (**)	0,68675 (**)
Cuidado relacional de calidad		1	0,46852 (**)	0,35533 (**)	0,44323 (**)	0,4968 (**)	0,77568 (**)	0,61488 (**)
Autocuidado y confort			1	0,39588 (**)	0,13853 NS	0,51177 (**)	0,52157 (**)	0,39963 (**)
Condiciones que propician el contacto madre hijo				1	0,19063 (*)	0,40547 (**)	0,34032 (**)	0,31767 (**)
Cuidado despersonalizado (invertido)					1	0,22671 (*)	0,41665 (**)	0,34905 (**)
Participación familiar continua						1	0,49795 (**)	0,48875 (**)
Cuidado oportuno y respetuoso							1	0,57416 (**)
Ambiente físico confortable								1

* Significativo $p \leq 0,05$; **Significativo $p \leq 0,001$ NS: no significativo

Si bien, ambas versiones de BMSP reportan similares propiedades psicométricas relacionadas con la consistencia interna, esta segunda versión exhibe un mejoramiento en la conformación de las dimensiones. La primera se conforma por 8 subescalas (17), la segunda se constituye de 7, con un reordenamiento de las afirmaciones que repercute directamente en la figura conceptual de cada dimensión, dando un carácter más acorde con el modelo de asistencia integral del nacimiento.

De las 7 dimensiones generadas en la escala BMSP2, el cuidado relacional de calidad, cuidado oportuno y respetuoso del equipo, el autocuidado y confort, concuerdan con otras dimensiones determinantes del BM descritas en la literatura, tales

como: auto capacidad (7) apoyo profesional y participación activa de las mujeres (7,13). No obstante lo concordante de las dimensiones, el peso mayor otorgado a la autoeficacia en las culturas anglosajonas, difiere respecto al valor otorgado en nuestra cultura. La BMSP2 releva, como principal, a la subescala Cuidado Relacional de Calidad, según su "eigenvalue" y la explicación del porcentaje de la varianza. Al interior de esta se visualiza claramente que el bienestar en situación de parto, reportado por las mujeres chilenas, se mantiene en estrecha relación con la percepción del acompañamiento y contención profesional y calidez en el trato, entre otros.

Comparando ambas versiones nacionales,

dos de las subescalas que no se muestran muy relevantes en la escala BMSP1, corresponden al acompañamiento familiar y el momento del contacto inmediato de la madre con su recién nacido. Esto se debe a que en el momento que se realizó la construcción de la primera escala prevalecían en el país modelos de atención de perspectiva biomédica con escaso protagonismo de la mujer, baja participación del padre o acompañante y una breve opción de contacto inmediato de la madre con su recién nacido. En la versión actual del instrumento y dado el cambio paulatino que está viviendo dicho sistema de atención, a uno más integral y personalizado, estas dos dimensiones han cobrado mayor relevancia en la versión validada en este estudio. Llama la atención que el determinante de menor peso para el bienestar global, según el análisis BMSP2, corresponda al ambiente físico, lo que concuerda con otras escalas contemporáneas a esta (13,14), donde el ambiente físico ocupa lugares secundarios de relevancia. Esto podría indicar que la actual versión BMSP2 no discriminaría entre escenarios de atención con distinto nivel de hospitalidad y comodidad en nuestra cultura.

En virtud de los resultados y la discusión expuesta es recomendable para el futuro continuar en la línea de la exploración del bienestar de la madre durante todo el proceso, utilizando la versión BMSP2, así como, la adaptación de esta escala para la inclusión de otros actores significativos en el escenario del nacimiento como lo es el padre o algún miembro de la familia que sea fundamental en el proceso.

AGRADECIMIENTOS: La realización de esta etapa del Proyecto FONDEF-MASIP no pudo ser posible sin el auspicio de Conicyt, el aporte valorado de la Institución Pontificia Universidad Católica de Chile y del trabajo colaborativo del equipo de matronas, médicos y personal de salud de la maternidad del CASR. Un agradecimiento especial al grupo de mujeres púerperas participantes, por la entrega generosa para lograr esta nueva versión de la Escala BMSP2.

REFERENCIAS

- Kabakian-Khasholian T, Campbell O, Shediak-Rizkallah M, Ghorayeb F. Women's experiences of maternity care: satisfaction or passivity? *Soc Sci Med* [Internet]. 2000 Jul;51(1):103-13. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277953699004438>
- Coyle KL, Hauck Y, Percival P, Kristjanson LJ. Normality and collaboration: mothers' perceptions of birth centre versus hospital care. *Midwifery* [Internet]. 2001 Sep [cited 2014 Jan 10];17(3):182-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502138>
- Gibbins J, Thomson a M. Women's expectations and experiences of childbirth. *Midwifery* [Internet]. 2001 Dec [cited 2014 Jan 10];17(4):302-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11749063>
- Namey EE, Lyerly AD. The meaning of "control" for childbearing women in the US. *Soc Sci Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Aug [cited 2014 Jan 10];71(4):769-76. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2910238&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Walsh D, Devane D. A metasynthesis of midwife-led care. *Qual Health Res* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 Jan 10];22(7):897-910. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427456>
- Christiaens W, Bracke P. Assessment of social psychological determinants of satisfaction with childbirth in a cross-national perspective. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Jan 10];7:26. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2200649&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Dencker A, Taft C, Bergqvist L, Lilja H, Berg M. Childbirth experience questionnaire (CEQ): development and evaluation of a multidimensional instrument. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2010 Jan [cited 2014 Jan 10];10(1):81. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3008689&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Goodman P, Mackey MC, Tavakoli AS. Factors related to childbirth satisfaction. *J Adv Nurs* [Internet]. 2004 Apr;46(2):212-9. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056335>
- Uribe C, Poupin L, González R, Rodríguez J. Protagonismo de la embarazada durante su trabajo de parto: efecto sobre los resultados maternos perinatales. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2000;65(5):371-7.
- Mahon PY. An analysis of the concept "patient satisfaction" as it relates to contemporary nursing care. *J Adv Nurs* [Internet]. 1996 Dec;24(6):1241-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8953361>
- Bravo P, Uribe C, Contreras A. El cuidado percibido durante el proceso de parto: una mirada desde las madres. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73(3):179-84.
- Green JM, Baston HA. Feeling in control during labor: concepts, correlates, and consequences. *Birth* [Internet]. 2003 Dec;30(4):235-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14992154>
- Smith LF. Development of a multidimensional labour satisfaction questionnaire: dimensions, validity, and internal reliability. *Qual Health Care* [Internet]. 2001 Mar;10(1):17-22. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1743424&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Janssen PA, Dennis C, Reime B. Development and Psychometric Testing of the Care in Obstetrics : Measure For Testing Satisfaction (COMFORTS) Scale. *Res Nurs Health* 2006;29:51-60.
- Wilde-Larsson B, Larsson G, Kvist LJ, Sandin-Bojö A-K. Womens' opinions on intrapartal care: development of a theory-based questionnaire. *J Clin Nurs* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Jan 10];19(11-12):1748-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20579209>

16. Uribe C, Poupin L, Rodríguez J. Satisfacción usuaria en embarazadas de bajo riesgo atendidas bajo dos modalidades durante el trabajo de parto. *Rev Chil Salud Pública* 2000;4(2):87-94.
 17. Uribe C, Contreras A, Villarroel L, Rivera S, Bravo P, Cornejo M. Bienestar materno durante el proceso de parto : desarrollo y aplicación de una escala de medición. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73(1):4-10.
 18. Binfa L, Pantoja L, Ortiz J, Gurovich M, Cavada G. Assessment of the implementation of the model of integrated and humanised midwifery health services in Santiago, Chile. *Midwifery* [Internet]. Elsevier; 2013 Oct [cited 2014 Feb 2];29(10):1151-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932035>
 19. Uribe C, Rivera S, Contreras A, Bravo P, Cornejo M. Significado del bienestar materno en la experiencia de parto.pdf. *Rev Horiz Enfermería* 2007;18(1):89-100.
 20. Everitt B, Howel D. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*. John Wiley. Chichester; 2005.
 21. Kaiser H. *An Index of Factorial Simplicity*. *Psychometrika*. 39th ed. 1974. p. 31-6.
 22. Hinton P. *Statistics Explained - A Guide for Social Science Students*. (2nd Ed). Press P, editor. London; 2004.
 23. Stevens J. *Applied multivariate statistics for the social sciences*. (4th Ed). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 2002.
 24. Rudman A, El-Khoury B, Waldenström U. Women's satisfaction with intrapartum care - a pattern approach. *J Adv Nurs* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Jan 10];59(5):474-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645495>.
-

Trabajos Originales

Uso de pesarios en mujeres menores de 65 años con diagnóstico de prolapso de órganos pelvianos: estudio de factibilidad

Constanza Ralph T.¹, Danisa Ivanovic-Zuvic S.², Bernardita Blümel M.³, Silvana Gonzalez L.³, Javier Pizarro-Berdichevsky.⁴

¹Complejo Asistencial Hospital Dr. Sotero del Río / Pontificia Universidad Católica de Chile, ²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ³Complejo Asistencial Hospital Dr. Sotero del Río. ⁴Complejo Asistencial Hospital Dr. Sotero del Río / Pontificia Universidad Católica de Chile, Glickman Urologic and Kidney Institute - Cleveland Clinic, Ohio, EEUU.

RESUMEN

Antecedentes: El prolapso de los órganos pelvianos (POP) es una enfermedad prevalente. Los pesarios vaginales son una opción de tratamiento. Algunos especialistas prefieren la cirugía como el tratamiento de elección. **Objetivo:** Describir la respuesta subjetiva y complicaciones asociadas al uso de pesarios en pacientes ≤ 65 años con POP en el Hospital Dr. Sotero del Río. **Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con POP sintomático ≤ 65 años con indicación de pesario, entre julio de 2009 y noviembre de 2012. Para la evaluación de los resultados subjetivos del uso de pesarios, se utilizó la escala PGI-I. **Resultados:** Cuarenta y nueve pacientes cumplieron los criterios de inclusión. En 39 pacientes el fitting fue exitoso. Veinticinco de las 39 pacientes, fueron capaces de acceder y usar el pesario, de las cuales 6 abandonaron el tratamiento. La mediana de la edad fue 62,5 años. Un 48% eran sexualmente activas. La mediana de seguimiento fue 9 semanas. Según POP-Q un 60% se encontraba en etapa III. El tipo de pesario más utilizado fue el Gellhorn. Trece pacientes presentaron efectos adversos, siendo lo más frecuente el flujo vaginal (40%). La respuesta subjetiva de mejoría estuvo disponible en 15 (64%) de 25 pacientes. Un 88% notaron mejoría subjetiva importante. **Conclusión:** El uso de pesarios vaginales en pacientes menores de 65 años con POP es factible, asociado a mejoría subjetiva de los síntomas, con baja tasa de complicaciones. Son necesarios estudios prospectivos de mayor tamaño muestral para evaluar este subgrupo.

PALABRAS CLAVE: *Prolapso de los órganos pelvianos, pesario, manejo conservador, mujeres <65 años*

SUMMARY

Background: Pelvic organ prolapse (POP) is a common disease. Vaginal pessaries are a treatment option. Some specialists prefer surgery as the treatment of choice. **Objective:** To describe the subjective response and complications associated with the use of pessaries in patients ≤ 65 years old with POP in Dr. Sotero del Río Hospital. **Methods:** Retrospective study of patients with symptomatic POP ≤ 65 and use pessary between July 2009 and November 2012. And assessment of the subjective results of using the PGI-I pessaries scale was used. **Results:** 49 patients met the inclusion criteria. In 39 patients the fitting was successful. 25 of 39 patients were able to access and use the pessary. 6 patients discontinued treatment. The median age was 62.5 years. 48% were sexually active. Median follow-up was 9 weeks. According POP-Q 60% were in

stage III. The type of pessary was the most used Gellhorn. 13 patients had adverse effects. The subjective response improvement was available in 15 (64%) of 25 patients. 88 % noted significant subjective improvement. *Conclusion:* The use of vaginal pessaries in patients under 65 with POP is feasible, associated with subjective improvement in symptoms, with low complication rate. Prospective studies are needed with larger sample sizes to evaluate this subgroup.

KEY WORDS: *Pelvic organ prolapse, pessary, conservative management, women <65 years*

INTRODUCCIÓN

El prolapso de los órganos pelvianos (POP) tiene una prevalencia de vida del 30-50% (1), afectando severamente la calidad de vida de las pacientes (2,3). Flores y cols, reportaron que en pacientes con POP presenta disminución del deseo sexual, dispareunia y disminución de la intensidad del orgasmo (4).

Los pesarios vaginales son una opción de tratamiento (5). Son dispositivos que se insertan en la vagina para reducir el POP. De esta forma, pueden aliviar los síntomas asociados (5,6). Es un tratamiento mínimamente invasivo, de bajo costo, seguro y efectivo (6,8). Ha sido usado desde comienzos de la historia, siendo ya descrito por Hipócrates en el año 400 a.C., constituyendo hasta el siglo XIX la principal modalidad de tratamiento para el POP (6,7,8).

Un alto porcentaje de los especialistas y subespecialistas consideran la cirugía como el tratamiento de elección, relegando los pesarios sólo a pacientes con contraindicación quirúrgica o deseo de embarazo (9).

Kapoor y cols, demostraron que dos tercios de las pacientes optaban por el uso de pesario por sobre la cirugía como manejo inicial, cuando éste es ofrecido como alternativa (10). Un estudio controlado randomizado (11) que comparó el uso de pesario versus cirugía reportó similares resultados entre estas dos terapias. Sin embargo, hubo un 32% de pérdida de seguimiento programado en 1 año, dificultando la correcta interpretación de los resultados.

Diferentes estudios concluyen que un factor independiente de éxito para el uso de pesario es tener más de 65 años (12). Sin embargo, no existen en la literatura estudios que muestren los resultados en mujeres menores de 65 años. Sólo dos estudios hacen referencia al beneficio del uso de pesarios en mujeres sexualmente activas (13,14). Bugge y cols reportaron en base a una encuesta realizada a los miembros de la International Urogynecology Association que la impresión de los encuestados (98% médicos) fue que el subgrupo con mayor adherencia al uso de pesarios y que a su vez más lo solicitaba, eran las mujeres de mayor edad o las que tuviesen alguna contraindicación para operarse (15). Es destacable la mención a la falta de indicaciones para el uso de pesarios en mujeres jóvenes. Pese a lo anterior, las verdaderas preferencias de las pacientes siguen siendo desconocidas. Es posible que la información entregada por el personal de salud pudiera estar sesgada a favor de la cirugía en pacientes menores de 65 años.

El objetivo de este estudio es describir la respuesta subjetiva y complicaciones asociadas al uso de pesarios en pacientes ≤ 65 años con POP a mediano plazo de seguimiento en el Hospital Dr. Sotero del Río (HSR). Nuestra hipótesis es que el uso de pesarios vaginales en pacientes menores de 65 años es factible, asociado a mejoría subjetiva de los síntomas de las pacientes, con baja tasa de complicaciones.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de pacientes con POP sintomático, ≤ 65 años y uso de pesario entre julio de 2009 y noviembre de 2012. Los criterios de inclusión fueron: mujeres ≤ 65 años con POP sintomático, \geq etapa II, a quienes se les realizó una sesión de prueba (*fitting*) del pesario durante el período de estudio. Las características demográficas y clínicas de las pacientes se obtuvieron de la base de datos uroginecológica del HSR.

Para evaluar los resultados subjetivos del uso de pesarios, se utilizó la escala PGI-I (Patient Global Improvement Index) (16). Esta encuesta evalúa la impresión subjetiva de mejoría en base a una pregunta única ("¿Siente que en relación al período previo al uso del pesario usted se encuentra excelente, mucho mejor, un poco mejor, igual, un poco peor, mucho peor o pésimo?"). Luego, la muestra se dividió entre pacientes que refirieron mejorar ("excelente, mucho mejor, un poco mejor") y las que

no lo hicieron ("igual, un poco peor, mucho peor o pésimo"). Fitting exitoso, se definió como la sensación confortable del pesario y la no expulsión del dispositivo, luego de 40-60 minutos de la inserción manteniendo actividades habituales (caminar, subir y bajar escaleras, orinar y/o defecar) (11).

La metodología del trabajo, las definiciones y unidades de medida fueron consideradas según los estándares recomendados en conjunto entre la International Continence Society y la International Urogynecological Association, exceptuando donde explícitamente se expresa lo contrario. El protocolo de este estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética HSR.

RESULTADOS

En el periodo del estudio, se evaluaron 179 pacientes con POP que asistieron a evaluación para fitting de pesario. Un 27% (49 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión. En 39 pacientes (79,5%) el fitting fue exitoso. De este total, 25 de 39 (66%) fueron capaces de acceder y usar el pesario como tratamiento. El 34% restante no fue capaz de adquirirlo por limitaciones económicas.

Las características demográficas son descritas en la Tabla I. La mediana de la edad fue 62,5 años. Un 48% eran sexualmente activas. La mediana de seguimiento fue 9 semanas.

Respecto a la etapificación, según POP-Q, un 60% se encontraba en etapa III, 20% etapa IV, 16% etapa II y 4% etapa I. Al momento del fitting, el tipo de pesario más utilizado fue el Gellhorn, seguido por el anillo con membrana (Figura 1 y 2). Del total de 25 pacientes que usaron pesario, 13 presentaron efectos adversos (Tabla II), lo más frecuente

fue el flujo vaginal (40%). Todas estas complicaciones fueron manejadas sin dificultad y las pacientes quedaron libres de secuelas. Sin embargo, 6 pacientes (23%) abandonaron el tratamiento por molestias como flujo vaginal, sangrado genital o sensación de expulsión del pesario. La respuesta subjetiva de mejoría evaluada con el PGI-I estuvo disponible en 15 (64%) de 25 pacientes. Un 88% (14 pacientes) notaron mejoría subjetiva con respecto al periodo previo al uso del pesario (Tabla III).

DISCUSIÓN

El uso de pesarios ha demostrado ser efectivo en mejorar los síntomas asociados al POP, como el bulto y síntomas asociados a irritación vesical. A su vez, mejoran la percepción de la imagen corporal, calidad de vida, y satisfacción sexual (6,8). Específicamente, el equipo de Lamers y cols, reportaron una tasa de 70-92% de mejoría en la satisfacción con el uso de pesarios a mediano plazo (3 meses) (6). En nuestro estudio, la mejoría subjetiva fue alta (88%), comparable con otros estudios y con tratamientos quirúrgicos para el POP. Nuestro estudio tiene la debilidad de tener un tamaño muestral pequeño y no contar con el resultado de PGI-I en todas las pacientes. Considerando un análisis de peor escenario de la respuesta subjetiva de nuestros resultados, es decir que en las pacientes en que PGI-I no estuvo disponible no hubo mejoría, esta sigue siendo suficientemente alta (56%). Este análisis, aunque ficticio, es útil para considerar a los pesarios como parte de las opciones terapéuticas en mujeres ≤ 65 años. Luego de 9 semanas de seguimiento (con un rango que llega a 90 semanas), la tasa de abandono fue baja a moderada (23%).

Tabla I
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS
PACIENTES ≤ 65 AÑOS USUARIAS DE
PESARIO

Variable	Medida
Seguimiento (semanas)	9 (4,5-90)
Edad (años)	62,5 (49-65)
Paridad	3 (2-7)
Post Menopausia	84% (21/25)
Actividad sexual	48% (12/25)
Historia de cirugía por POP	1 (4%)
Peso máximo de recién nacido (g)	3930 \pm 514
IMC (kg/m ²)	29,1 \pm 2,9

Los resultados son presentados como mediana (rango intercuartil) o promedio \pm DE.

Modelos de Pesario Utilizados

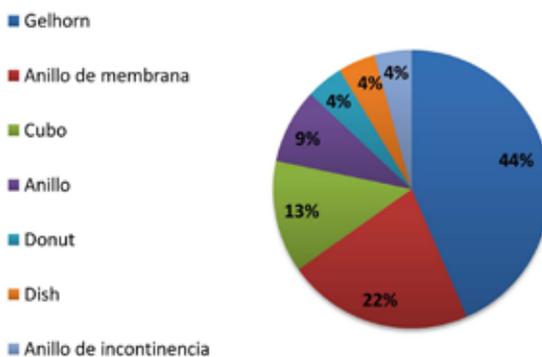


Figura 1. Frecuencia de modelos de pesarios utilizados.

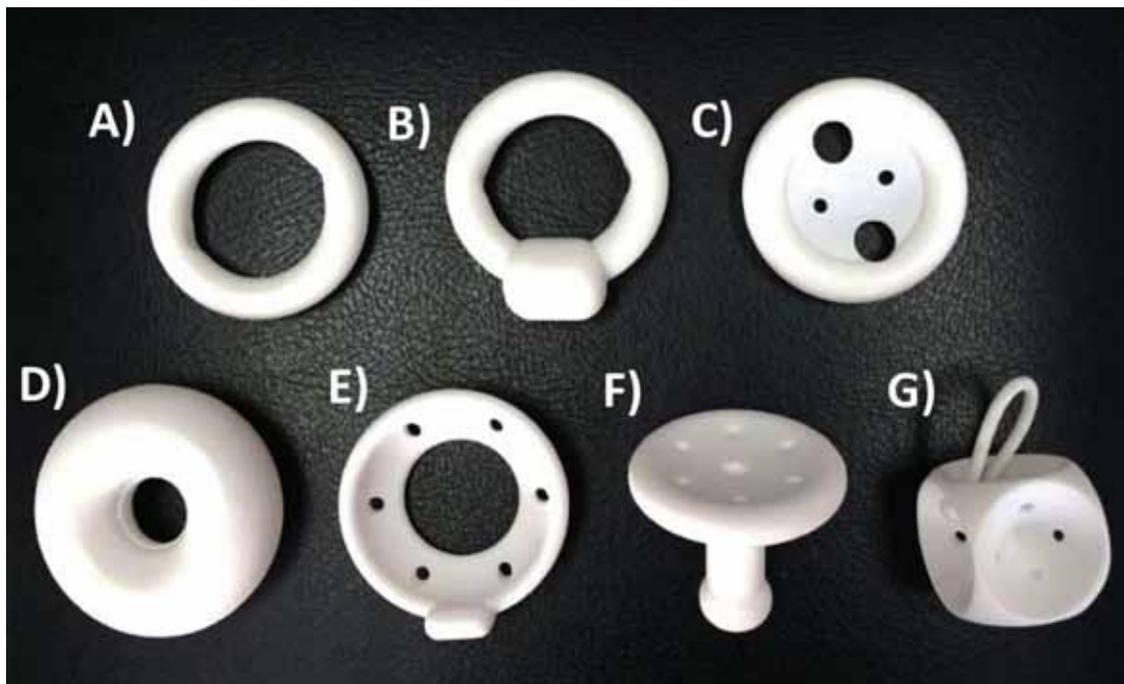


Figura 2. Modelos de pesarios utilizados en el estudio. A) Anillo B) Anillo de Incontinencia C) Anillo con membrana D) Donut E) Dish F) Gellhorn G) Cubo.

Tabla II
EFFECTOS ADVERSOS PRESENTADOS CON EL
USO DE PESARIO EN PACIENTES ≤ 65 AÑOS

Efectos adversos	n
Sensación de expulsión	5
Dolor	5
Flujo vaginal	10
Sangrado	1
Erosión	3
Incontinencia urinaria de esfuerzo	3

9 efectos adversos ocurrieron en 5 pacientes

De los resultados observados, los pesarios más tolerados y utilizados por las pacientes fueron el anillo con membrana y el Gellhorn. Esta preferencia es concordante con lo descrito en la literatura (6).

A pesar que un 52% de las pacientes refieren haber sufrido efectos adversos con el uso de pesarios, solo el 23% de los pacientes abandonaron el tratamiento. Todas estas complicaciones fueron manejadas sin dificultad, quedando libres de

Tabla III
RESPUESTA SINTOMÁTICA SUBJETIVA
SEGÚN ESCALA PGI-I EN PACIENTES
 ≤ 65 AÑOS USUARIAS DE PESARIO

Respuesta sintomática	
Mejoría subjetiva con PGI-I	64% (16/25)
Pacientes que reportan estar mejor	88% (14/16)*
Mejoría en general (excelente, mucho mejor o un poco mejor)	9/10 (90)
Excelente	4 (40)
Mucho mejor	2 (20)
Un poco mejor	3 (30)
Sin cambio	1 (10)

* PGI disponible solo en 16 de las 25 pacientes

secuelas. Estas cifras son concordantes con los efectos adversos descritos en la literatura en usuarias de pesarios independiente de la edad (6).

Los hallazgos de este estudio son relevantes, especialmente en el contexto de hospitales con larga

lista de espera para cirugía o de escasos recursos. El uso de pesarios es una alternativa mínimamente invasiva, de costo considerablemente menor que el tratamiento quirúrgico, con un aceptable perfil de seguridad y efectividad. Con los resultados obtenidos, parece plausible el uso de pesarios en pacientes ≤ 65 años como opción de primera línea en la aproximación terapéutica del POP. De esta forma, el uso de pesarios podría no estar restringido a pacientes >65 años, a pesar de que hoy en día ésta sea la conducta más frecuente de los médicos.

CONCLUSIÓN

El uso de pesarios vaginales en pacientes menores de 65 años con POP es factible, asociado a mejoría subjetiva de los síntomas, con baja tasa de complicaciones. Son necesarios estudios prospectivos de mayor tamaño muestral para evaluar este subgrupo etario.

REFERENCIAS

1. Olsen A, Smith V, Bergstrom J. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89:501-6.
2. Digesu G A, Khullar V, Dudley C, Robinson L, Salvatore S.P-QOL: a validated questionnaire to assess the symptoms and quality of life of women with urogenital prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:176-81.
3. Jelovsek J, Barber M. Women seeking treatment for advanced pelvic organ prolapse have decreased body image and quality of life. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1455-61.
4. Flores EC, Araya GA, Pizarro-Berdichevsky J, Díaz RC, Quevedo CE, González LS. Descripción de la función sexual en mujeres con alteraciones de piso-pélvico en un hospital público de Santiago. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77:331-7.
5. Atnip S, O'Dell K. Vaginal support pessaries: indications for use and fitting strategies. *Urol Nurs* 2012;32:114-24.
6. Lamers BH, Broekman BM, Milani AL. Pessary treatment for pelvic organ prolapse and health-related quality of life: a review. *Int Urogynecol J* 2011;22:637-44.
7. Mutone MF, Terry C, Hale DS, *et al.* Factors which influence the short-term success of pessary management of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:89-94.
8. Powers K, Lazarou G, Wang A, *et al.* Pessary use in advanced pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2006;17:160-4.
9. Bash K. Review of vaginal pessaries. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:455-60.
10. Kapoor DS, Thakar R, Sultan AH, Oliver R. Conservative versus surgical management of prolapse: what dictates patient choice? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20:1157-61.
11. Abdool Z, Thakar R, Sultan A H, Oliver RS. Prospective evaluation of outcome of vaginal pessaries versus surgery in women with symptomatic pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2011;22:273-8.
12. Clemons JL, Aguilar VC, Sokol ER, Jackson ND, Myers DL. Patient characteristics that are associated with continued pessary use versus surgery after 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 2004;19:159-64.
13. Atnip SD. Pessary use and management for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2009;36:541-63.
14. Kuhn A, Bapst D, Standlmayr W, Vits K, Mueller MD. Sexual and organ function in patients with symptomatic prolapse: are pessaries helpful? *Fertil Steril* 2009;91:1914-8.
15. Bugge C, Hagen S, Thakar R. Vaginal pessaries for pelvic organ prolapse and urinary incontinence: a multiprofessional survey of practice. *Int Urogynecol J* 2013;24:1017-24.
16. Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L. Validation of the Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) for urogenital prolapse. *Int Urogynecol J L* 2010;21:523-8.

Trabajos Originales

Capacidad diagnóstica de la ecografía para detectar cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas sintomáticas y asintomáticas: experiencia de la Universidad Católica de Chile

Trinidad Raby B.¹, Paula Sierra Valderrama.², Harumi Tsunekawa O.^{1,a}, José Miguel Craig V.¹, Jorge Carvajal C.¹, Mauricio Cuello F.¹

¹ División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, ² Médico cirujano, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^a Enfermera Matrona.

RESUMEN

Antecedentes: El 10% de las mujeres postmenopáusicas con sangrado uterino anormal (SUA) tendrán cáncer de endometrio. Se recomienda efectuar una biopsia endometrial en toda mujer postmenopáusica con SUA y grosor endometrial ecográfico >5 mm. Estudios recientes sugieren que el uso de un valor menor (3 mm) mejora la capacidad diagnóstica de la ecografía. En mujeres postmenopáusicas asintomáticas se ha sugerido efectuar biopsia endometrial si se detecta un endometrio >11mm. **Objetivo:** Determinar la capacidad diagnóstica de la ecografía para detectar cáncer de endometrio, utilizando los valores de corte de 3 y 5 mm en mujeres posmenopáusicas sintomáticas y de 11 mm en mujeres postmenopáusicas asintomáticas. **Método:** Revisión retrospectiva de biopsias de endometrio e historia clínica de mujeres atendidas en la Red de Salud UC (2007-2012). **Resultados:** Se analizó 132 casos, 63,6% presentaron SUA. Hubo 17 casos de cáncer de endometrio (12,9%), con un grosor endometrial promedio de 18 mm, el 88% presentó SUA. En mujeres sintomáticas la sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de endometrio fue de 100% y de 93% para valores de corte 3 y 5 mm respectivamente. En mujeres asintomáticas, el punto de corte 11 mm, tuvo una sensibilidad de 50% y una especificidad de 65% para el diagnóstico de cáncer de endometrio. **Conclusión:** Recomendamos efectuar biopsia endometrial a toda mujer postmenopáusica con SUA y endometrio >3 mm. En postmenopáusicas sin SUA, no recomendamos la evaluación ecográfica endometrial de rutina.

PALABRAS CLAVES: *Endometrio, ecografía, cáncer de endometrio, sangrado uterino anormal*

SUMMARY

Introduction: 10% of postmenopausal women with abnormal uterine bleeding (AUB) have endometrial cancer. Endometrial biopsy is recommended in all postmenopausal women with AUB and endometrial thickness >5 mm on ultrasound. Recent studies suggest that the use of a lower value (3 mm) improves the ability of ultrasound to detect endometrial cancer. In asymptomatic postmenopausal women, endometrial biopsy is recommended if the endometrial thickness is >11mm. **Objective:** To determine the diagnostic accuracy of ultrasound for detecting endometrial cancer, using a cutoff value of 3 and 5 mm in symptomatic and 11 mm in asymptomatic postmenopausal women. **Methods:** Retrospective review of endometrial biopsies and clinical history of women attending UC Health Network (2007-2012). **Results:** 132 cases were analyzed, 63.6 % had AUB. There were 17 cases of endometrial cancer (12.9%), with a mean endometrial thickness

of 18 mm. 88 % of women with endometrial cancer had SUA. In symptomatic women the sensitivity for the diagnosis of endometrial cancer was 100% and 93% using a cutoff value of 3 and 5 mm respectively. In asymptomatic women, the cutoff value of 11 mm, had a sensitivity of 50 % and a specificity of 65 % for endometrial cancer. *Conclusion:* We recommend endometrial biopsy in all postmenopausal women with AUB and endometrial thickness >3 mm. In postmenopausal women without AUB we do not recommend routine endometrial ultrasound evaluation.

KEY WORDS: *Endometrium, ultrasound, endometrial cancer, abnormal uterine bleeding*

INTRODUCCIÓN

El sangrado uterino anormal (SUA) es un problema frecuente en ginecología (1). El SUA puede deberse a patología orgánica o funcional. Las patologías orgánicas más frecuente son: pólipo endometrial, mioma submucoso, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio (1). Se ha demostrado que en mujeres posmenopáusicas que presentan SUA, el 10% tendrán un cáncer de endometrio (2), es por esto que existe gran interés en determinar cuál es la mejor manera de estudiar la etiología del SUA en estos casos.

El cáncer de endometrio ha aumentado su incidencia en las últimas décadas, siendo actualmente el primer cáncer de origen ginecológico en los países desarrollados (3). En Chile, su prevalencia es de 1,2 por 100.000 mujeres (4). El riesgo acumulado de padecer cáncer de endometrio a lo largo de la vida, es de 1,6% en países desarrollados y de 0,7% en los países subdesarrollados (5). La sobrevida del cáncer de endometrio es alta (86%) cuando el diagnóstico se realiza precozmente, con la enfermedad limitada al útero (3).

La sospecha de cáncer de endometrio, se basa en la presencia de factores de riesgo, la clínica (SUA) y el aumento del grosor endometrial a la ecografía. Entre los factores de riesgo, destacan aquellos relacionados con altos niveles de estrógenos (ciclos anovulatorios y uso de estrógenos exógenos) (6), la obesidad y la nuliparidad (3).

La mayoría de las veces (90%), el cáncer de endometrio se manifiesta tempranamente como SUA (7), sin embargo, sólo el 10% de las mujeres postmenopáusicas con SUA, tendrán cáncer de endometrio (2). Existen casos de cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas (10%), es decir, aquellas que no presentan SUA (7). Es importante destacar, que el cáncer de endometrio Tipo II (i.e. seroso papilar, carcinoma de células claras, carcinoma endometrial indiferenciado), pueden no manifestarse con SUA o endometrio patológico a la ecografía (8).

La medición del grosor endometrial en la ecografía, es una herramienta importante para la evaluación de las mujeres que consultan por SUA, especialmente para determinar si la paciente tiene alto o bajo riesgo de cáncer endometrial y así decidir si requiere o no una biopsia endometrial (9). La correcta interpretación del grosor endometrial en la ecografía, requiere considerar la edad de la paciente, el día del ciclo menstrual en que se realiza y el uso de THR, ya que las hormonas sexuales secretadas por el ovario o administradas de manera exógena, alteran considerablemente el grosor endometrial (10).

Existen varios estudios publicados sobre la relación que existe entre cáncer de endometrio y grosor endometrial ecográfico (11-14). Para mujeres posmenopáusicas con SUA, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de endometrio, con un grosor endometrial ≥ 4 -5mm, es de 96% y 61% respectivamente (11-13). En efecto este valor ha sido clásicamente usado para decidir si hacer o no una biopsia endometrial en mujeres postmenopáusicas con SUA. Recientemente, otro grupo reportó que con un grosor endometrial de 3 mm, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de endometrio en postmenopáusicas con SUA, era de 98% y 35% (14), recomendando el uso de 3 mm de grosor endometrial como valor de corte para decidir que mujeres requieren biopsia endometrial. Dado que el cáncer de endometrio tipo II, puede presentarse en un endometrio atrófico, ecográficamente muy delgado, algunos autores proponen que toda mujer postmenopáusica que presente SUA, debe ser sometida a un estudio histológico del endometrio (8).

Existen pocos estudios que evalúen el nivel de corte de grosor endometrial en mujeres postmenopáusicas asintomáticas. Se ha propuesto que un grosor endometrial ≥ 11 mm, sería equivalente a tener un grosor endometrial de 5 mm en mujeres sintomáticas, con respecto al riesgo de tener un cáncer de endometrio (15). Sin embargo, no se recomienda el tamizaje con ecografía para el

diagnóstico de cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas, ya que la prevalencia de cáncer de endometrio en éste grupo es baja (0,62%) (16).

Ante las opciones mostradas (3 o 5 mm en postmenopáusicas sintomáticas y 11 mm en postmenopáusicas asintomáticas), estimamos que se requiere determinar cuál es el grosor endometrial que permite seleccionar a las mujeres que se beneficiarán de una biopsia endometrial, específicamente disponer de un nivel de corte sobre el cual es necesaria la biopsia y bajo el cual es razonable un manejo expectante.

El objetivo de este trabajo, es determinar la capacidad diagnóstica de la ecografía respecto del cáncer de endometrio, utilizando los valores de corte de 3 mm y 5 mm en mujeres posmenopáusicas sintomáticas y de 11 mm en posmenopáusicas asintomáticas, atendidas en la Red de Salud UC.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la base de datos de pabellón y se analizaron los procedimientos quirúrgicos donde se obtuvo biopsia de endometrio en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre los años 2007-2012. Además, se revisó la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del mismo hospital, de donde se obtuvo los datos sobre las biopsias aspirativas de endometrio (ambulatorias) en ese mismo periodo de tiempo. Se hizo una revisión de la historia clínica de cada paciente mediante el sistema electrónico de fichas clínicas y la base de datos ecográficas. Se excluyeron mujeres cuya evaluación endometrial ecográfica fuera mayor a 3 meses antes de la obtención de la muestra y aquellas que no tuvieran registro completo de la historia clínica. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESULTADOS

Se detectó un total de 977 biopsias de endometrio. Estas biopsias, fueron obtenidas por diferentes métodos: biopsia aspirativa (n: 440), legrado uterino (n: 72), biopsia por histeroscopia (n: 340) y pieza quirúrgica de histerectomía (n: 125). De las 977 biopsias, 633 no fueron consideradas en esta investigación por no presentar estudio ecográfico registrado previo al procedimiento, por presentar más de 3 meses de desfase entre la ecografía y la biopsia y/o por no contar con la historia clínica

completa de la paciente. Se analizó un total de 344 mujeres que tenían registro completo de los datos clínicos, grosor endometrial medido mediante ecografía y resultado de la biopsia endometrial.

La edad promedio de todas las mujeres fue de 47 años (rango: 18 a 84 años). De las 344 mujeres, 212 (61,6%) eran premenopáusicas y 132 (38,4%) posmenopáusicas, estas últimas constituyeron el grupo estudiado.

La edad promedio de las mujeres posmenopáusicas fue de 57 años (rango: 36 a 84 años). La mujer de 36 años tenía diagnóstico de menopausia prematura confirmada con estudio endocrinológico. De todas las posmenopáusicas, 84 (63,6%) fueron sintomáticas (SUA). Hubo 19 (14,4%) mujeres que usaban THR al momento de la evaluación y 12 (9,0%) usuarias de tamoxifeno. En las posmenopáusicas con SUA, el 13,2% eran usuarias de THR y el 7,2% usuarias de tamoxifeno. El grosor endometrial promedio de las mujeres posmenopáusicas fue de 21 mm (rango: 1-40 mm).

Dentro de los diagnósticos que incentivaron el estudio histológico, el principal fue la presencia de metrorragia en mujeres sintomáticas y sospecha de pólipo endometrial en la ecografía en las asintomáticas (Tabla I). Los diagnósticos de sospecha fueron aquellos que el cirujano registró como diagnóstico pre operatorio en el protocolo quirúrgico. El diagnóstico de sospecha "endometrio patológico" fue utilizada por los cirujanos para referirse a un endometrio engrosado (de acuerdo a la edad reproductiva) o de aspecto heterogéneo en la ecografía.

En la Tabla II, se señalan los diagnósticos histológicos de acuerdo a la presencia o ausencia de SUA en mujeres posmenopáusicas. El diagnóstico histológico más frecuente en todo el grupo fue el pólipo endometrial (36,4%).

En la población estudiada, hubo un total de 17 cánceres de endometrio (12,9%), con un grosor endometrial promedio de 18 mm. Quince (88%) se presentaron en posmenopáusicas con SUA y 2 (12%) en aquellas sin SUA. Todos los casos de cáncer de endometrio se presentaron en mujeres con grosor endometrial mayor o igual a 3 mm. Hubo un caso de cáncer de endometrio en una mujer cuyo grosor endometrial fue menor a 5 mm. Se trató de una mujer posmenopáusica sintomática, a la cual se le realizó una histerectomía, con diagnóstico previo de cáncer de endometrio, el cual se realizó mediante la biopsia de un pólipo endometrial en expulsión; en la evaluación previa a la histerectomía, el grosor endometrial fue de 4 mm.

Tabla I
DIAGNÓSTICOS DE SOSPECHA PREVIO AL ESTUDIO ENDOMETRIAL EN POSMENOPÁUSICAS

Diagnóstico sospecha	Total mujeres n (%)	Con SUA n (%)	Sin SUA n (%)
Pólipo	50 (37,9)	23 (27,4)	27 (56,3)
Metrorragia	31 (23,5)	31 (36,9)	0 (0)
Hiperplasia endometrial	18 (13,6)	9 (10,7)	9 (18,8)
Endometrio patológico	16 (12,1)	9 (10,7)	7 (14,6)
Cáncer de endometrio	14 (10,6)	11 (13,1)	3 (6,3)
Mioma	2 (1,5)	1 (1,2)	1 (2,0)
Colección intrauterina	1 (0,8)	0 (0)	1 (2,0)
TOTAL	132 (100)	84 (100)	48 (100)

Tabla II
**DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y GROSOR ENDOMETRIAL EN POSMENOPÁUSICAS
CON Y SIN SANGRADO UTERINO ANORMAL**

Diagnóstico histológico	Total mujeres n (%)	Con SUA n (%)	Sin SUA n (%)	Grosor endometrial \bar{x} (mm)
Pólipo	48 (36,4)	28 (33,3)	20 (41,7)	10
Hiperplasia sin atipia	22 (16,7)	16 (19,0)	6 (12,5)	11
Cáncer de endometrio	17 (12,9)	15 (17,9)	2 (4,2)	18
Endometrio atrófico	15 (11,4)	9 (10,7)	6 (12,5)	11
Endometrio proliferativo	11 (8,3)	7 (8,3)	4 (8,3)	10
Muestra insuficiente	7 (5,3)	2 (2,4)	5 (10,4)	5
Mioma	4 (3,0)	3 (3,6)	1 (2,0)	12
Otros	4 (3,0)	2 (2,4)	2 (4,2)	15
Endometrio secretor	2 (1,5)	0 (0)	2 (4,2)	16
Hiperplasia con atipia	2 (1,5)	2 (2,4)	0 (0)	10
	132 (100)	84 (100)	48 (100)	12

Considerando como punto de corte los 5 mm en todas las posmenopáusicas (sintomáticas y asintomáticas), vemos que la incidencia de cáncer endometrial en las mujeres con grosor endometrial menor a 5 mm fue de 0,8%, en comparación con un 12,1% de cáncer de endometrio en mujeres con grosor endometrial ≥ 5 mm.

En mujeres posmenopáusicas sintomáticas, todos los cánceres de endometrio fueron detectados al considerar como valor de corte los 3 mm. Al considerar el valor de corte de 5 mm, hubo un caso que no hubiese sido diagnosticado (Tabla III).

Para el diagnóstico de patología maligna y pre maligna, es decir, cáncer de endometrio e hiperplasia endometrial con atipia, se analizó la sensibilidad

y especificidad para los valores de corte de 3 mm y 5 mm (Tabla IV).

Entre las posmenopáusicas sin SUA (asintomáticas), hubo 2 casos de cáncer de endometrio, con un grosor endometrial promedio de 10 mm (rango: 5 a 14 mm). En las mujeres postmenopáusicas sin SUA el uso de un valor de corte de 11 mm para el diagnóstico de cáncer de endometrio, mostró baja sensibilidad (Tabla V).

Entre las mujeres postmenopáusicas sometidas a estudio endometrial por colección intracavitaria (n: 11), el 36% presentó SUA. Hubo 3 casos de cáncer de endometrio en mujeres con colección intracavitaria, todos se presentaron en postmenopáusicas con SUA y el grosor endometrial promedio fue de 16 mm

(rango: 5 a 40 mm). En posmenopáusicas usuarias de tamoxifeno, hubo sólo un caso de cáncer de endometrio. La razón para realizar el estudio, fue la presencia de SUA asociado a un endometrio de 14 mm. En usuarias de THR hubo sólo 2 casos de cáncer de endometrio, con un grosor endometrial de 5 y 15 mm; ambas eran usuarias de THR combinada continua, una mujer presentó SUA, mientras la otra fue asintomática.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas con SUA fue de 100% al considerar como punto de corte los 3 mm y de 93% al considerar como punto de corte los 5 mm. Resultados similares se observan al agrupar la patología maligna y

pre maligna en posmenopáusicas con SUA. En el grupo de mujeres sin SUA, observamos una sensibilidad de 50% y una especificidad de 65% para el diagnóstico de cáncer de endometrio usando como valor de corte los 11 mm.

Actualmente, no existe consenso sobre cual nivel de corte de grosor endometrial se debe usar en posmenopáusicas con SUA para determinar la necesidad de estudio histológico y existen pocos trabajos nacionales que relacionan el grosor endometrial y patología asociada (17). En mujeres posmenopáusicas con SUA, se ha reportado una sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de endometrio de 96% tomando como nivel de corte los 5 mm (11) y de 97,9% para un corte de 3 mm (14). La mayoría de los autores, está de acuerdo con utilizar 4-5 mm como punto de corte (11), sin embargo, existen otros estudios que demuestran

Tabla III
CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL GROSOR ENDOMETRIAL EN POSMENOPÁUSICAS CON SANGRADO UTERINO ANORMAL: CÁNCER DE ENDOMETRIO

Valor de corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR (+)	LR (-)
≥3 mm	100,0	6,0	19,0	100,0	1,06	0,00
≥5 mm	93,0	13,0	19,0	90,0	1,07	0,51

S: sensibilidad. E: Especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. LR: likelihood-ratio.

Tabla IV
CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL GROSOR ENDOMETRIAL EN POSMENOPÁUSICAS CON SANGRADO UTERINO ANORMAL: PATOLOGÍA MALIGNA Y PRE MALIGNA

Valor de corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR (+)	LR (-)
≥3 mm	100,0	6,0	21,0	100,0	1,06	0,00
≥5 mm	94,0	13,0	22,0	90,0	1,09	0,44

S: sensibilidad. E: Especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. LR: likelihood-ratio.

Tabla V
CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL GROSOR ENDOMETRIAL EN POSMENOPÁUSICAS SIN SANGRADO UTERINO ANORMAL: CÁNCER DE ENDOMETRIO

Valor de corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR (+)	LR (-)
≥11 mm	50	65	6	97	1,44	0,77

S: sensibilidad. E: Especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. LR: likelihood-ratio.

que puede haber cáncer de endometrio incluso en mujeres con endometrio menor a 3 mm (9,18). En general, dicho fenómeno se observa en cáncer de endometrio tipo II, que si bien es menos frecuente (10-15%), da cuenta del 50% de la mortalidad por cáncer de endometrio (8).

En nuestro estudio, sólo un caso de cáncer de endometrio se presentó con endometrio menor a 5 mm (en este caso el grosor endometrial fue de 4 mm). El caso correspondió a una paciente con cáncer de endometrio poco diferenciado de células claras, cuyo diagnóstico inicial se realizó mediante la biopsia de un pólipos endometrial en expulsión y cuya ecografía antes de la histerectomía mostró un endometrio delgado. Este caso ilustra el comportamiento de los cánceres de endometrio tipo II. Como podemos ver en este caso, un endometrio delgado a la ecografía no descarta la presencia de cáncer de endometrio y creemos que toda mujer postmenopáusica requiere de un estudio endometrial histológico para determinar la causa del sangrado, aún con endometrio delgado a la ecografía.

El año 2004 se publicó un trabajo que propuso que en posmenopáusicas asintomáticas (sin SUA), un grosor endometrial mayor o igual a 11 mm otorgaría el mismo riesgo de padecer cáncer de endometrio que en mujeres con SUA y endometrio mayor o igual a 5 mm (15). En nuestro estudio, al evaluar dicho corte de grosor endometrial (11 mm) en posmenopáusicas sin SUA, la ecografía no fue capaz de discriminar entre aquellas con y sin cáncer de endometrio. Nuestros resultados avalan la recomendación internacional de no realizar tamizaje ecográfico en mujeres posmenopáusicas asintomáticas para la pesquisa de cáncer de endometrio (16), por su baja incidencia.

En nuestro estudio, 11 mujeres tenían el diagnóstico de colección intracaviaria en la ecografía. Tres de ellas (27,2%) presentaron cáncer de endometrio. Todas presentaron SUA al momento de la evaluación y el grosor endometrial promedio fue de 16 mm. La presencia de colección intracaviaria por sí sola, no involucra mayor riesgo de cáncer de endometrio, salvo que se asocie a un endometrio engrosado (19). Nuestros datos apoyan esta conclusión, ya que las 3 mujeres tenían indicación de biopsia endometrial dado su sintomatología y la asociación con endometrio engrosado, independiente si tuvieron o no colección intracaviaria al momento de la evaluación.

En cuanto al uso de tamoxifeno, el tamaño muestral no permite obtener conclusiones relevantes. Sin embargo, cabe destacar que en cuanto al uso de tamoxifeno, el Colegio Americano de

Ginecólogos y Obstetras (ACOG) no recomienda el uso rutinario de biopsia endometrial frente al hallazgo de endometrio engrosado a la ecografía en una mujer asintomática (20). Es así, como de las 12 usuarias de tamoxifeno en nuestro estudio, sólo una de ellas presentó cáncer de endometrio. Esta paciente presentó endometrio engrosado (14 mm) y SUA, por lo tanto, tenía indicación de biopsia endometrial independiente si era o no usuaria de tamoxifeno. Este dato es importante, ya que en usuarias de tamoxifeno, es común encontrar endometrio engrosado y heterogéneo a la ecografía, pero dicho hallazgo no se asocia a mayor riesgo de cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas (20). No recomendamos el uso de biopsia endometrial de rutina en usuarias de tamoxifeno, salvo que sean pacientes sintomáticas.

Entre nuestras mujeres con cáncer de endometrio, sólo dos eran usuarias de THR. Un grupo de nuestro centro, publicó la incidencia de patología endometrial en usuarias de THR, encontrando incidencia baja (1%) de cáncer de endometrio (21). Al igual que en nuestro estudio, las mujeres eran usuarias de THR combinada; es esperable que la presencia del progestágeno en la TRH impida el aumento en el riesgo de cáncer de endometrio en relación a las no usuarias de THR.

Debemos mencionar, que nuestro estudio, producto de su diseño, presenta ciertas limitaciones. Tratándose de un estudio retrospectivo, es habitual la pérdida de información, especialmente en aquellas mujeres cuyo estudio se realizó de manera ambulatoria. En este caso, el mal registro hizo que tuviéramos que eliminar una cantidad considerable de las biopsias endometriales. Al tratarse de un reporte de casos, el evento de interés (cáncer de endometrio) es maximizado. Suponemos, que en el estudio se encuentra una mayor incidencia de cáncer de endometrio entre las posmenopáusicas con SUA, ya que consideramos a aquellas mujeres que tuvieron biopsia endometrial y no al universo completo de posmenopáusicas con SUA. Muchas posmenopáusicas con SUA y endometrio menor a 5 mm, no fueron sometidas a biopsia endometrial y por lo tanto, no fueron incluidas en nuestro análisis. Además, se incluyeron a aquellas mujeres que habían sido sometidas a estudio endometrial por diferentes causas, sin un protocolo definido, es decir, la decisión de realizar el estudio estuvo basado en el juicio clínico de cada médico. Por lo tanto, los cálculos de sensibilidad y especificidad que presentamos no son aplicables a cualquier población de posmenopáusicas con SUA.

CONCLUSIÓN

Ambos valores de corte (3 y 5 mm) en posmenopáusicas con SUA presentan una sensibilidad aceptable, sin embargo, utilizando el valor de corte de 5 mm, un caso de cáncer de endometrio no hubiera sido diagnosticado. Recomendamos efectuar una biopsia endometrial en toda mujer posmenopáusica que presente SUA y endometrio mayor o igual a 3 mm. En mujeres sin SUA, la ecografía no permite discriminar entre aquellas que tienen más riesgo de cáncer de endometrio, por lo tanto, no recomendamos el tamizaje con ecografía transvaginal de rutina en mujeres postmenopáusicas sin SUA. Recomendamos la biopsia endometrial en mujeres con colección intracavitaria, solo cuando el endometrio sea mayor a 3 mm y presenten SUA.

REFERENCIAS

- Ely JW, Kennedy CM, Clark EC, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J Am Board Fam Med* 2006;19(6):590-602.
- Klarlsson B, Grangerg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(5):1488-94.
- Arora V, Quinn M a. Endometrial cancer. *Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol* 2012;26(3):311-24.
- Medina E, Kaempffer AM. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Med Chile* 2001;129(10):1195-202.
- Jemal A, Bray F, Ferlay J. *Global Cancer Statistics* 2011;61(2):69-90.
- Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int* 2010;108(34-35):571-7.
- Management of endometrial cancer. ACOG practice bulletin number 65. *American College of Obstetricians and Gynecologist*. 2005;106:413-25.
- Wang J, Wieslander C, Hansen G, Cass I, Vasilev S, Holschneider CH. Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2006;101(1):120-5.
- Haenggi W, Raio L. Ultrasound: a useful tool?. *International Congress Series* 2002;1229:163-70.
- Gormaz G. Cambios ultrasonográficos del endometrio durante el ciclo menstrual. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992;57:257-62.
- Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, *et al.* Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280(17):1510-17.
- Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002;99(4):663-70.
- Gupta JK, Chien PFW, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(9):799-816.
- Timmermans A, Opmeer B, Khan K, *et al.* Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2010;116(1):160-7.
- Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(5):558-65.
- Breijer MC, Peeters JAH, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RHM, Mol BWJ, *et al.* Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(6):621-9.
- Socias M, Vargas R, Costoya A, Monje B, Haye MT. Correlación de la histeroscopia y biopsia dirigida en el estudio del engrosamiento endometrial patológico por ultrasonido. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(2):99-104.
- Naftalin J, Nunes N, Hoo W, Arora R, Jurkovic D. Endometrial cancer and ultrasound: why measuring endometrial thickness is sometimes not enough. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(1):106-9.
- Inceboz U, Uyar Y, Baytur Y, Kandiloglu AR. Endometrial fluid in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107(2):154-5.
- Tamoxifen and uterine cancer. ACOG Committee Opinion No. 336. *American College of Obstetricians and Gynecologist* 2006;107:1475-8.
- Bianchi M, Arteaga E, Villaseca P. Baja incidencia de patología endometrial en mujeres postmenopáusicas con sangrado anormal que reciben terapia hormonal de reemplazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67(2):136-8.

Trabajos Originales

Diagnóstico prenatal y evolución en fetos con agenesia de ductus venoso

Javier Pérez-Pedregosa^{1,4}, María Teresa Martínez G.¹, Sandra del Pino S.R.¹, Federico Gutiérrez-Larraya A.², Leticia Medina M.³, Teresa Bueso M.¹, Eduardo Cabrillo R.^{1,4}

¹Departamento de Medicina Materno Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid. ²Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid. ³Departamento Diagnóstico Prenatal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Sanitas La Zarzuela, Madrid. ⁴Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España.

RESUMEN

Antecedentes: El ductus venoso es una derivación vascular (shunt) presente en el feto que permite el paso de sangre oxigenada de la vena umbilical (VU) hacia la circulación coronaria y cerebral. Su agenesia se asocia con defectos cromosómicos, síndromes genéticos, defectos estructurales y complicaciones prenatales como crecimiento intrauterino retardado y muerte fetal. **Resultados:** Se analizaron 15 agenesias de ductus venoso (ADV) en gestaciones únicas entre enero de 2010 y diciembre de 2013. El 80% de ellas fueron diagnosticadas en la exploración rutinaria de la semana 12. Se realizó estudio de cariotipo en el 53% de los casos (8/15), bien por riesgo alto de cromosomopatía en el cribado combinado y/o translucencia nucal aumentada (75%) o malformaciones asociadas (25%). Sólo hubo un diagnóstico de trisomía 21 y postnatalmente de una microdelección del cromosoma 7. Realizaron interrupción legal del embarazo un total de 4 pacientes (por trisomía 21 o por alteraciones estructurales). Entre las 11 gestaciones restantes un 27% se diagnosticó RCIU, hubo una muerte neonatal a las 12 horas de vida por síndrome de aspiración meconial e hipertensión pulmonar. En un 60% se objetivó la presencia de un drenaje umbilicohepático y entre los 6 restantes con shunt portosistémico, 4 tenían conexión entre la VU y la VCI. **Conclusión:** La ADV es una anomalía infrecuente del sistema venoso fetal, de difícil diagnóstico y con mal pronóstico en aquellos casos en que se asocia con otros marcadores y/o anomalías estructurales que pueden aparecer tardíamente, por lo que debe realizarse un seguimiento adecuado.

PALABRAS CLAVE: *Agenesia de ductus venoso, ductus venoso, diagnóstico prenatal, ecografía 3D doppler color, sistema venoso fetal, sistema portal fetal, derivación vascular*

SUMMARY

Background: The ductus venosus (DV) is a unique shunt that allows direct passage of oxygenated blood from the umbilical vein (UV) to the coronary and cerebral circulation by a preferential passage through the foramen ovale. DV agenesis (DVA) is associated with chromosomal abnormalities, genetic syndromes, structural defects and prenatal complications such as intrauterine growth retardation (IUGR) or even stillbirth. **Results:** We report 15 cases of DVA in singleton pregnancies between January 2010 and December 2013. 80% of them were diagnosed on routine examination during the 11-14 weeks scan. Karyotyping was performed in 53% of cases (8/15) by high risk of chromosomal abnormalities in the first trimester combined screening and/or an increased nuchal translucency thickness in 6/8 (75%), or associated malformations 2/8

(25%). There was only one fetus diagnosed of trisomy 21 by amniocentesis and another fetus was postnatally diagnosed of a microdeletion of chromosome 7. 4 patients performed legal abortions (the trisomy 21 and in 3 cases for severe structural malformations). Among the remaining 11 pregnancies, 3 (27%) were diagnosed with IUGR and there was a neonatal death at 12 hours of life for meconium aspiration syndrome and pulmonary hypertension. 60% of the fetus presented an intrahepatic drainage and among the remaining 6 with portosystemic shunt, in 4 a connection between the UV and the inferior vena cava was observed. *Conclusion:* DVA is a rare anomaly of the fetal venous system, difficult diagnosis and poor prognosis in cases associated with other markers and/or structural abnormalities that may even appear late. A detailed survey of fetal anatomy and follow up of these fetuses is necessary.

KEY WORDS: *Ductus venosus agenesis, ductus venosus, prenatal diagnosis, 3D Doppler color ultrasound, fetal venous system, fetal portal system, vascular shunt*

INTRODUCCIÓN

El ductus venoso fetal (DV) es un shunt único que permite el paso directo de sangre bien oxigenada desde la vena umbilical (VU) a la circulación coronaria y cerebral a través de un paso preferencial por el foramen oval. Se comporta como una vena arterializada con un flujo anterógrado de alta pulsatilidad durante todo el ciclo cardíaco (1-3) (Figura 1). Es habitual su estudio durante la exploración ecográfica de 11+0 - 13+6 semanas, bien de forma rutinaria o como marcador de segundo orden, ya que la presencia de flujo ausente o reverso durante la contracción atrial es un marcador de aneuploidías y/o cardiopatías.

La agenesis de este relevante shunt se ha asociado con anomalías cromosómicas y síndromes genéticos raros, defectos estructurales, RCIU e incluso muerte fetal anteparto (4-6). Es una anomalía rara y de difícil diagnóstico, aunque algunas series publicadas por grupos muy expertos y en población de alto riesgo lo describen en hasta 6/1000 exploraciones (7).

Dos rutas diferentes para el retorno de la VU han sido descritos en estos fetos; drenaje extrahepático o shunt portosistémico (conexión directa de la VU a la vena iliaca, a la cava inferior (VCI), a la aurícula derecha (AD), a las venas suprahepáticas o incluso al seno coronario) (5-8) o drenaje intrahepático o shunt umbilico hepático (conexión de la VU al seno portal).

El objetivo de este trabajo es evaluar las características y evolución de los fetos valorados con diagnóstico de agenesis de ductus venoso (ADV) en nuestra Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Sanitas La Moraleja de Madrid durante un periodo de 4 años.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre todas las gestaciones únicas valoradas en nuestra Unidad entre enero de 2010 y diciembre de

2013, hemos analizado aquellas en las que se confirmó la ADV aislada o asociada a otras anomalías morfológicas. El diagnóstico inicial se estableció con la demostración mediante Doppler color en modo B de la ausencia de conexión entre la VU y la VCI en los distintos planos para visualizar el flujo ductal. En todos los casos se obtuvieron volúmenes con ecografía tridimensional Doppler color para el estudio e identificación off-line de la localización del tipo de shunt, así como la grabación de las exploraciones en aquellos casos de mayor complejidad diagnóstica.

Se describe la edad gestacional al diagnóstico, la forma de presentación y el tipo de drenaje venoso encontrado, así como la presencia de anomalías asociadas y/o alteraciones del cariotipo fetal. Hemos seguido la evolución de la gestación y tras el nacimiento en aquellos casos en que la gestación continuó (Tabla I).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, un total de 15 fetos fueron diagnosticados de ADV (Tabla I). En 12 (80%) se diagnosticó o al menos se sospechó durante la exploración de 11+0 - 13+6 semanas, con un rango de 11 a 26 semanas. El hallazgo inicial en todos los casos fue la imposibilidad de estudio de la onda de velocidad de flujo (OVF) del DV tanto en el corte medio sagital similar al empleado para la medición de la translucencia nucal (TN) (Figura 2), como en un corte axial a nivel de la entrada de la vena umbilical en el abdomen fetal pese a situar la ventana de Doppler color o incluso Power Doppler de mayor sensibilidad, en dicha región identificando el resto de vascularización fetal. En aquellos casos de duda, utilizamos Doppler pulsado para distinguir el flujo de vasos vecinos como las venas suprahepáticas o incluso la VCI (Figura 1).

Tabla I
ANTECEDENTES CLÍNICOS DE LA SERIE DE CASOS ANALIZADA

Caso	Edad materna	Edad gestacional al diagnóstico	TN (mm)	Cariotipo fetal	Anomalías asociadas	Evolución neonatal
1	35	13+3	2,8	No	RCIU leve	RCIU, Vivo sano
2	37	13+0	3,8	Trisomía 21	No	IVE
3	35	20+0	3,9	46 XX	No	Vivo sano
4	23	12+2	1,1	No	Polihidramnios RCIU tipo I severo	Parto pretérmino, RCIU Síndrome polimalformativo Microdelección cromosoma 7
5	30	26+1	1,1	46 XX	AUU, PVCSI Agenesia parcial sistema porta Dominancia cavidades derechas	Muerte neonatal SAM e HTP
6	43	12+0	1,3	46 XY	Agenesia cuerpo calloso	IVE
7	38	12+5	8,9	46 XY	PVCSI, RCIU severo	Parto pretérmino, RCIU
8	36	13+0	2,8	46 XX	AUU Hipoplasia cuerpo calloso y vermis inferior	IVE
9	37	11+6	1,1	No	Derrame pericárdico	Miocardopatía hipertrófica leve
10	37	20+0	1,5	No	PVUD Agenesia parcial sistema porta	Vivo sano
11	35	13+2	1,6	No	No	Vivo sano
12	40	12+2	15	46 XX	Higroma quístico	IVE
13	35	11+4	2,8	46 XY	No	Vivo sano
14	41	11+5	1,0	No	No	Vivo sano
15	27	12+4	1,4	No	AUU	Vivo sano

TN: translucencia nucal. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. AUU: arteria umbilical única. PVC-SI: persistencia de vena cava superior izquierda. PVUD: persistencia de vena umbilical derecha. SAM: síndrome de aspiración meconial. IVE: interrupción voluntaria de embarazo. HTP: hipertensión pulmonar.

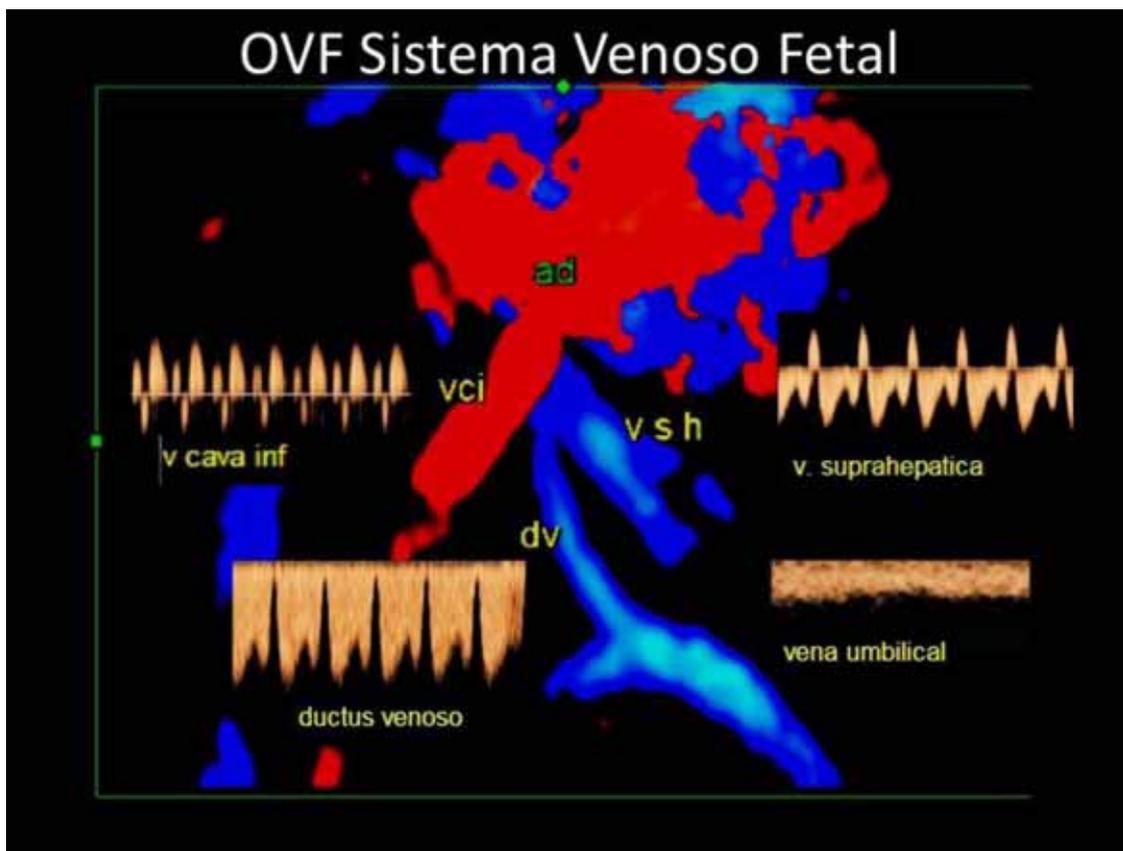


Figura 1. Reconstrucción 3D doppler color del sistema venoso fetal y representación de las ondas de flujo con doppler pulsado en la vena cava inferior (VCI), venas suprahepáticas (VSH), ductus venoso (DV), y vena umbilical (VU). El flujo a través del DV muestra un patrón trifásico característico con velocidades anterógradas durante todo el ciclo cardíaco.

En algo más de la mitad de los casos se realizó estudio del cariotipo fetal (8 de 15). En 6 de estos 8 (75%), la indicación fue un índice de riesgo en el cribado combinado $\geq 1/100$ para alguna de las trisomías estudiadas. En el resto se realizaron por marcadores o anomalías asociadas; persistencia de vena cava superior izquierda (PVCSI) y arteria umbilical única (AUU) (caso 5) y agenesia de cuerpo calloso (ACC) (caso 6).

Uno de los fetos fue diagnosticado de trisomía 21. La otra alteración cromosómica fue diagnosticada postnatalmente en un feto que presentaba prenatalmente inquietantes e inespecíficos hallazgos asociados: AUU, RCIU, polihidramnios y rasgos faciales dismórficos. Tras el nacimiento a las 33 semanas de un varón de 1640 gramos, se confirmaron los rasgos dismórficos así como una

microdelección del cromosoma 7, sin que hasta la fecha haya sido clasificado dentro de algún cuadro sindrómico específico. El resto presentaron un cariotipo normal.

Un total de 7 de los 15 fetos (46%) presentaban una TN superior al percentil 95, pero sólo en 2 de ellos (13%) el cariotipo fue anormal. Se diagnosticaron anomalías estructurales y/o marcadores vasculares asociados en 7 de 15 (46%). 2 de 15 fueron diagnosticados en la mitad de la gestación de anomalías del sistema nervioso central (ACC aislada e hipoplasia del calloso y vermis inferior y AUU).

Tras el diagnóstico, un total de 4 pacientes optaron por interrumpir la gestación por presentar una aneuploidía (trisomía 21) o alteraciones estructurales (ACC, hipoplasia del CC y vermis inferior, e higroma quístico).

Entre los 11 recién nacidos hubo 3 (27%) con diagnóstico de retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), siendo uno de ellos en el contexto de un cuadro sindrómico diagnosticado postnatalmente y asociado a microdelección del cromosoma 7.

Hubo una muerte neonatal a las 12 horas de vida por síndrome de aspiración meconial (SAM) e hipertensión pulmonar (HTP) en un feto con ADV asociada con AUU y PVCSI. Uno de los fetos que únicamente presentaba derrame pericárdico asociado a la ADV fue diagnosticado tras el nacimiento de miocardiopatía hipertrófica leve. En 9 de los 15 (60%) se diagnosticó de un drenaje umbilicohepático y entre los 6 restantes con shunt portosistémico, 4 tenían conexión entre la VU y la VCI.

La evolución fue similar independientemente del tipo de drenaje encontrado en nuestra muestra. Aunque los 2 fetos con RCIU no sindrómico y en 3

de 6 con TN aumentada tenían un drenaje portosistémico.

DISCUSIÓN

El estudio de la OVF en el DV, pese a ser un marcador considerado de segundo orden, es práctica común en muchos centros durante la exploración de las 11+0 - 13+6 semanas, ya que no añade gran complejidad ni tiempo a la valoración, si el operador tiene el entrenamiento necesario. La imposibilidad de obtener la señal color y OVF característica trifásica con flujo anterógrado a lo largo del ciclo (Figuras 1 y 2), o el detectar una onda de flujo patológica (flujo diastólico ausente o reverso durante la contracción atrial) supone una indicación para realizar un estudio morfológico precoz, más aún en presencia de otros marcadores asociados.

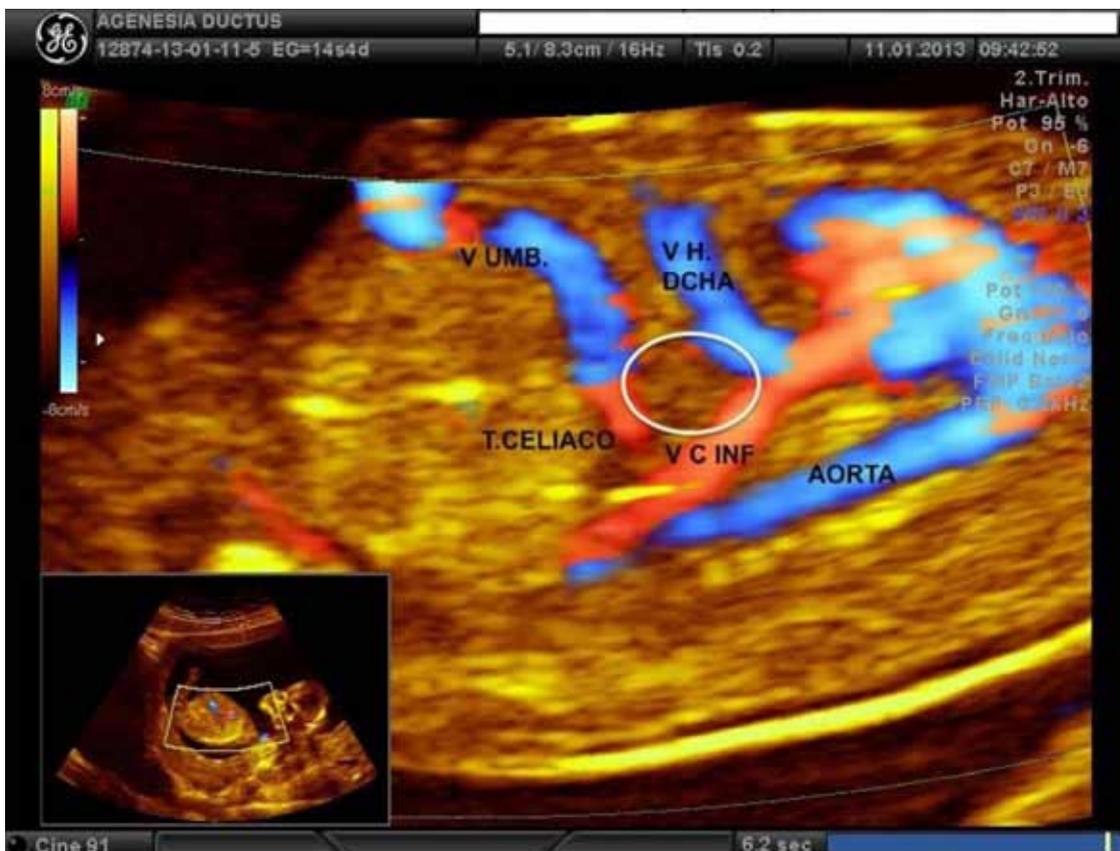


Figura 2. Corte medio sagital del abdomen fetal con Doppler color, donde no se consigue visualizar el ductus venoso, mientras que sí se identifica el resto de vascularización fetal.

La ADV es consecuencia de un fallo en la formación de la anastomosis crítica entre el sistema umbilical y el vitelino, no existiendo comunicación directa entre la VU y el corazón derecho, y la sangre por tanto se desvía a través de un vaso aberrante bien hacia las venas extrahepáticas (shunt portosistémico) como la iliaca, vena cava inferior, vena cava superior o venas suprahepáticas. Bien hacia la AD o directamente al seno coronario o a través de una red venosa intrahepática (shunt umbilico-hepático) siendo ésta la forma de presentación más frecuente (5). Se trata de una rara anomalía con una prevalencia de hasta 6/1000 exploraciones y una tasa de malformaciones asociadas muy variable (25-65%), no sólo cardiopatías, sino de cualquier otra localización, así como aneuploidías y síndromes genéticos como el de Noonan (3-7).

El diagnóstico de ADV ha de ser seguido de una exhaustiva valoración morfológica y ecocardiográfica así como del sistema venoso fetal. En nuestro estudio encontramos hasta un 87% de anomalías y/o marcadores asociados (incluyendo alteraciones genéticas) la mayoría diagnosticados durante el estrecho seguimiento realizado en estos fetos. El pronóstico es desfavorable en presencia de otros hallazgos, es en esta situación cuando

debe ofrecerse el estudio del cariotipo fetal.

Como hallazgo aislado se presenta en sólo el 35-60% de las ocasiones. En este escenario el pronóstico es marcadamente más favorable con un 80-100% de fetos con evolución absolutamente normal (5). Sólo en 2 de nuestros casos (13%) la ADV fue aislada, aun así la evolución postnatal ha sido favorable en 9 de los 15 casos (60%).

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es que aquellos casos en los que se interrumpió la gestación no se realizó necropsia y en el neonato que falleció tras el parto por un SAM e HTP los padres renunciaron a su estudio posterior por lo que no se pudo descartar la presencia de otros hallazgos.

Hasta en el 50% de los casos se ha descrito su asociación con agenesia de la vena porta o incluso agenesia parcial o total del sistema porta. Shen y cols (8), señalan el desarrollo del sistema porta como el factor prenatal pronóstico más relevante en aquellos casos de agenesia aislada del DV. Si el shunt vascular es estrecho (Figura 3), similar al ductus, ayuda, según estos mismos autores, al normal desarrollo portal lo que tiene implicación favorable en la evolución postnatal. Un shunt grueso, del calibre de la umbilical, se asocia según estos mismos autores con peor evolución (Figura 4).

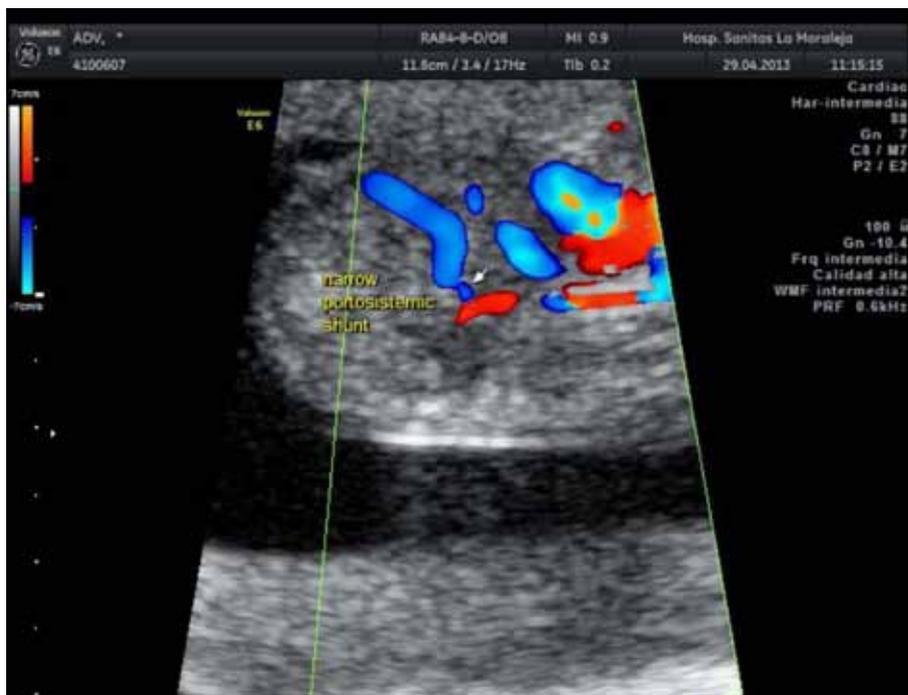


Figura 3. Corte medio sagital del abdomen fetal en un feto con ADV donde se visualiza un shunt portosistémico estrecho a vena cava inferior.



Figura 4. Reconstrucción tridimensional de la vascularización fetal con 3D Doppler HD en un feto con ADV donde se objetiva un grueso shunt portosistémico a vena cava inferior.

Para algunos autores, un factor pronóstico relevante es la localización del drenaje de la VU, ya que aquellos casos en los que no hay *by pass* hepático tienen mucha mejor evolución (7). Es importante reseñar la enorme dificultad que entraña en ocasiones demostrar la presencia de shunt portosistémico (Figura 5). Ante la no evidencia de drenaje extrahepático tras una exhaustiva búsqueda con Doppler color en modo B y 3D HD, objetivando el final del trayecto de la vena umbilical en el hígado y analizando meticulosamente el mapa color del sistema venoso portal establecemos el diagnóstico de shunt umbilico-hepático.

En 23 casos de ADV Berg y cols (9), encontraron 15 aneuploidías y/o anomalías estructurales mayores. Entre los 8 restantes, sin graves anomalías asociadas, la evolución fue significativamente más favorable entre aquellos con drenaje intrahepático. Entre nuestros casos con drenaje extrahepático (shunt portosistémico), únicamente hemos

encontrado una proporción mayor de fetos con TN aumentada y RCIU aunque la evolución fue similar. En nuestra experiencia el incremento del grosor de la nuca en esta población de fetos no se asocia con aumento del riesgo de aneuploidías cuando aparece de forma aislada y con marcadores bioquímicos de primer trimestre normales y podría estar ocasionada por alteraciones hemodinámicas transitorias por lo que no supone en nuestra opinión una clara indicación de estudio del cariotipo fetal.

La presencia de shunt extrahepático tiene dos consecuencias que se postulan como responsables del peor desenlace de estos fetos y neonatos. En primer lugar, la sobrecarga de volumen responsable de fallo cardíaco congestivo, y en segundo lugar, y no menos relevante, el posible hipodesarrollo hepático por el robo de volumen durante la vida fetal, más aún si la anomalía se asocia con alteración del sistema porta.

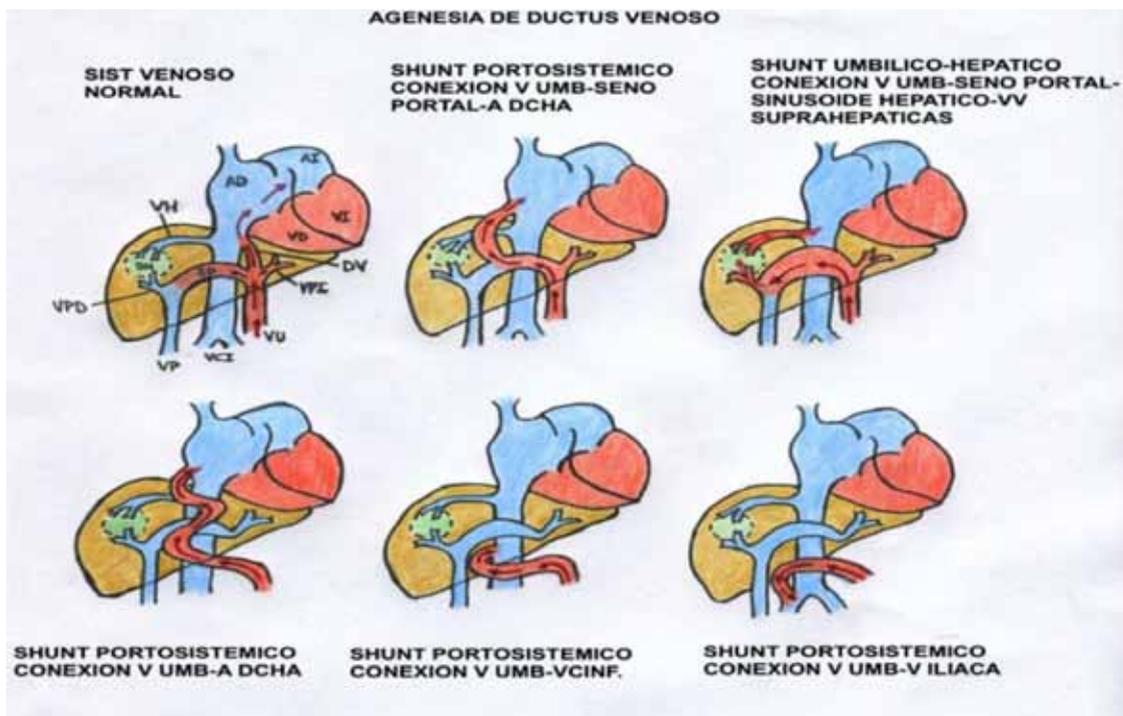


Figura 5. Esquema del sistema venoso fetal normal y los posibles shunts en fetos con agenesia del ductus venoso.

Este mismo grupo describió 19 casos con drenaje intrahepático sin anomalías mayores asociadas con supervivencia en el 100% de los casos, mientras que sólo 20 de los 29 casos con drenaje extrahepático sin otros hallazgos asociados sobrevivió.

Tras el diagnóstico de ADV debemos por tanto valorar la anatomía del sistema portal fetal a partir de la segunda mitad de la gestación ya que no tiene gran dificultad, pero sí importancia pronóstica. Uno de los dos fetos con anomalía asociada del sistema porta falleció a las 12 horas de vida (caso 5).

CONCLUSIÓN

La ADV es por tanto una anomalía infrecuente del sistema venoso fetal, de difícil diagnóstico y prevalencia real desconocida pero con mal pronóstico en aquellos casos en que se asocia con otros marcadores y/o anomalías estructurales, que incluso pueden aparecer en la segunda mitad de la gestación, por lo que debe realizarse un seguimiento adecuado fundamentalmente mediante ultrasonidos. El incremento de grosor de la TN, a la que habitualmente se asocia la ADV, podría

deberse a alteraciones hemodinámicas transitorias y no supone una clara indicación de estudio invasivo del cariotipo en ausencia de hallazgos estructurales y/o marcadores asociados. Su presencia es indicación de valoración morfológica detallada de toda la anatomía fetal y especialmente del corazón y sistema nervioso central que descarte anomalías asociadas y alteraciones del sistema portal.

REFERENCIAS

1. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation: histological and morphometric studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:39-46.
2. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:598-604.
3. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:147-53.

4. Volpe P, Marasini M, Caruso G, Lituania M, Marzullo A, Volpe G. Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis and its association with cytogenetic/congenital anomalies. *Prenat Diagn* 2002;22:995-1000.
 5. Contratti G, Banzi C, Ghi T, Perolo A, Pilu G, Visentin A. Absence of the ductus venosus: report of 10 new cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:605-9.
 6. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10.
 7. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DV, Messing B, Shen O, Achiron R. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:93-111.
 8. Shen O, Valsky DVV, Messing B, Cohen SM, Lipschuetz M, Yagel S. Shunt diameter in agenesis of ductus venosus with extrahepatic porto-systemic shunt impacts prognosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:184-90.
 9. Berg C, Kamil D, Geipel A, Kohl T, Knöpfle G, Hansmann M, Gembruch U. Absence of ductus venosus-importance of umbilical venous drainage site. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:275-81.
-

Casos Clínicos

Tumoración pélvica en una paciente con síndrome de Li Fraumeni

Laura Baquedano Mainar¹, Leyre Ruiz Campo¹, Mariano Horno Octavio¹, Alfonso Alegre Villariz¹, David S. Rosero Cuesta², Miguel Angel Ruiz Conde.¹

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

RESUMEN

El síndrome de Li Fraumeni (SLF) es una rara enfermedad hereditaria asociada con un riesgo incrementado de padecer ciertos tumores malignos. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de SLF con antecedentes de sarcoma de glúteo con metástasis pulmonares y cáncer de mama bilateral metacrónico. Acudió al Servicio de Urgencias por distensión y dolor abdominal. Se objetivó una masa pélvica y se pensó en un probable origen ovárico de la misma. La paciente fue intervenida en el Servicio de Ginecología, y durante la intervención se descartó dicho origen ya que la tumoración dependía del epiplón. El diagnóstico final fue metástasis de sarcoma.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de Li Fraumeni, Li Fraumeni like, TP53*

SUMMARY

Li-Fraumeni syndrome (LFS) is a rare, inherited syndrome associated with increased risk of various malignant tumors. We present the case of a patient diagnosed LFS with a history of gluteal sarcoma with lung metastases and metachronous bilateral breast cancer. She came to the emergency department for abdominal bloating and pain. She had a pelvic mass and we had thought probable ovarian dependence. The patient was operated on at the Department of Gynecology, and during the intervention we realized that the tumor depended on the omentum. The final diagnosis was a metastatic of sarcoma.

KEY WORD: *Li Fraumeni syndrome, Li Fraumeni like syndrome, TP53*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Li Fraumeni (SLF) es una enfermedad rara que se caracteriza por la aparición precoz de múltiples tumores malignos en un individuo que pueden debutar desde la infancia hasta la edad adulta (1). Existen dos formas clínicas: el Li Fraumeni clásico y el Li Fraumeni-like (LFL), este

último con criterios menos restrictivos al momento del diagnóstico (2,3). Se hereda con carácter autosómico dominante con penetrancia incompleta, que está condicionada en el 70% de los casos por mutaciones de la línea germinal del gen TP53.

Los tumores más frecuentemente implicados en este síndrome son los sarcomas de partes blandas y osteosarcomas, cáncer de mama en mujeres

premenopáusicas, tumores cerebrales, leucemia aguda y cáncer adrenocortical (4,5). Otros tumores con aumento de prevalencia entre los pacientes afectados de la enfermedad son los melanomas, tumores de células germinales, tumor de Wilms, carcinomas gástricos, colónicos, pancreáticos y de pulmón.

Presentamos una paciente con diagnóstico de SLF que acudió al Servicio de Ginecología donde fue valorada y tratada.

Caso clínico

Paciente de 41 años, que acude al servicio de Urgencias por cuadro de dolor y distensión abdominal en agosto de 2013. Como antecedentes familiares, su padre, que era fumador, falleció por cáncer de pulmón que fue diagnosticado a los 44 años, y su madre tuvo un cáncer de mama a los 40 años, estando actualmente sana.

Durante la anamnesis, la paciente relata que está diagnosticada de SLF, con estudio genético positivo para mutación c.587G>C p.R196 P en el gen TP53. Tiene dos hijas con estudio genético negativo para esa mutación.

En 2007 presentó una tumoración en glúteo izquierdo de unos 10 cm, la biopsia informa sarcoma de glúteo izquierdo pleomorfo (fibrohistiocitoma maligno pleomórfico), con alto índice proliferativo (Ki 67 50%). El estudio inmunohistoquímico fue: vimentina (+), CD34 (+), panqueratina AE1/AE3 (-), desmina (-), actina músculo liso (-), S100 (-), CD31 (-). Se practicó resección de glúteo izquierdo y se confirmó el diagnóstico en la pieza quirúrgica definitiva. En el Comité de Tumores se indicó tratamiento adyuvante con quimioterapia (4 ciclos de ifosfamida-adriamicina) y radioterapia sobre lecho y márgenes tumoral.

Un año más tarde en una tomografía axial computada (TAC) de control se observaron varios nódulos pulmonares sospechosos de metástasis, hallazgo que se confirmó mediante la realización de una tomografía por emisión de positrones (PET). En el Servicio de Cirugía Torácica se realizó una toracotomía derecha con resección de metástasis pulmonar; se resecaron 5 nódulos con resultado anatomopatológico de metástasis de fibrohistiocitoma maligno pleomórfico, en dos de ellos con márgenes libres. No recibió tratamiento adyuvante.

Posteriormente, en la mamografía de seguimiento de 2010, cuando la paciente tenía 38 años, se visualizó un nódulo en el cuadrante superior externo de mama derecha sospechoso, con diagnóstico en la biopsia de CDI GN2 ISB7, con estudio inmunohistoquímico de: receptores hormonales de

estrógenos y progesterona 3+, herceptest 2+, con FISH que no amplificó, Ki 67 70%, p53 (+80%). Se programó cirugía conservadora de la mama con biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) con resultado anatomopatológico definitivo de carcinoma ductal infiltrante bifocal de 15 y 9 mm G2 SB5 con invasión capilares y márgenes quirúrgicos libres, asociado a carcinoma intraductal de alto grado sólido con necrosis. Se localizaron dos ganglios centinelas en axila que fueron negativos para malignidad. La clasificación definitiva fue CaDI pT1c bifocal (15 y 9 mm) pN0 M0 G2 SB 8 asociado a CaID, estadio FIGO I. En Comité de Tumores de la mama, se indicó adyuvancia con quimioterapia, (ciclofosfamida + taxotere) radioterapia glandular posterior y hormonoterapia con tamoxifeno.

Un año después, en la mamografía de control, se objetivan múltiples microcalcificaciones en intercuadrantes inferiores de mama izquierda que abarcan toda la unidad glandular desde la zona retroareolar hasta plano posterior cuya biopsia asistida por vacío determinó la presencia de carcinoma intraductal de alto grado. En la ecografía axilar se informó de la existencia de una adenopatía sospechosa, por lo que se indicó estudio histológico con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante G2 SB6, receptores hormonales negativos, herceptest 3+, Ki 67 50%, E-cadherina (+), p53 (+80), CK 5/6 (-), CK 19 (+), por lo que se inició tratamiento neoadyuvante con paclitaxel, doxorubicina y trastuzumab. A la finalización del mismo, se realizó mastectomía radical modificada con reconstrucción inmediata, con informe anatomopatológico de mínimo foco de CID grado intermedio retroareolar, con carcinoma in situ residual, sin evidencia de carcinoma infiltrante y ganglios axilares negativos para malignidad. La clasificación definitiva fue YpTis (R0) Yp N0 M0 (tras quimioterapia primaria) con respuesta patológica completa. Se administró radioterapia axilar de forma adyuvante, continuando con trastuzumab hasta octubre de 2012.

Actualmente la paciente es remitida al Servicio de Urgencias por presentar dolor abdominal que no remite con analgesia habitual, de 2 a 3 semanas de evolución y sensación de aumento de perímetro abdominal. A la exploración, se objetiva abdomen distendido, doloroso a la palpación, con signo de la oleada ascítica. En la ecografía, se visualiza una masa mixta sospechosa de 130 mm de eje máximo que parece depender de ovario derecho (Figura 1). La TAC informó de voluminosa masa central mixta quística con componente sólido 135 x 75 x 71 mm sugestiva de cáncer de ovario sin poder descartar metástasis, dados sus antecedentes (Figura 2). Los marcadores tumorales, Ca12.5, Ca19.9, Ca

15.3 y CEA eran normales. Ante la exploración, la clínica de la paciente y los hallazgos de las pruebas de imagen, se indicó cirugía, mediante laparotomía media infra y supraumbilical con hallazgos de ascitis en cantidad moderada y tumoración sospechosa de unos 10 cm heterogénea, encapsulada, que dependía de epiplón. El resto de la exploración de la cavidad abdominal y pelvis, hígado, cúpulas diafragmáticas, intestino, peritoneo, vejiga y aparato genital eran normales. No se palparon adenopatías de tamaño patológico, pélvicas ni paraaórticas. Se realizó exéresis de la masa omental que fue enviada al Servicio de Anatomía Patológica para su valoración intraoperatoria, informando de metástasis de sarcoma. Posteriormente se resecó el epiplón, con el lecho tumoral (Figura 3) y se realizó histerectomía total simple y doble anexectomía por sus antecedentes mamarios. El estudio histológico definitivo corroboró el diagnóstico emitido durante la cirugía y en el resto de piezas quirúrgicas no se halló malignidad (Figura 4).



Figura 1. Imagen ecográfica de la masa.



Figura 2. Secuencia del TAC.



Figura 3. Epiplón con lecho tumoral en el extremo.

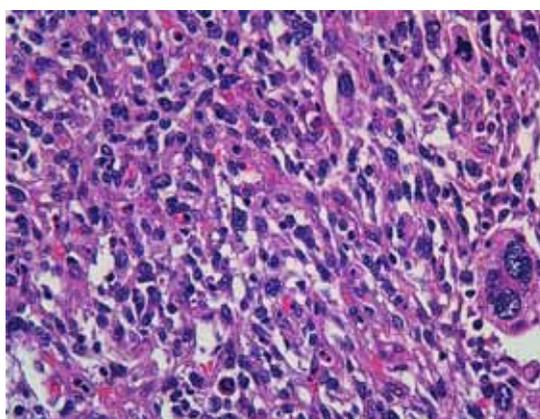


Figura 4. Tumor compuesto por células fusiformes, otras redondeadas y algunas de mayor talla con pleomorfismo. Mitosis atípicas, como la que se observa hacia esquina superior derecha. Hematoxilina-Eosina, 400X

De forma multidisciplinar, se decidió en comité de tumores, no indicar adyuvancia, y actualmente la paciente permanece libre de enfermedad bajo tratamiento con tamoxifeno iniciado en 2010 por su primer cáncer de mama.

DISCUSIÓN

El SLF se describió en 1969 a partir de datos epidemiológicos de familias con casos de sarcomas en la infancia y asociación de otros tumores (1). Se trata de un síndrome hereditario raro, clínicamente heterogéneo, con alta penetrancia sobre todo en mujeres (5), que está debido en el 70% de las ocasiones a mutaciones germinales en el gen TP53 en el cromosoma 17p13.1.

En los portadores de la mutación se estima que el riesgo de desarrollar cáncer a los 30 años es del 50% y llega al 90% a los 60 años. La probabilidad de segundos tumores es alta, especialmente de cáncer inducido por radiaciones.

El espectro de tumores que se incluyen en el SLF, que es diverso, se muestra en la Tabla I. La heterogenicidad debido a la variedad de tumores que pueden aparecer en estos pacientes hace que sea difícil plantear cuál es el seguimiento más adecuado. El cáncer de ovario no se encuadra dentro de los tumores que aparecen con mayor frecuencia dentro de este síndrome, sin embargo, aunque es raro, no es imposible la coexistencia de otros tipos de tumores en estos pacientes. Estas asociaciones condujeron a establecer unos criterios diagnósticos clínicos para el SLF y otros, menos restrictivos para el LFL (Tabla II y III).

Tabla I
TUMORES ASOCIADOS AL SÍNDROME DE LI FRAUMENI (SLF)

Tumores típicos del SLF

- Tumores Li-Fraumeni "típicos"
- Sarcoma de partes blandas
- Osteosarcoma
- Tumor cerebral
- Cáncer adrenocortical
- Cáncer de mama premenopáusico
- Leucemia aguda

Otros tumores

- Melanoma
- Estómago
- Colon
- Páncreas
- Esófago
- Tumores gonadales de células germinales

Tabla II
SÍNDROME DE LI FRAUMENI (SLF): CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

Son necesarios 3 casos en la familia:

- Un probandus con un sarcoma diagnosticado antes de los 45 años
- Un familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años
- Un familiar de primer o segundo grado con cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad.

Tabla III
LI FRAUMENI-LIKE (LFL): CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

Son necesarios tres casos en la familia:

- Un probandus con cualquier cáncer infantil o un sarcoma, tumor cerebral o tumor adrenocortical diagnosticado antes de los 45 años.
- Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer "típico de Li-Fraumeni" a cualquier edad.
- Un familiar de primer o segundo grado con cualquier cáncer antes de los 60 años de edad.

Con respecto al cáncer de mama, un reciente estudio concluía que existe una prevalencia significativamente mayor de los tumores HER2 positivos en las pacientes con SLF en comparación con aquellas que no tienen la mutación (6). Nuestra paciente tuvo dos cánceres primitivos de mama; uno de ellos sí sobre expresó la proteína HER2.

EL TP53 es un gen supresor de tumores que codifica la proteína p53, la cual regula la apoptosis o muerte celular programada, ya que impide a la célula completar su ciclo celular si su ADN no está correctamente replicado en fase S. Por ello, las células de los pacientes con SLF podrían ser más sensibles a cualquier lesión del ADN. La p53 también está implicada en la progresión del ciclo celular después de las irradiaciones (7). Las mutaciones en Tp53 pueden modificar la capacidad de apoptosis y ser el origen de una radio resistencia tumoral (8). Este aspecto ha de tenerse en cuenta a la hora de someter al paciente a pruebas diagnósticas con radiaciones ionizantes, ya que éstas podrían desencadenar un estímulo tumoral en las células irradiadas. Por otra parte no existe contraindicación formal para administrar radioterapia o utilizar técnicas de diagnóstico que supongan radiación. El médico deberá valorar la seguridad y la necesidad de estas técnicas y sopesar el riesgo y el beneficio de las mismas.

Por todo ello, es aconsejable limitar estos procedimientos diagnósticos en los pacientes con SLF (9,10). En la paciente de nuestro caso clínico, tal vez deberíamos haber tenido más en cuenta esta circunstancia especial, ya que desde su diagnóstico ha sido sometida a numerosas pruebas de imagen que suponían un extra de irradiación: TAC, PET, mamografías, radiografías simples. Es cierto que es difícil encontrar un equilibrio entre un diagnóstico certero y precoz, sabiendo el riesgo aumentado de segundas neoplasias en los pacientes con

SLF y la optimización de las pruebas diagnósticas en el seguimiento de los mismos.

Estas mutaciones pueden detectarse mediante técnicas de diagnóstico genético molecular, aunque dada la ausencia de medidas preventivas eficaces, una vez establecido el diagnóstico de la enfermedad, la utilidad del estudio genético en individuos de riesgo resulta dudosa. En la actualidad no existen programas de diagnóstico precoz que hayan demostrado eficacia a la hora de disminuir la mortalidad en los pacientes afectados. Entre las medidas de vigilancia recomendadas, sólo son efectivas aquellas que van encaminadas al seguimiento del cáncer de mama, teniendo en cuenta que la mamografía supone una irradiación que como se ha explicado puede ser nociva en estas pacientes (11).

CONCLUSIÓN

El SLF es una rara enfermedad hereditaria asociada con un riesgo incrementado de padecer ciertos tumores malignos. Su complejidad molecular, la heterogeneidad clínica y las implicaciones del consejo genético de las familias con este síndrome indican la necesidad de recomendaciones o programas protocolizados con un enfoque multidisciplinar, para poder proporcionar a estos pacientes una mejor asistencia clínica integrada.

REFERENCIAS

- Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Int Med* 1969;71:747-52.
- Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Desjarps-Freichy F, Abel A, *et al.* P53 germ line mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000;82:1932-7.
- Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, *et al.* 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:e108-e109.
- Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, *et al.* A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48:5358-62.
- Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 2006;66:8287-92.
- Melhem-Bertrandt A, Bojadziewa J, Ready KJ, Obeid E, Liu DD, Gutierrez-Barrera AM, *et al.* Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germ line TP53 mutations. *Cancer* 2012;118:908-13.
- Zeng M, Narayanan L, Xu XS, Prolla TA, Liskay RM, Glazer PM. Ionizing radiation-induced apoptosis via separate PMS2 and p53 dependent pathways. *Cancer Res* 2000;60:4889-93.
- Balmaña J, Nomdedéu J, Díez O, Sabatéd JM, Balile A, Pericaya C, *et al.* Descripción de una nueva mutación germinal en el gen TP53 en una familia con síndrome de Li-Fraumeni. Asesoramiento clínico a los portadores sanos. *Med Clin (Barc)* 2002;119:497-9.
- Varley JM, Evans DGR, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome -a molecular and clinical review. *Br J Can* 1997;76:1-14.
- Mirzayans R, Andrais B, Scott A, Wang YW, Murray D. Ionizing radiation-induced responses in human cells with differing TP53 status. *Int J Mol Sci* 2013;14:22409-35.
- Guía de manejo del Síndrome de Li Fraumeni. Grupo de trabajo en cáncer hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). <http://www.seom.org/en/publicaciones/guias-clinicas>.

Casos Clínicos

Hiperplasia pseudoangiomatosa nodular gigante de la mama

Patricia Rubio C.¹, Fernando Colmenarejo G.¹, Sofía Hakim A.², Lorena Franco J.¹, Isabel Vicente G.¹

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

RESUMEN

La hiperplasia pseudoangiomatosa (PASH) es una lesión proliferativa benigna de la mama, poco frecuente, caracterizada por la existencia de lagos pseudovasculares embebidos en una gran proliferación del estroma mamario. Probablemente, el desarrollo de la PASH tenga una influencia hormonal, por lo que típicamente se diagnostica en mujeres en edad fértil. La PASH es un hallazgo histopatológico casual en las piezas quirúrgicas y biopsias mamarias realizadas por otra patología. La presentación clínica en forma de masa palpable es poco frecuente. El principal diagnóstico diferencial debe realizarse con el angiosarcoma de bajo grado. El tratamiento de la PASH nodular es una correcta exéresis quirúrgica asegurando borde sano amplio. El pronóstico es excelente, con un mínimo riesgo de recidiva si se realiza una adecuada cirugía. Se presenta el caso de una mujer de 37 años que acude a consulta por un nódulo mamario de crecimiento rápido.

KEY WORDS: *Hiperplasia pseudoangiomatosa, tumor mamario*

SUMMARY

Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the breast is a rare benign proliferative mesenchymal lesion characterized by the presence of open slit like spaces embedded in a hyalinized fibrous stroma. The development of PASH is probably subject to hormonal influence so it typically affects women in the reproductive age group. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia is frequently an incidental histologic finding in breast surgeries or biopsies performed for other injuries. In rare cases, it presents as a localized breast mass. The most important differential diagnosis is low-grade angiosarcoma. Tumorous PASH is treated by local surgical excision with clear margins. The prognosis is excellent, with minimal risk of recurrence after adequate surgery. The presented case was a 37-years-old woman who was admitted with a rapidly growing breast tumor.

KEY WORDS: *Pseudoangiomatous stromal hyperplasia, breast tumor*

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia pseudoangiomatosa de la mama (PASH) es una entidad benigna caracterizada por la proliferación del tejido conjuntivo del estroma mamario que se distribuye formando pseudocavidades tapizadas por células fusiformes que sugieren un falso crecimiento vascular (1).

Se trata de una patología poco frecuente, de etiología desconocida, que afecta a mujeres premenopáusicas o menopáusicas en tratamiento con terapia hormonal, por lo que se postula su relación con las hormonas sexuales, especialmente con la progesterona (2,3).

La forma de presentación puntual es la más frecuente, apareciendo como hallazgo casual en el 23% de las piezas de mastectomía y biopsias de mama realizadas por otros motivos. Por ello, se documenta la asociación de la PASH con multitud de procesos, incluidos neoplasias (1,4).

Se expone el caso de una hiperplasia pseudoangiomatosa de la mama de tipo nodular gigante de aparición durante el segundo trimestre de embarazo.

Caso clínico

Paciente de 37 años, de raza negra, sin antecedentes de interés que consulta por aparición repentina de un nódulo en mama derecha (MD) de crecimiento muy rápido durante el último mes.



Figura 1. Asimetría mamaria a expensas de voluminosa tumoración de crecimiento muy rápido que ocupa toda la mama derecha.

A la exploración se objetiva una marcada asimetría mamaria a expensas de una tumoración de 20 cm, bien definida, de consistencia firme y bordes lisos que ocupa toda la MD. No hay afectación cutánea ni del complejo areola-pezones. No se palpan adenopatías sospechosas (Figura 1).

En el estudio mamario se informa de una voluminosa masa isodensa y homogénea, pseudoencapsulada de 220 x 180 mm con aparentes cavidades vasculares que no captan Doppler (Figura 2 y 3). Se toma una biopsia con aguja gruesa 14G que resulta un tumor bifásico fibroepitelial tipo fibroadenoma vs phyllodes.

Se practica una tumorectomía mediante incisión circular concéntrica periareolar tipo Round Block o Doughnut Mastopexy con el fin de mantener la estética y simetría mamaria, tras la exéresis de una lesión de gran tamaño (Figura 4 y 5). En el lecho quirúrgico queda una amplia cavidad sangrante que exige cuidadosa hemostasia asociando un producto sellante para evitar una cauterización excesiva del fondo y bordes de la herida, apostando por una buena cicatrización y reducción del riesgo de infección sobre grandes escaras de tejido necrótico.



Figura 2. Imagen isodensa y homogénea aparentemente encapsulada.



Figura 3. Aparentes cavidades vasculares que no captan Doppler.



Figura 4. Round Block Technique o Doughnut Mastopexy.

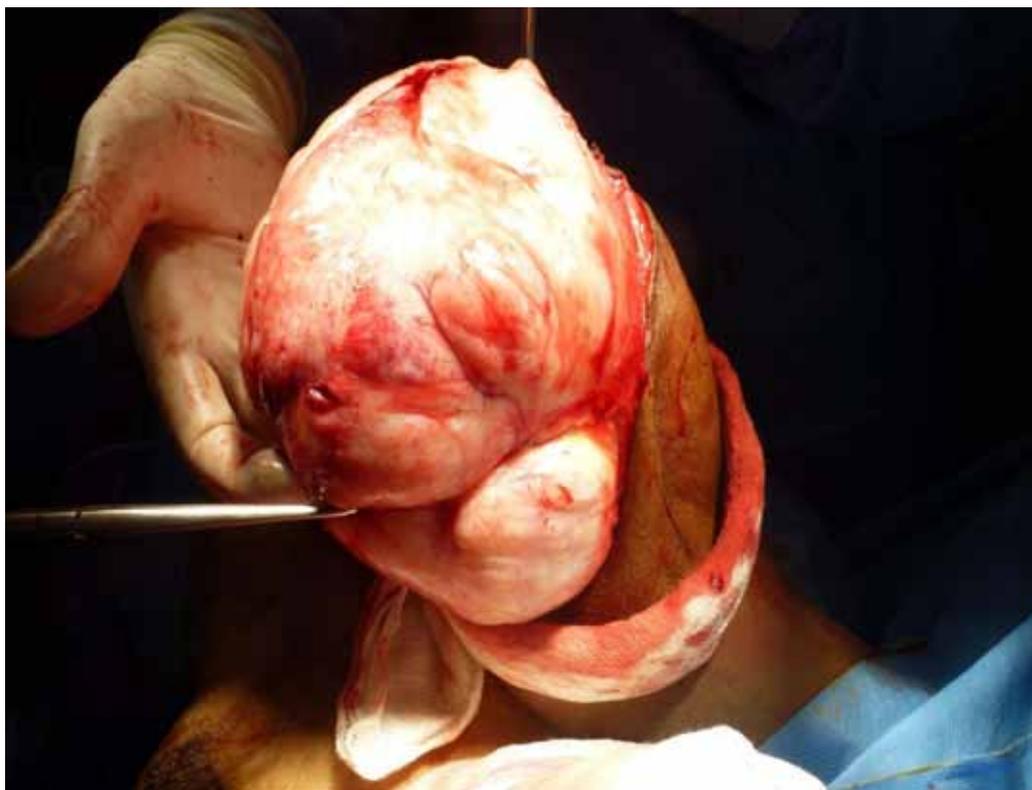


Figura 5. Tumorectomía gigante.

En la descripción macroscópica de la pieza se describe un nódulo regular de 20 cm de eje mayor, de consistencia elástica, no encapsulado y con abundante vacularización (Figura 6).

El informe anátomo-patológico final diagnostica una hiperplasia pseudoangiomatoide del estroma mamario (Figura 7 y Figura 8).

La recuperación postoperatoria fue rápida y sin incidencias con muy buen resultado estético a las tres semanas de la cirugía (Figura 9).

DISCUSIÓN

La PASH es una patología de baja prevalencia y etiología sin definir, propia de mujeres jóvenes entre los 30 y 40 años, registrándose algún caso en mujeres menopáusicas bajo terapia hormonal sustitutiva y varones previamente afectados de ginecomastia (1-3).

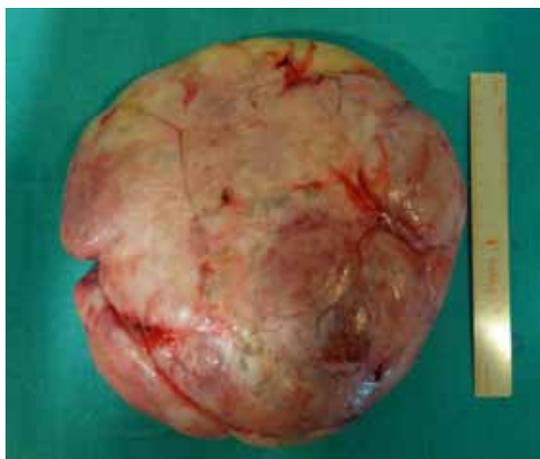


Figura 6. Nódulo regular, de consistencia elástica, no encapsulado con abundante vacularización.

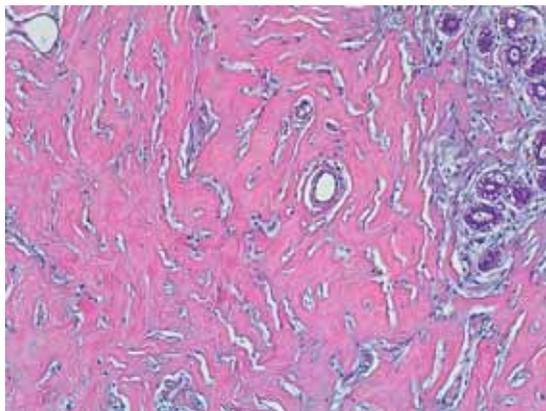


Figura 7. Hematoxilina-Eosina (100X). Estroma fibroso vascularizado denso con presencia de amplias hendiduras anastomosadas simulando espacios vasculares que crecen rodeando estructuras ductales y lobulillares sin alteraciones histopatológicas.

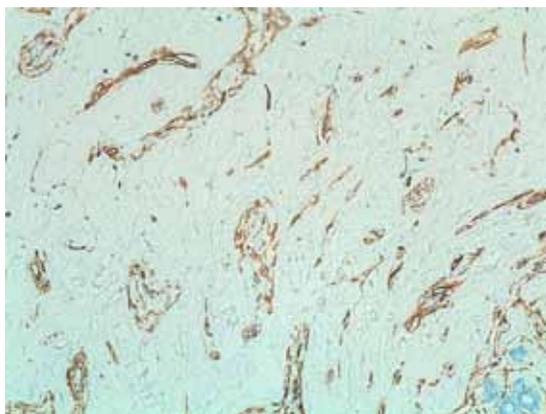


Figura 8. CD34 (100x). Las células del estroma mamario muestran inmunoreactividad para CD34.

El análisis microscópico revela una gran proliferación del tejido conectivo fibroso del estroma mamario que, en su progresión, va formando pseudocavidades confluyentes entre sí, tapizadas por células fusiformes. En los estudios de imagen, esta morfología sugiere falsas dilataciones vasculares que orientan la sospecha diagnóstica hacia tumores de origen vascular como el angioma o angiosarcoma (5). La inmunohistoquímica confirma el origen mesenquimal de estas células, positivas para marcadores estromales como vimentina, actina y CD34, y negativas para CD 31 y Factor VIII propios de los vasos sanguíneos (4).



Figura 9. Buen resultado estético a las tres semanas de la cirugía.

La PASH fue descrita por Vuitch y cols en 1986 (6). Se desconoce su etiología exacta, si bien, se postula que pudiera tratarse de una respuesta exagerada y aberrante de los miofibroblastos mamarios a la acción de determinadas hormonas, endógenas o exógenas. La intensa positividad para receptores de progesterona hace pensar que pudiera tratarse del principal agente causal (1,4).

La mayoría de veces la PASH es asintomática y tan siquiera se manifiesta como imagen reseñable en los estudios radiológicos. Habitualmente se trata de un hallazgo casual, en el contexto de una pieza de mastectomía o biopsias de mama realizadas por otra razón, documentándose focos puntuales o dispersos de PASH hasta en un 23% de los especímenes de mama (1,4).

La presentación nodular es la menos frecuente aunque la más llamativa. Clínicamente aparece como una tumoración única, bien delimitada, de consistencia firme y habitualmente de gran tamaño secundario al rápido crecimiento.

El estudio por imagen revela una masa homogénea, pseudoencapsulada con multitud de cavidades de apariencia vascular que desplaza y comprime el resto de tejido mamario sin infiltrarlo (5). El diagnóstico definitivo debe ser histológico, mediante una biopsia con abundante material o sobre la propia tumorectomía, ya que la escasa incidencia del cuadro puede dejar la PASH fuera del diagnóstico diferencial (1). La hiperplasia pseudoangiomasitosa suele ser unilateral y maligniza en muy raras ocasiones.

El tratamiento es quirúrgico mediante la exéresis completa de la tumoración. El pronóstico es excelente con una tasa de recidiva del 15 al 22%

asociada a lesiones multicéntricas no resecaadas, extirpación incompleta o crecimiento de novo. Por esto, se recomienda el seguimiento de las pacientes a largo plazo. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otros procesos proliferativos del estroma como el fibroadenoma y el tumor phyllodes (1,2,4).

CONCLUSIÓN

La PASH es una entidad anátomo-patológica identificada por casualidad en el 23% de los especímenes mamarios. La presentación nodular es poco frecuente y llamativa, ya que evoluciona en pocas semanas hasta alcanzar masas de grandes tamaños. Es una patología benigna que afecta a mujeres en edad fértil, como una tumoración mamaria única, lisa, pseudoencapsulada y muy vascularizada, de crecimiento rápido probablemente influido por la progesterona. En el diagnóstico diferencial debe incluirse el tumor phyllodes y el fibroadenoma. El tratamiento es quirúrgico con poca tendencia a la recidiva.

REFERENCIAS

1. Moreno Domingo J, Lobato Micquelez JL, Arriba Olivenza T, *et al.* Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa de la mama (HEPA): estudio clínico, radiológico y patológico de 4 casos. *Clin Invest Gin Obst* 2012;39:253-9.
2. Milanezi MF, Saggiaro FP, Zanati SG, Bazan R, *et al.* Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma associated with gynaecomastia. *J Clin Pathol* 1998;51:204-6.
3. Bolla D, Wiedemann N, Öhlschlegel C, Schöning A, Stickel J, Thürlimann B, *et al.* Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of breast in man: A case report. *Breast J* 2011;17:311-5.
4. Virk RK, Khan A. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia. An overview. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1070-4.
5. Celliers L, Wong DD, Bourke A. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: a study of the mammographic and sonographic features. *Clin Radiol* 2010;65:145-9.
6. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 1986;17:185-91.

Casos Clínicos

Evolución inusual de fibroadenomas mamarios múltiples en adolescente con metrorragia disfuncional

Marcela Menéndez A.¹, Claudio Berríos G.² Claudia Zajer A.¹, Carolina Pastene S.¹

¹Unidad de Ginecología Infanto-Juvenil, División de Obstetricia y Ginecología; ²Departamento de Radiología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Se describe la inusual evolución de fibroadenomas (FA) mamarios múltiples en una adolescente de 11 años en tratamiento con progestinas cíclicas por metrorragia disfuncional. Inicialmente la ecografía mamaria mostró más de 10 lesiones sólidas en cada mama de hasta 2,6 cm, compatibles con fibroadenomas. Al cabo de 13 meses las lesiones se redujeron en número y tamaño. Se discute la historia natural de los FA, la influencia hormonal en la etiología de los FA y finalmente el diagnóstico ecográfico y manejo de este cuadro en la adolescencia. Se plantea, a modo de hipótesis, que existe un desbalance estrógeno-progesterona (E-P) dado por ciclos anovulatorios en el periodo posmenárquico, que se manifestó con metrorragia disfuncional y la presencia de FA. Al administrar progesterona cíclica se reequilibra la relación E-P explicando el control del ciclo y la involución de las lesiones mamarias.

PALABRAS CLAVE: *Fibroadenoma, tumor mamario, adolescencia*

SUMMARY

We describe the unusual evolution of multiple fibroadenomas (FA) in a 11-years old adolescent during treatment of an abnormal uterine bleeding with cyclic progestins. Initially ultrasound demonstrated more than 10 masses in each breast, up to 2,6 cm diameter, compatible with fibroadenomas. After 13 month follow up lesions decreased in number and size. We discuss the natural history of FA, the hormonal influence in FA etiology, the ultrasound diagnosis and the management of this pathology in adolescents. We hypothesized that there is an estrogen/progestin imbalance, due to the anovulatory cycles of the post menarche period that caused the AUB and FA. Cyclic progesterone balanced the E/P relation, thus managing both AUB and causing regression of the breast masses.

KEY WORDS: *Fibroadenoma, breast tumor, adolescence*

INTRODUCCIÓN

Los fibroadenomas (FA) son tumores fibroepiteliales benignos de la mama y corresponden alrededor del 90% de las lesiones sólidas de la mama en la adolescencia (1). Su incidencia es desconocida,

estimándose su prevalencia en 3,25% en una serie de adolescentes (2). El FA se desarrolla a partir de las diferentes estructuras lobulares de la mama. El desarrollo lobular es máximo durante la adolescencia lo que explica la frecuencia de este tumor a esta edad (3). De acuerdo a la clasificación de ANDI

(Aberrations In the Normal Development and Involution of the Breast): los pequeños FA serían normales, los clínicamente detectables una leve aberración de un proceso normal y los FA gigantes o múltiples estarían al final del espectro, considerándolos patológicos (4).

Aparecen habitualmente en la adolescencia tardía pero pueden encontrarse hasta 1 a 2 años antes de la menarquia (1). Clínicamente se presentan como lesiones bien circunscritas palpables, elásticas y móviles, más frecuentemente ubicadas en el cuadrante superoexterno de la mama. Su tamaño habitual fluctúa entre 1 a 3 cm. El concepto de FA gigante se reserva para lesiones mayores a los 5 cm (1). Generalmente son únicos, pero los FA múltiples (más de 3 a 5 lesiones por mama según diferentes autores) se describen en 15 a 20 % de estas pacientes, siendo raros los casos con más de 5 lesiones por mama (5).

Del punto de vista histológico el FA es el resultado de una exageración del desarrollo normal de un lóbulo, no existiendo diferencia entre un FA y un lóbulo hiperplásico (6).

La ecografía es el examen de elección para el diagnóstico diferencial de masas mamarias en la adolescente. Dado la cantidad de tejido fibroso a esta edad la mamografía no es de utilidad (7).

El manejo es controversial, sin embargo la mayor parte de los autores recomienda el control ecográfico, reservando la biopsia y/o extirpación para las lesiones grandes, atípicas o de rápido crecimiento (1,7,8).

El objetivo de esta comunicación es discutir la etiología y el manejo de los fibroadenomas múltiples en la adolescencia a partir de un caso clínico.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 11 años derivada a la consulta de ginecología infanto-juvenil de la Pontificia Universidad Católica de Chile por una metrorragia disfuncional asociada a una probable fibroadenomatosis mamaria múltiple. Tiene el antecedente de menarquia precoz (9 años 7 meses), cursó inicialmente con oligomenorrea seguida por una metrorragia disfuncional que fue tratada con anticonceptivos orales (etinilestradiol 30 mcg asociado a levonorgestrel 150 mcg, luego desogestrel 150 mcg) por 10 meses. Se suspendieron los anticonceptivos diez días antes del ingreso por la presencia de múltiples lesiones sólidas mamarias en la ecografía (más de 10 en cada mama).

Al momento de la consulta presenta un flujo rojo abundante de 10 días de evolución. No refiere otros antecedentes mórbidos relevantes, no tiene de sangrado de mucosas (epistaxis o gingivorragia). Adenoidectomía sin complicaciones. Madre con hipotiroidismo y abuela materna diabética tipo II. No hay antecedentes de cáncer de mama ni trombosis en la familia.

Al examen físico general: talla de 158 cm, peso 52 kg (IMC: 20,8), sin acné ni hirsutismo, tiroides normal, genitales externos sanos. En el examen mamario destaca un nódulo ovalado de 2 cm en cuadrante inferointerno de la mama derecha, móvil, elástico. El resto del tejido mamario es denso y nodular (sin identificarse claramente otros nódulos.) No presenta galactorrea.

Se plantea el diagnóstico de fibroadenomatosis múltiple y metrorragia disfuncional por probable anovulación. Para el estudio de los nódulos mamaros se solicita una nueva ecografía mamaria con radiólogo pediátrico y se deriva a un especialista en patología mamaria, ambos de nuestra institución. En relación a la metrorragia se decide evitar terapia estrogénica por ser los fibroadenomas estrógeno dependientes. Se indica inicialmente ácido tranexámico 500 mg cada 8 hrs por 5 días y progesterona micronizada 200 mg al día por 10 días al mes a fecha fija y se deriva a hematología.

Inicialmente evoluciona con insuficiente respuesta al ácido tranexámico y la progesterona micronizada, presentando sangrados frecuentes. Se cambia el progestágeno a Didrogestrona 20 mg al día por 12 días al mes, manteniendo el ácido tranexámico los primeros 3 a 5 días de menstruación, con lo que se logran ciclos de características normales, de 6 días de duración. Al cabo de 9 meses se cambia nuevamente el progestágeno a Acetato de Nomegestrol 5 mg al día, 12 días al mes (este progestágeno era de elección por ser potente a nivel endometrial pero estuvo discontinuado en farmacias en esa oportunidad). Al cabo de 15 meses con progestágenos, se suspende el tratamiento siguiendo con ciclos normales, abundantes los primeros tres días.

Se realizó un estudio para determinar la etiología de la metrorragia y su repercusión a nivel del hemograma. La evaluación hormonal resultó normal (Tabla I), presentó una anemia hipocrómica, microcítica leve (hemoglobina 10,7 g/dL) y el estudio hematológico mostró una hiperfibrinólisis leve que explica en parte la abundancia de las menstruaciones, pero no la irregularidad.

Tabla I
EVALUACIÓN HORMONAL DE LA PACIENTE

Examen / unidad	Resultado	Rango de referencia
TSH	2,44 uUI/ml	0,7-5,7
T4libre	1,21 mg/dl	0,8-2
FSH	2,9 mUI/ml	2,5-10,2
Pool de prolactina (promedio)	10,3 ng/ml	3-14,4
Testosterona total	12,4 ng/dl	4,6-38,3
SHBG	55,5 nmol/L	24,6-122
Índice de andrógenos libres	0,77	<4,5

En relación a las lesiones mamarias la paciente fue evaluada por médico especialista en patología mamaria, quien, por la edad y las características de las lesiones, decide sólo controlar su evolución de manera ecográfica. La primera ecografía realizada muestra abundante tejido fibroglandular en ambas mamas y múltiples imágenes nodulares, al menos 10 a cada lado, de aspecto hipoecogénico y sólido, de estructura interna heterogénea, bien delimitadas, la mayor de las cuales se encuentra ubicada a derecha, a la hora 6 y alcanza aproximadamente 2,1 x 2,6 cm en sus diámetros mayores. El estudio Doppler-color no mostró flujo vascular significativo. La impresión diagnóstica del radiólogo es que estas imágenes pueden corresponder a fibroadenomas múltiples.

La siguiente ecografía, realizada 6 meses después, muestra una disminución del número de imágenes nodulares encontrándose una lesión a izquierda de 0,8 cm y dos lesiones a derecha (una pequeña de 0,5 cm y otra de 2,3 x 0,8 cm). En la tercera ecografía, realizada 6 meses después (12 meses desde el ingreso), se observan nuevamente 3 lesiones, 1 a izquierda y 2 a derecha, de 0,6 x 0,4 cm, 0,7 x 0,3 cm y 0,9 x 0,3 cm (Figura 1a - 3b). Clínicamente se observa una notoria disminución de las lesiones en particular de la que se palpaba con claridad al ingreso.

DISCUSIÓN

Tanto la cantidad de lesiones en cada mama (más de veinte en total) en nuestra paciente como la involución rápidas de estas es un hecho poco frecuente. En torno a este caso existen tres puntos interesantes a discutir: 1. la inusual evolución de

las lesiones sólidas mamarias, 2. el posible efecto de los estrógenos y la progesterona en esta evolución y 3. la especificidad de la ecografía en el diagnóstico de los FA en la adolescencia.

La historia natural de los FA presenta un periodo inicial de crecimiento, pudiendo doblar el tamaño en 6 a 12 meses hasta un tamaño de 2 a 3 cm, luego un periodo de estabilización (1). Un 5% puede tener un crecimiento rápido, debiéndose sospechar un FA celular o juvenil o incluso un tumor phyllodes (sobre todo si el tamaño sobrepasa los 5 cm), por lo que en estos casos está indicada la extirpación quirúrgica (10).

En el FA la proliferación del tejido epitelial y conectivo es armónica, igual que en la glándula normal. Con el tiempo se produce una esclerosis del tejido conectivo intralobular y el epitelio tiende a desaparecer. Esto podría explicar la disminución con el tiempo de la hormona dependencia de los FA y eventualmente de la regresión de estos (3). Sobre el 10% puede regresar en forma espontánea (11), llegando al 38% en series seguidas a mediano plazo (7 a 9 años) (12) y entre 16 a 59% de los casos en seguimientos de hasta más de 29 años (9).

El rol de la progesterona, los estrógenos y sus receptores en el desarrollo de la patología mamaria benigna es incierto. El hecho que los FA aparezcan en el periodo posmenárquico, tiendan a aumentar en el embarazo y a disminuir en la menopausia apoya el hecho que son hormona dependientes. Receptores de estrógenos y progesterona pueden encontrarse tanto en el citoplasma como en el núcleo en los FA. En un estudio molecular se encontró que en el 72% de los fibroadenomas encontrados estaba presente al menos un receptor a estrógeno (19% ER+) o a progesterona (71 % PR+) (13).

Altos niveles de receptores a estrógenos se han correlacionado con proliferación epitelial y bajos niveles con proliferación estromal. Sin embargo el estudio del efecto de la progesterona sobre la proliferación celular ha mostrado resultados contradictorios; Mauvais-Jarvis y cols (14), Gompel y cols (15) reportaron un efecto anti-proliferativo de la progesterona sobre células de tejido mamario normal. Kramer y cols describieron que el efecto de la progesterona podía ser tanto una estimulación como una inhibición de la proliferación celular (16). También se han descrito receptores para prolactina y otros factores locales (17).

El efecto de los anticonceptivos orales (ACO) sobre la patología mamaria benigna también ha sido estudiado. No hay evidencia que el uso de ACO aumente su incidencia y algunos datos epidemiológicos podrían incluso mostrar una disminución. El componente progestagénico de los ACO podría tener un rol

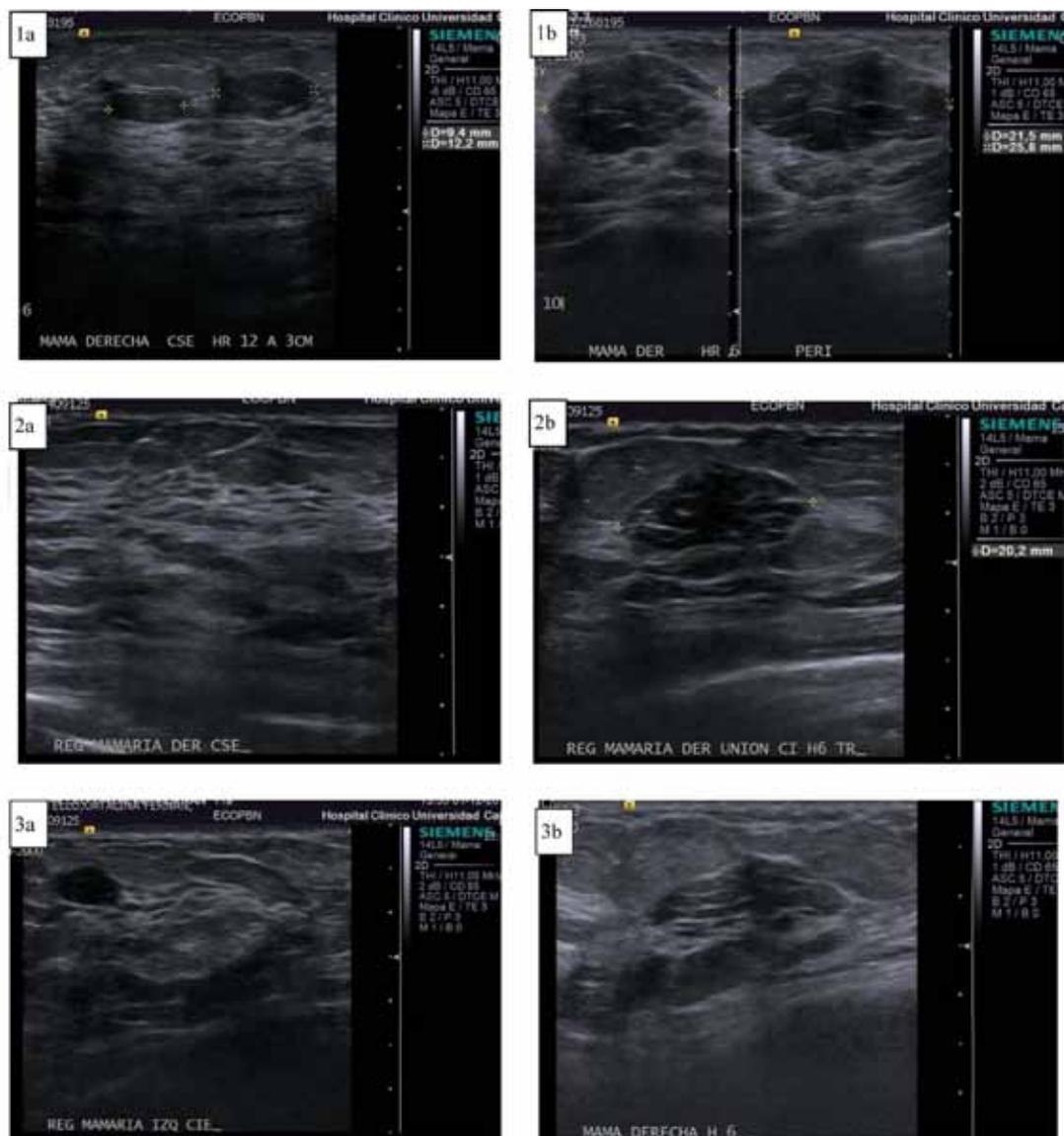


Figura 1. Algunas imágenes de ecografías mamarias (al ingreso: 1a-1b, a los 6 meses: 2a-2b, y a los 12 meses posingreso: 3a-3b).

protector. En un gran estudio de cohorte de 265.402 mujeres, se evaluaron diferentes factores de riesgo para presentar fibroadenomas: el mayor tiempo de uso de ACO se relacionó con una disminución del riesgo de presentar FA (18). La edad de la menarquia no mostró relación con el riesgo de presentar FA, punto interesante ya que nuestra paciente presentó una menarquia precoz (18).

En la década del 80-90 se propusieron tratamientos médicos para la patología mamaria benigna. Se publicó el uso del Danazol y del Tamoxifeno en patología benigna de la mama, pero se discontinuaron por sus efectos secundarios (19,20).

Para algunos autores el FA se produce por un desbalance estrógeno/progesterona (3). Basado en esto, en particular en Francia, algunos clínicos

utilizan progestágenos derivados de la 19 nortestosterona por 15 a 20 días por ciclo con buenos resultados clínicos y ecográficos (3). En el caso de nuestra paciente, el estudio de su metrorragia disfuncional así como su edad, orientan a una anovulación funcional del periodo posmenárquico, con la consecuente falta de progesterona. No conocemos el tiempo de evolución de sus lesiones mamarias antes del ingreso ni tampoco su evolución durante el periodo de uso de los ACO. Creemos que el uso de progesterona cíclica pudo jugar un rol importante en la resolución de las lesiones, como ha sido descrito en la evolución de la patología mamaria benigna, sin embargo, no podemos descartar que se trate de su evolución natural.

Nos interesa además discutir el rol de la ecografía en el diagnóstico de los FA. En el caso presentado la sospecha diagnóstica se basó en las características clínicas y ecográficas de los nódulos dado que no se realizó biopsia. El primer punto importante es destacar que la patología mamaria maligna en la adolescencia es extremadamente rara, correspondiendo a <1% de cáncer infantil y <0,1% de los cánceres de mama (7). En un estudio de Smith y Burrows, el 99,7% de las biopsias fueron benignas en pacientes jóvenes menores de 25 años en las que se sospechó un fibroadenoma al examen físico o a la ecografía (21). Las características ecográficas de los fibroadenomas en adolescentes se presentan en la Tabla II, su descripción no se diferencia de la mujer adulta. Por lo tanto si la apariencia sonográfica es clásica y no presenta crecimiento rápido, la recomendación es realizar un seguimiento ecográfico, como lo hicimos con nuestra paciente (7,22).

CONCLUSIÓN

Los FA múltiples en la adolescencia son poco frecuente, pero están probablemente subdiagnosticados. No existe literatura que describa la evolución natural de estas lesiones múltiples en este grupo etario. El caso presentado es poco común, tanto por el número de lesiones como por la involución rápida de ellas. Se ha reportado la involución de fibroadenomas pero a mayor plazo.

Existe controversia sobre la influencia hormonal en la etiología de los FA. Se ha planteado la importancia del estímulo estrogénico asociado a un déficit de progesterona, así como el rol de la prolactina, factores locales y características de los receptores hormonales a nivel del tejido mamario. La hipótesis por nosotros planteada en nuestra paciente es que existe un desbalance estrógeno-progesterona (E-P) dado por ciclos anovulatorios en el periodo

Tabla II
CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LOS
FIBROADENOMAS EN LA POBLACIÓN
PEDIÁTRICA (*)

Hallazgos ecográficos	Características	Frecuencia (%)
Forma	Ovalada	100
Orientación	Paralelo a fibras	100
Márgenes	Delimitado	41
	Mal delimitado:	
	-Lobulado	57
	-Angular	2
Límites	Interfase abrupta	100
Patrón ecográfico	Hipoecogénico	84
	Isoecogénico	2
	Heterogéneo	14
	Refuerzo acústico	98
	Sombra acústica	1
Doppler color	Con flujo vascular	81
	Sin flujo vascular	19

(*) Adaptada de: Sanchez R, Ladino-Torres MF, Bernat JA, Joe A, DiPietro MA. Breast fibroadenomas in the pediatric population: common and uncommon sonographic findings. *Pediatr Radiol* 2010;40:1681-9.

posmenárquico, que se manifestó con una metrorragia disfuncional y la presencia de FA. Al administrar progesterona cíclica se reequilibra la relación E-P explicando el control del ciclo y la involución de las lesiones mamarias. Sin embargo esta hipótesis debe ser corroborada por estudios idealmente prospectivos de adolescentes con fibroadenomas múltiples. Finalmente creemos que en la adolescencia, edad en la que las lesiones mamarias malignas son muy poco frecuentes, el diagnóstico ecográfico de los fibroadenomas es suficientemente específico como para tener una conducta conservadora, con seguimiento ecográfico y reservar la extirpación quirúrgica y biopsias para las lesiones de crecimiento rápido, grandes o atípicas, o a solicitud de la paciente o familia.

REFERENCIAS

1. De Silva NK, Brandt ML. Disorders of the breast in children and adolescents, Part 2: *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19:415-8.
2. Neintin LS, Atkinson J, Diamant M. Prevalence and longitudinal study of breast masses in adolescents. *J Adolesc Health* 1993;14:277-81.

3. Duflos C, Plubureau G, Thibaud E, Kuttenn F. Breast disease in adolescents. Sultan C (ed). In: *Pediatric and Adolescent Gynecology. Evidence-Based Clinical Practice*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2004, vol 7, pp 1-8.
 4. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ. Aberrations of Normal Development and Involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987;2:1316-9.
 5. Fibroadenomas and related tumors. Hughes, Mansel & Webster's Benign Disorders and Diseases of the Breast. Mansel R (ed). pp 81-107.
 6. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med* 1998;13:640-5.
 7. Kaneda HJ, Mack J, Kasales C, Schetter S. Pediatric and adolescent breast masses: a review of pathophysiology, imaging, diagnosis and treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W204-12.
 8. Alle KM, Moss J, Venegas RJ, Khalkhali I, Klein SR. Conservative management of fibroadenoma of the breast. *Br J Surg* 1996;83:992-3.
 9. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas *J Gen Intern Med* 1998;13:640-5.
 10. Ng WK, Mrad MA, Brown MH. Juvenile fibroadenoma of the breast: Treatment and literature review. *Can J Plast Surg* 2011 Fall;19:105-7.
 11. West KW, Rescoria FJ, Scherer LR III, Grosfeld JL. Diagnosis and treatment of symptomatic breast masses in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 1995;30:182-6.
 12. Cant PJ, Madden MV, Coleman MG, Dent DM. Non-operative management of breast masses diagnosed as fibroadenoma. *Br J Surg* 1995;82:792-4.
 13. Giani C, D'Amore E, Delarue JC, Mouriesse H, May-Levin F, Sancho-Garnier H, Breccia M, Contesso G. Estrogen and progesterone receptors in benign breast tumors and lesions: relationship with histological and cytological features. *Int J Cancer* 1986;37:7-10.
 14. Mauvais-Jarvis P, Kuttenn F, Gompel A. Antiestrogen action of progesterone in breast tissue. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8:179-88
 15. Gompel A, Chaouat M, Hugol D, Forgez P. Steroidal hormones and proliferation, differentiation and apoptosis in breast cells. *Maturitas*. 2004 Sep 24;49(1):16-24
 16. Kramer B, Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. The effect of progesterone, testosterone and synthetic progestogens on growth factor- and estradiol-treated human cancerous and benign breast cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;129:77-83.
 17. Courtillot C, Chakhtoura Z, Bogorad R, Genestie C, Bernichtein S, *et al*; Benign Breast Diseases Study Group. Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:271-9.
 18. Coriaty Nelson Z, Ray RM, Gao DL, Thomas DB. Risk factors for fibroadenoma in a cohort of female textile workers in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2002;156:599-605.
 19. Greenblatt RB, Nezhat C, Ben-Nun I. The treatment of benign breast disease with danazol. *Fertil Steril* 1980;34:242-5.
 20. Cupceancu B. Combined tamoxifen-lynestrol treatment in benign breast disease. *Endocrinologie* 1985;23:265-72.
 21. Smith GE, Burrows P. Ultrasound diagnosis of fibroadenoma. Is biopsy always necessary? *Clin Radiol* 2008;63:511-5.
 22. Sanchez R, Ladino-Torres MF, Bernat JA, Joe A, DiPietro MA. Breast fibroadenomas in the pediatric population: common and uncommon sonographic findings. *Pediatr Radiol* 2010;40:1681-9.
-

Casos Clínicos

Malformación arterio-venosa uterina y hemorragia obstétrica: diagnóstico y manejo en tres casos clínicos

Jorge Hasbun H.¹, Patricio Palavecino R.², Patricia Segura H.³, Ignacio Chavez R.¹, Nelson Burgos S.¹, Hermógenes Tobar A.¹, Adolfo Aliaga Q.²

¹Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, ²Departamento de Radiología, ³Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

RESUMEN

Las malformaciones vasculares uterinas son muy infrecuentes y se presentan asociadas a metrorragia con riesgo vital. Su incidencia no es conocida porque las series son de pocos casos. Presentamos tres pacientes con hemorragia obstétrica cuyo estudio diagnóstico con ultrasonido y angiografía, demostró malformación arteriovenosa uterina. En un caso, dada la extensión de la lesión, el tratamiento fue con embolización bilateral de arterias uterinas seguida de histerectomía. Otras dos pacientes, por preservación de fertilidad, fueron sometidas solo a embolización. La evolución clínica y las imágenes confirmaron que los procedimientos fueron exitosos. Se discute la importancia de la interpretación correcta de las imágenes para el diagnóstico, la adaptación de los métodos terapéuticos al caso individual y el manejo multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: *Hemorragia obstétrica, malformación vascular, embolización arterias uterinas, radiología intervencional*

SUMMARY

The uterine vascular malformations are very infrequent and associated to maternal hemorrhage with vital risk. The incidence is unknown because the published series are little with few cases. We described three cases with obstetrical hemorrhage and the image study with ultrasound and angiography showed an arteriovenous malformation. One patient, for the extensive lesion, was treated with bilateral embolization of uterine arteries and then, hysterectomy. The others patients, for preservation her fertility, were treated with embolization only. The clinical evolution and the vascular images study confirm the success of the procedures. We discuss the importance of images analysis for the diagnosis, the individual application of therapeutic methods and a multidisciplinary approach for this scope.

KEY WORDS: *Obstetric hemorrhage, vascular malformation, uterine artery embolization, interventional radiology*

INTRODUCCIÓN

La Malformación Vascular Uterina (MVU) se define como un ovillo de vasos sanguíneos de diferente tamaño, con características de arteria y vena, sin red capilar intermedia. Es una causa poco común de metrorragia grave y se considera como posibilidad diagnóstica ante una hemorragia inesperada, excesiva o intermitente, después de un parto o de un procedimiento sobre el útero.

Su incidencia no es conocida con precisión porque hay comunicaciones aisladas o series de pocos casos, con menos de 100 pacientes informadas desde 1925 (1,2). Se ha planteado una incidencia probablemente mayor a la supuesta, a confirmar con el uso actual frecuente del examen con ultrasonido (US) y doppler color (3,4); otros advierten del sobrediagnóstico por interpretación inadecuada de las imágenes en casos de restos retenidos placentarios o de aborto (5).

Se clasifican en dos tipos: a) MVU primaria (congénita), por alteración de la angiogénesis, detención del desarrollo vascular y falla en su diferenciación a arteria o vena. Es un remanente embriológico con celularidad estable, sin regresión, que tiene múltiples conexiones vasculares pudiendo invadir tejido adyacente, especialmente durante el embarazo y que son muy poco frecuentes. b) MVU secundaria (adquirida), "traumática" o fístula arteriovenosa, que ocurre cuando un seno venoso queda incorporado en un proceso cicatricial del miometrio después de la necrosis del vello coriónico, en pacientes sometidas a cesárea o raspado uterino. También se presenta en pacientes con restos retenidos de aborto o placentarios, en enfermedad trofoblástica, en infección uterina, en embarazo múltiple, en cáncer uterino (endometrio o cuello), en endometriosis, en exposición a dietilestilbestrol. A diferencia de la congénita es una conexión arteriovenosa única, de mayor tamaño y más frecuente. Ocasionalmente puede regresar espontáneamente (6).

Las MVU pueden alcanzar tamaño y localización muy variables con expresión clínica amplia e impredecible desde asintomática e indetectable durante la vida, a expandirse por efecto hormonal sistémico (pubertad, embarazo, iatrogénico) con hemorragia uterina de tipo arterial y de riesgo vital (7). La metrorragia prolongada de bajo grado seguida de sangrado abrupto puede evolucionar con hipovolemia, disnea, hipotensión e insuficiencia cardíaca materna (8). Otros casos tienen pérdida reproductiva por alteraciones de la vascularización que comprometen el sitio de implantación y también debe considerarse en el estudio de infertilidad.

Actualmente, a los métodos diagnósticos imagenológicos (9), se han agregado nuevos procedi-

mientos terapéuticos (embolización, ligadura vascular selectiva, coagulación bipolar laparoscópica, histerectomía) (7,10) y un enfoque multidisciplinario para manejo apropiado al caso individual (11,12).

Presentamos la experiencia de tres casos clínicos de hemorragia obstétrica en que se demostró MVU como factor etiológico y que fueron manejadas de acuerdo a los principios anteriores.

Caso clínico 1

Mujer de 36 años, múltipara, dos cesáreas anteriores. Primera cesárea (2002) por distocia de posición y fracaso por falta de descenso; recién nacido de 3650 g. La segunda cesárea (2011) fue por cesárea anterior y sospecha de macrosomía; recién nacido de 3750 g. Evoluciona con metrorragia intermitente durante 65 días, que no cede al tratamiento médico y con anemia progresiva (Hematocrito 25%, Hemoglobina 8,2 g/dL). El examen clínico confirma anemia, hipotensión, taquicardia, subinvolución uterina (18 cm de altura), con fondo a nivel umbilical, sensible, sangrado genital, en ausencia de signos de infección y gonadotropina coriónica <10 mU/L. Es hospitalizada con diagnósticos de metrorragia tardía del puerperio de cesárea y anemia secundaria. El examen con US revela lesión del fondo uterino, con estructuras anecoicas irregulares, que mide 45 x 35 x 48 mm, de localización intramural en todo el espesor (Figura 1), que al examen doppler reveló flujo de alta velocidad y baja resistencia. La angiografía confirmó masa vascularizada, con extenso shunt arteriovenoso y paso rápido del contraste durante la fase arterial a la vena uterina contralateral (Figura 2). Dada la extensión de la lesión observada en la resonancia que alcanzó el límite externo miometrial con riesgo de rotura y hemoperitoneo pre o intraoperatorio, se decidió un tratamiento quirúrgico combinado con embolización previa y luego histerectomía con intervalo de 24 horas. Se efectúa cateterización bilateral de arterias ilíacas internas y luego supraselectiva de uterinas embolizando con partículas de PVA y Gelfoam, logrando la oclusión vascular y supresión de flujo arterial. Al día siguiente en la laparotomía se confirma subinvolución, congestión del fondo y consistencia normal del útero. Se efectuó histerectomía subtotal expedita, sin complicaciones y egreso a los cuatro días. En la Figura 3 se observa un corte sagital del útero con la imagen macrocópica de la malformación vascular, de crecimiento exofítico y que se extiende en todo el espesor miometrial, desde la cavidad hasta 2 mm de la serosa. Su representación microscópica se observa en la Figura 4 y se comenta en la discusión.

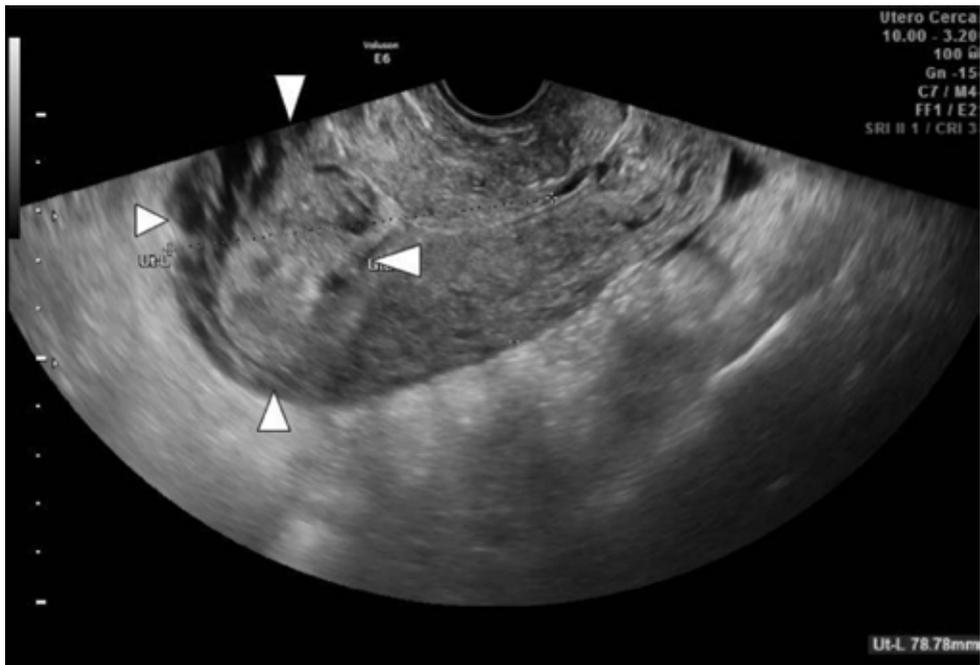


Figura 1. Ultrasonido útero corte sagital: imagen heterogénea de límites imprecisos, con áreas hipocogénicas, irregulares en miometrio, cercana al fondo (Caso 1).

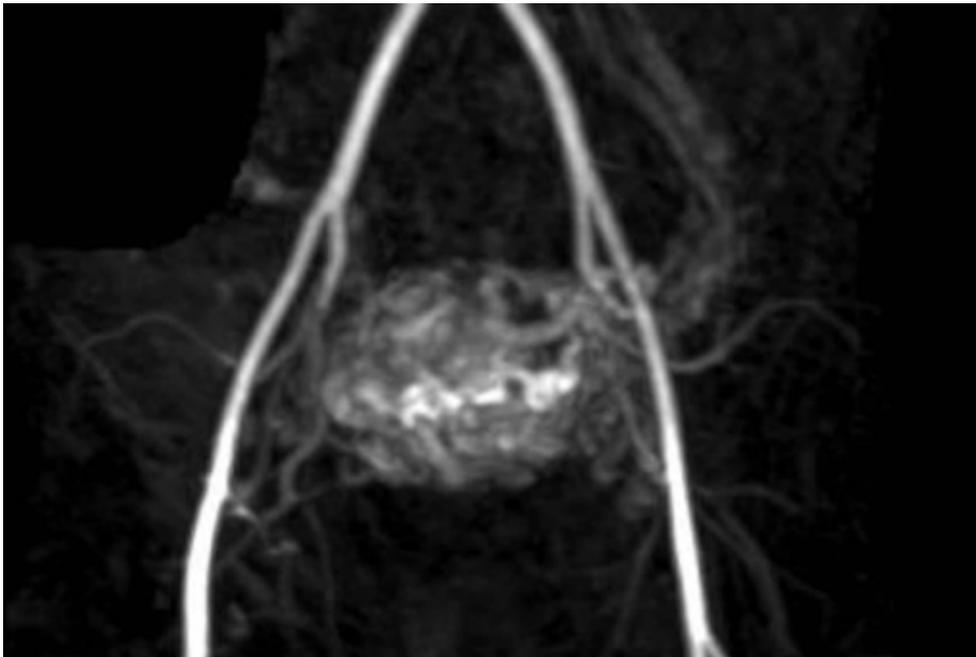


Figura 2. RNM. Útero en proyección coronal. Arterias uterinas prominentes, tortuosas, dilatadas con múltiples shunts arteriovenosos (angiorresonancia en fase arterial) (Caso 1).

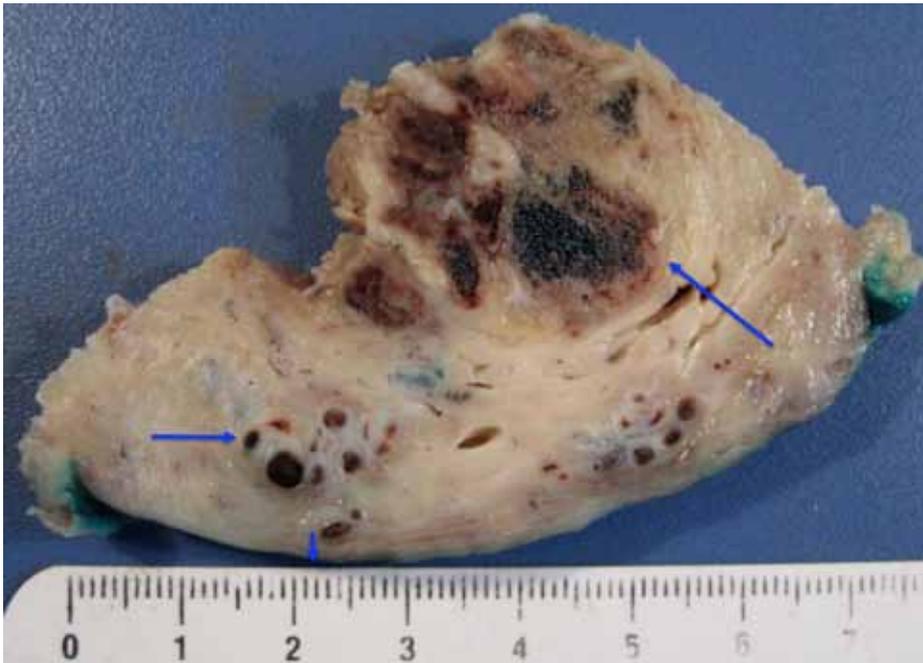


Figura 3. Sección pared uterina con lesión exofítica hacia cavidad formada por múltiples vasos de diferente calibre que incluyen material de embolización (flecha diagonal), ocupando todo el espesor (flecha horizontal) y vasos a menos de 2 mm de la superficie serosa (flecha vertical), post-embolización (Caso 1).

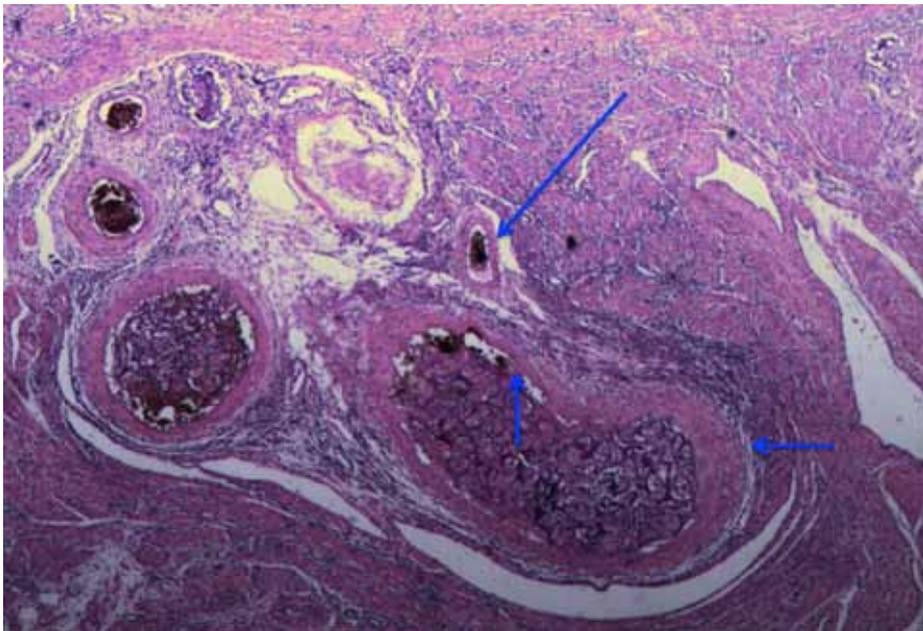


Figura 4. Corte histológico de miometrio con lesión vascular de vasos con morfología variable, tipo arterial, venoso y transicional, de diferente calibre (flecha oblicua) y paredes de grosor irregular, gruesas (flecha horizontal), delgadas (flecha vertical), revestidas de endotelio y trombos focales en organización. Hematoxilina-Eosina 40x (Caso 1).

Caso clínico 2

Mujer de 39 años, sin hijos, que cursando semana 5 de gestación, presenta metrorragia. La ecografía es compatible con restos de aborto, subunidad beta de 234 mUI/ml, anemia moderada (Hematocrito 29%, Hemoglobina 10,1 g/dL). Al iniciar el legrado uterino presenta metrorragia copiosa que determina suspensión del procedimiento y se controla con la insuflación de un balón Foley intrauterino. Al US se observó lesión ístmica, heterogénea (Figura 5), de 61 x 37 x 41 mm, muy vascularizada, con flujos de alta velocidad y baja resistencia. La angiografía demostró lesión vascular característica con arteria uterina derecha muy gruesa (mayor que la ilíaca) (Figura 6). Es sometida a embolización obteniéndose reducción del 70% del flujo (Figura 7), evolucionando con cese del sangrado, sin requerir raspado uterino y alta a los dos días.

Caso clínico 3

Mujer de 37 años, gesta 4, para 2 (dos cesáreas anteriores) y dos abortos, con el último complicado por metrorragia intermitente durante 60 días. El examen clínico muestra una lesión palpable parauterina derecha, confirmada con RNM. Se efectuó laparotomía vaciándose un hematoma pelviano. Posteriormente continua con metrorragia durante 15 días (Hematocrito 27%, Hemoglobina 8,8 g/dL) y por un examen con US sospechoso de aneurisma es derivada a nuestro servicio. Al examen US doppler se observó lesión heterogénea, irregular, vascularizada con flujo de alta velocidad y baja resistencia (Figura 8) y la angiografía muestra lesión de arteria uterina derecha, con llene venoso rápido contralateral (Figura 9). Se efectuó cateterización selectiva bilateral de arterias ilíacas internas, cateterización supraselectiva de arterias uterinas y embolización, logrando adecuada estasia vascular, con buena tolerancia, cese del sangrado y alta a los tres días (Figura 10).



Figura 5. Útero transverso y longitudinal a nivel ístmico. Se observa imagen ecogénica muy heterogénea, con pequeñas áreas irregulares hipoecogénicas (Caso 2).

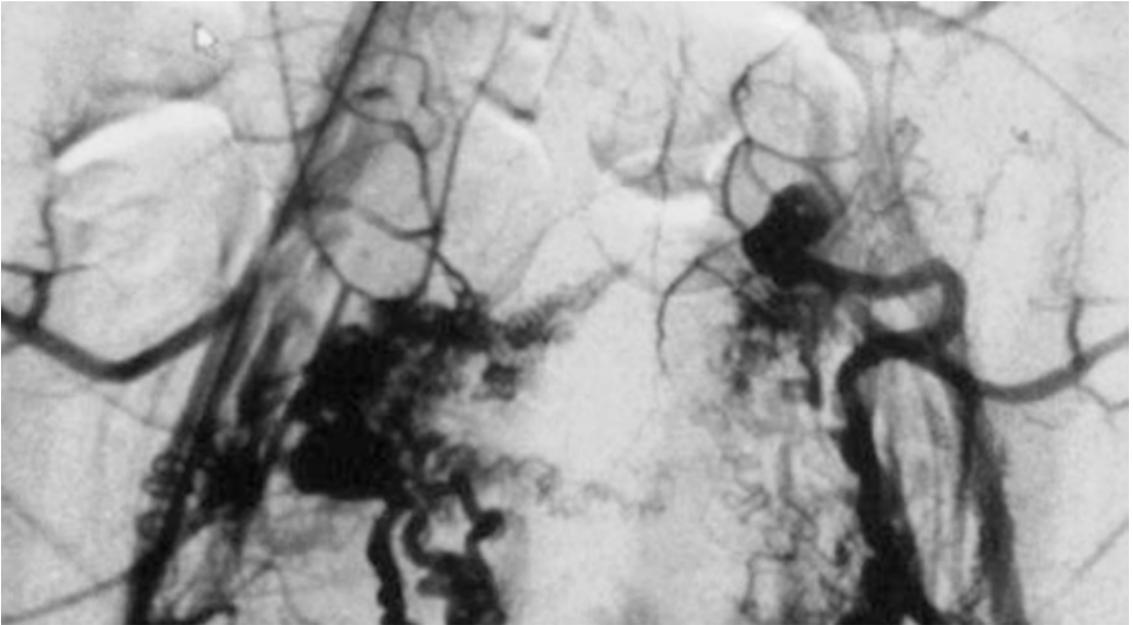


Figura 6. Angiografía muestra arterias ilíacas e hipogástricas de calibre y trayecto normales, permeables, con arterias uterinas prominentes y tortuosas y gran vascularización a ambos lados (Caso 2).

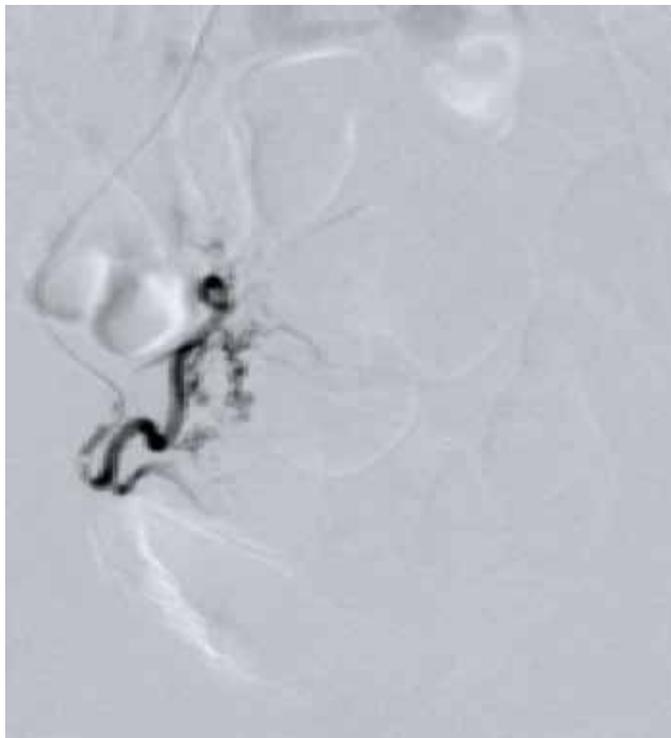


Figura 7. Microcateter en arteria uterina derecha y amputación de vasos intraparenquimatosos postembolización (Caso 2).



Figura 8. Ultrasonido doppler color útero corte longitudinal. Se observa imagen heterogénea, vascularizada, destacando un vaso de mayor calibre (Caso 3).

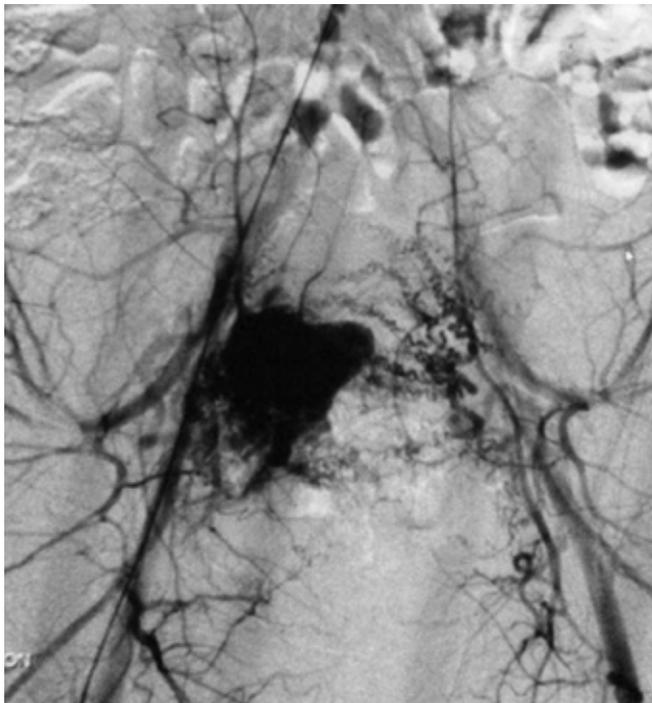


Figura 9. Angiografía demuestra lesión hipervasculada a derecha, con llene rápido de la vasos contralaterales (shunts arteriovenosos) (Caso 3).

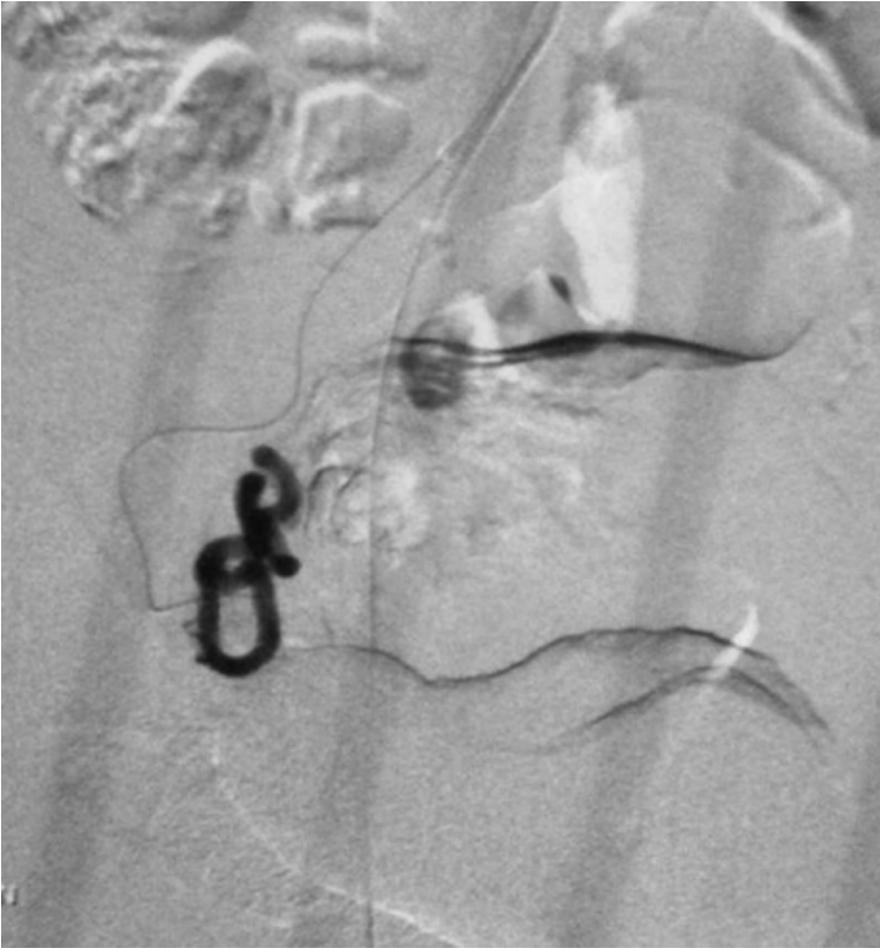


Figura 10. Microcateter en arteria uterina derecha, embolización de la lesión y amputación vascular (Caso 3).

DISCUSIÓN

En el primer caso la sospecha se planteó por metrorragia persistente con imágenes sugerentes de MVU, sin otras causas como retención de restos placentarios, infección, tumor trofoblástico del sitio placentario, várices pelvianas ni otras lesiones uterinas (mioma, adenomiosis, hemangioma, sarcoma). El examen macroscópico confirmó una gran lesión vascular intramiometrial y la histopatología demostró neoformación de vasos sanguíneos con pared de diferente calibre y grosor, expandida en la pared miometrial hasta 2 mm de la serosa, con lumen ocupado por trombos ocasionales, gelita embolizante y endotelio normotípico. Su significado es el de una malformación congénita por angiogénesis aberrante, no adquirida, y objetivó retrospectivamente el riesgo de

rotura vascular espontánea por su extensión hasta la serosa, indicando que la embolización preoperatoria fue una decisión de seguridad adecuada. En el endometrio adyacente se observaron vellosidades coriales fibrosas, con calcificación acentuada, de aspecto involutivo, sin signos de proliferación trofoblástica. El estroma fue fusocelular, normotípico y sin signos inflamatorios. El diagnóstico diferencial más común es con la subinvolución del lecho placentario posparto o falla en el cierre de los vasos del lecho en ausencia de restos (13). Esta es una anomalía adquirida transitoria que evoluciona con hemorragia tardía posparto, mayor riesgo de sangrado en el raspado uterino y con imágenes miometriales similares, pero de bajo flujo y se les ha denominado malformaciones no arterio-venosas, pero la biopsia excluyó esta lesión.

En el segundo caso la naturaleza de la lesión es similar y no adquirida ya que no había antecedentes obstétricos etiopatogénicos previos y en la última paciente la historia obstétrica con numerosos procedimientos sobre el útero es sugerente de malformación vascular adquirida; ambos casos no tuvieron biopsia porque no hubo histerectomía.

El manejo depende de la hemorragia, la estabilidad hemodinámica materna y la magnitud de la anemia, requiriendo evaluación inmediata e indicación apropiada. La latencia diagnóstica en los tres casos predispuso a una anemia progresiva, sin embargo se observaron diferencias individuales. En la primera paciente, con sangrado activo moderado, anemia secundaria y hemodinamia estable, se efectuó evaluación imagenológica rápida, y conocido el diagnóstico se privilegió el tratamiento quirúrgico con embolización protectora, previa a la histerectomía dada la extensión angiográfica de la malformación, objetivo logrado ya que no fue necesario transfundir (Hematocrito 29%, Hemoglobina 9,2 g/dL en postoperatorio inmediato) y la cirugía fue bien tolerada.

La segunda paciente, con diagnóstico de restos de aborto, al inicio del raspado uterino (primera entrada de la cucharilla) se produjo un sangrado hiperagudo pulsátil (origen arterial) que impidió el procedimiento por lo que se utilizó de inmediato un balón de taponamiento intrauterino con sonda Foley. Este método, de bajo costo y uso sencillo, se basa en que el taponamiento por distensión crea una presión intrauterina mayor que la del sistema arterial, estimula la contracción miometrial y taponan los vasos abiertos cesando el sangrado. Esto permite conservar el útero y prevenir una coagulopatía de consumo (14). Un inconveniente es que puede ocurrir sangrado sobre el balón si este no llena completamente la cavidad; el balón puede mantenerse 24 a 48 horas, con antibióticos asociados y luego deflación gradual. En el caso, la insuflación mantenida, favorecida por el menor tamaño uterino, permitió el control de la hemorragia, facilitó el estudio con angiografía las horas siguientes y luego la embolización definitiva evitando el raspado uterino. El uso exitoso del balón Foley está descrito en dos casos de malformación vascular uterina (4,15). Se han utilizado otros balones con el mismo propósito (de Sengstaken- Blakemore, de Bakri, de Rüş) con resultado satisfactorio en el 87 y 88% de los casos (16,17). En el tercer caso, con diagnóstico tardío después de raspado y laparotomía, fue derivada a nuestro Centro y el diagnóstico se confirmó con angiografía procediéndose a la embolización que fue exitosa.

El otro factor determinante del manejo es la

preservación de la fertilidad privilegiándose actualmente la embolización arterial por sobre la histerectomía.

En el primer caso la paciente consideró cumplida su paridad, lo que definió el tratamiento quirúrgico con embolización preoperatoria e histerectomía. En la segunda paciente, sin paridad y de 39 años y en la tercera paciente con un hijo y 37 años, se prefirió un manejo conservador con la embolización como tratamiento curativo. Por sus buenos resultados esta técnica ha sido propuesta de elección en la hemorragia posparto antes de una intervención quirúrgica y actualmente es un procedimiento común que permite conservar útero y anexos.

El éxito de la embolización se mide por la desaparición de los síntomas y la regresión en las imágenes, tiene la ventaja de evitar un raspado uterino desencadenante de hemorragia masiva y puede utilizarse en pacientes que no aceptan transfusión.

Se han comunicado los primeros casos de embarazo exitoso postembolización (10,18) sin embargo dado el número de casos efectuados aún no hay certeza de sus riesgos en gestaciones futuras, siendo probable la hipovascularidad con restricción fetal, la falla de placentación, la prematurez y la inercia uterina.

También se han informado fracasos y recidivas (19) que han requerido repetición del procedimiento o el uso de técnicas complementarias. Son explicables por falla en reconocer y embolizar la verdadera arteria alimentadora de la malformación vascular, por embolización unilateral con reperfusión posterior desde la arteria contralateral y por un error en la apreciación de la extensión y compromiso de órganos vecinos por la malformación. Aún con estas reservas se han comunicado cifras del 75 al 100% de éxito en el control de la hemorragia con el procedimiento (20-22).

En nuestras tres pacientes la embolización fue exitosa en suprimir el sangrado, tratar la lesión primaria y no hubo complicaciones. Con la mayor experiencia del operador, la cateterización vascular más selectiva, la renovación del material de embolización, la mejor interpretación previa de las imágenes y el trabajo multidisciplinario integrado con casos accediendo oportunamente a centros de referencia con radiología intervencional, los resultados han sido progresivamente mejores.

CONCLUSIONES

1. Se confirmó una malformación vascular uterina en tres casos clínicos como causa de hemorragia obstétrica.
2. La sospecha clínica asociada a los métodos de ultrasonido, resonancia

y angiografía fueron indispensables para el diagnóstico. 3. La embolización selectiva fue una terapia exitosa en los tres casos. 4. El tratamiento adecuado se debe adaptar al caso individual. 5. El manejo eficaz debe ser multidisciplinario.

REFERENCIAS

- Ghai S, Rajan DK, Asch MR, Muradali D, Simons ME, TerBrugge KG. Efficacy of embolization in traumatic uterine vascular malformation. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1401-8.
- Hickey M, Fraser IS. Clinical implications of disturbances of uterine vascular morphology and function. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:937-51.
- Aziz N, Lenzi T, Brooke Jeffrey Jr R, Lyell DJ. Postpartum uterine arteriovenous fistula. *Obstet Gynecol* 2004;103:1076-8.
- Manolistas T, Hurley V, Gilford E. Uterine arteriovenous malformation- a rare cause of uterine hemorrhage. *Aust New Zeland J Obstet Gynaecol* 1994;34:197-9.
- Müngen E. Vascular abnormalities of the uterus: have we recently over-diagnosed them? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:529-31.
- Itoh H, Keitoku M, Masatsune F, Sagawa N, Mori T, Togashi K. Spontaneous resolution of a postcesarean arteriovenous fistula of the uterine cervix: the usefulness of transvaginal color doppler scanning. *J Obstet Gynecol* 1997;23:439-44.
- Grivell R, Reid KM, Mellor A. Uterine arteriovenous malformations: a review of the current literature. *Obstet Gynecol Survey* 2005;60:761-7.
- Musa A, Hata T, Hata T, Hata K, Kitao M. Pelvic arteriovenous malformation diagnosed by color flow doppler imaging. *AJR Am J Roent* 1989;153:1311-2.
- Timmerman D, Van den Bosch T, Peeraer K, Debrouwere E, Van Schubroeck D, Stockx L, *et al.* Vascular malformations in the uterus: ultrasonographic diagnosis and conservative management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:171-8.
- Maleux G, Timmerman D, Heye S, Wilms G. Acquired uterine vascular malformations: radiological and clinical outcome after transcatheter embolotherapy. *Eur Radiol* 2006;16:299-306.
- Lee BB, Do YS, Yakes W, Kim DI, Mattassi R, Hyon WS. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg* 2004;39:590-600.
- Kim JY, Kim DI, Do YS, Lee BB, Kim YW, Shin SW, *et al.* Surgical treatment for congenital arteriovenous malformation: 10 years' experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:101-6.
- Khong TY, Chin MS. Subinvolution of the placental bed after molar pregnancy. *J Reprod Med* 1996;41:352-4.
- De Looer JA, van Dam PA. Foley catheters for uncontrollable obstetric or gynecologic hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1996;88:737.
- Ghosh TK. Arteriovenous malformation of the uterus. *Obstet Gynecol* 1986;68:40S-43S.
- Condous GS, Arulkurmaran S, Symonds I, Chapman R, Sinha A, Razvi K. The "tamponade test" in the management of massive postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2003;101:767-72.
- Seror J, Allouche C, Elhaik S. Use of Sengstaken-Blakemore tube in massive postpartum hemorrhage: a series of 17 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:660-4.
- Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002;100:869-72.
- Takeuchi K, Yamada T, Iwasa M, Maruo T. Successful medical treatment with danazol after failed embolization of uterine arteriovenous malformation. *Obstet Gynecol* 2003;102:843-4.
- Ojala K, Perala J, Kariniemi J, Ranta P, Raudaskoski T, Tekay A. Arterial embolization and prophylactic catheterization for the treatment for severe obstetric hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1075-80.
- Vedantham S, Goodwin SC, McLucas B, Mohr G. Uterine embolization: an underused method of controlling pelvic hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:938-48.
- Pelage J, Sorer P, Repiquet D, Herbreteau D, LeDref O, Houdart E, *et al.* Secondary postpartum haemorrhage: treatment with selective arterial embolization. *Radiology* 1999;212:385-9.

Artículo de Revisión

Infecciones bacterianas del tracto reproductivo masculino y su papel en la fertilidad

Jennifer Puerta-Suárez¹, Mariluz Giraldo², Ángela Patricia Cadavid¹, Walter Cardona-Maya¹.

¹Grupo Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ²IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: El espermatozoide es una célula altamente especializada encargada de llevar el material genético paterno hasta el tracto reproductivo femenino en búsqueda del oocito, no obstante durante su desplazamiento puede interactuar con sustancias, otras células e incluso microorganismos que puede transportar desencadenando procesos infecciosos que alteran el éxito reproductivo. *Objetivo:* Describir las bacterias involucradas en la alteración de la función reproductiva y sus efectos sobre calidad espermática, así como la capacidad de los espermatozoides para transportar infecciones y diseminarlas al tracto reproductivo femenino. *Resultados:* Las infecciones bacterianas que afectan el tracto reproductivo masculino se clasifican en infecciones de transmisión sexual, del tracto urinario y las asociadas a la microbiota bacteriana, donde están implicadas una gran variedad de agentes etiológicos como Chlamydia trachomatis, Ureoplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Escherichia coli y los Staphylococcus coagulasa negativos. Aún es controversial el efecto de estos gérmenes sobre los parámetros seminales así como la presencia de microbiota en el semen; su diagnóstico depende de la calidad de la muestra, de la sensibilidad de la técnica de detección y de los factores de riesgo que presente el individuo. *Conclusión:* Los procesos inflamatorios e infecciosos en el trato reproductivo masculino influyen en la fertilidad, por lo que se requiere profundizar en el estudio de estos procesos, establecer más y mejores métodos diagnósticos y pautas para el autocuidado que disminuyan la propagación de estos agentes patógenos.

PALABRAS CLAVE: *Infección, inflamación, infertilidad, espermatozoides, microorganismos, bacterias*

SUMMARY

Introduction: Spermatozoon is a highly specialized cell responsible for carrying the paternal genetic material toward the oocyte. During its journey in the female reproductive tract, the sperm cell interacts with substances, cells and also microorganisms that can be transported, thus triggering infectious processes that could alter reproductive success. *Objective:* Describe the species of bacteria involved in the alteration of sperm cells reproductive function and their effect on the sperm quality. In addition, evaluate the ability of the sperm cell to carry infections and disseminate them in the female reproductive tract. *Results:* Bacterial infections that affect the male reproductive tract are classified as sexually transmitted infections, urinary tract infections, and infections associated with bacterial microbiome. Chlamydia trachomatis, Ureoplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Escherichia coli and coagulase-negative Staphylococcus are the main etiologic

agents of these infections. The presence of bacteria in semen and their effect of in semen parameters are still controversial. To probe that bacteria are present in semen depends on the quality of the sample, the sensitivity and specificity of the detection technique and the patient risk factors. *Conclusion:* Inflammatory and infectious processes in the male reproductive treatment affect fertility; therefore, further study of the role of those processes, establishment of more and better diagnostic methods and guidelines for self-care to decrease the spread of these pathogens will be necessary.

KEY WORDS: *Infection, inflammation, infertility, sperm, microorganisms, bacteria*

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano es una aglomeración de células que se especializan para cumplir diversas funciones partiendo de dos gametos fundamentales para el desarrollo de la vida: el oocito y el espermatozoide. Durante el desarrollo de un nuevo individuo, estas células especializadas que comparten un origen común, desde el momento en que el espermatozoide transfiere la información genética paterna a su homólogo femenino, logran agruparse para formar tejidos que integrarán órganos con una comunicación estrecha la cual posibilita su funcionamiento armonioso.

De otro lado, los microorganismos participan durante el desarrollo y el proceso adaptativo al ambiente, los cuales alcanzan a cubrir cerca del 90% del cuerpo humano (1), cumpliendo diversas funciones como lo relacionado con la absorción de nutrientes y la protección por competición contra la invasión por patógenos. Sin embargo, el carácter entrópico de la vida y la disponibilidad de nutrientes, hacen que exista cierto tropismo de los microorganismos por algunos sitios anatómicos y que algunos virus, bacterias, hongos e incluso parásitos sean responsables de procesos infecciosos en el organismo (2).

Dentro de los sitios anatómicos colonizados por microorganismos se encuentra el tracto reproductivo, donde se desarrollan las infecciones de transmisión sexual (ITS) las cuales han sido tradicionalmente, de mayor relevancia en mujeres que hombres. Los mecanismos de control y las estrategias de prevención, promoción y restablecimiento de las condiciones de salud sexual y reproductiva se han orientado a la población femenina con ejemplos tan claros como la implementación de la citología para el diagnóstico de neoplasias asociadas a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), tomando medidas de prevención como la aplicación de la vacuna contra este agente etiológico principalmente en mujeres adolescentes. En contraste pocas son las estrategias de acción en

hombres, lo que finalmente ha relegado no solo su estado de salud, sino su papel al actuar como reservorio de un alto número de microorganismos de forma crónica e incluso subclínica (3).

Con el objetivo de rescatar el papel que cumple el hombre en la transmisión de microorganismos para su inclusión en programas de salud y resaltar el papel de la célula espermática como posible vehículo de patógenos, esta revisión se enfocará de forma especial en los microorganismos involucrados en la afección de la función reproductiva, la calidad espermática y los problemas de fertilidad asociados, así como en la capacidad de la célula espermática para transportar infecciones y diseminarlas al tracto reproductivo femenino.

INFECCIONES BACTERIANAS DEL TRACTO REPRODUCTIVO MASCULINO

Las infecciones del tracto reproductivo masculino se pueden clasificar en tres tipos: i) las infecciones de transmisión sexual, ii) las infecciones del tracto urinario, debido a que ambos tractos, genital y urinario, comparten varias porciones anatómicas, y iii) las infecciones asociadas a desequilibrios en la microbiota bacteriana.

Un gran número de bacterias puede colonizar el tracto reproductivo masculino y desencadenar procesos infecciosos con múltiples consecuencias. Este tipo de infecciones se caracterizan por ser comunes pero generalmente autolimitadas y en la gran mayoría de los casos asintomáticos, lo que le da el carácter de infección crónica acompañada en algunas ocasiones de inflamación persistente, que puede finalmente generar alteraciones en la fertilidad (2). Estas alteraciones pueden desarrollarse bien sea por daño directo de la célula espermática o de su nicho, o como vehículo para el ascenso de un gran número de microorganismos en el tracto reproductivo femenino lo que promovería procesos infecciosos e inflamatorios como es el caso de la enfermedad inflamatoria pélvica.

Infecciones de transmisión sexual

El término de ITS hace referencia a la infección transmitida de persona a persona por ciertos microorganismos que con alta frecuencia emplean el contacto sexual durante las relaciones sexo-genitales donde se incluye el sexo vaginal, el anal y el oral (4). Cada año se reportan alrededor de 448 millones de nuevos casos de ITS en el mundo (4), entre los que se destacan las virales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VPH y el virus de la hepatitis B, además de bacterianas como las responsables de la gonorrea, la clamidiasis y la sífilis. A pesar que la gran mayoría de ITS son prevenibles y curables, las medidas implicadas en su resolución aumentan los costos en salud, con implicaciones sociales, económicas y personales (5). Entre las bacterias involucradas en las infecciones del tracto genital masculino más comunes se encuentran *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* (6), sin embargo las dos últimas no son ampliamente consideradas como ITS debido a su presencia en individuos sanos y asintomáticos.

Chlamydia trachomatis. Es una célula gram negativa, intracelular obligada cuyo único reservorio es el humano y es catalogada como el principal agente causal de uretritis, cervicitis mucopurulenta, enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad tubal y epididimitis (7). Es la bacteria causante de ITS más prevalente en el mundo y puede causar enfermedad ocular grave durante el paso del niño a través del canal vaginal durante el parto (8). Presenta un ciclo de vida en el cual interactúan dos morfologías: i) el cuerpo elemental el cual es la forma extracelular e infecciosa que se transmite a través de secreciones que entran en contacto con la mucosa lesionada, y ii) el cuerpo reticular o forma replicativa intracelular que se multiplica y diferencia nuevamente a cuerpo elemental para infectar nuevas células (6). Esta infección bacteriana reporta una incidencia de aproximadamente 100 millones de nuevos casos diagnosticados cada año (9), y en Colombia tiene una prevalencia del 5% en mujeres bogotanas (10) y del 5,9% en mujeres de la ciudad de Montería (11), con alto subregistro por la ausencia de tamización, siendo un problema aún mayor en hombres en los que a pesar de presentar una prevalencia similar a la reportada en mujeres, no suelen implementarse estrategias de control (12). Este microorganismo se ha asociado con infertilidad masculina aunque con resultados controversiales y algunos estudios sugieren que la infección por *C. trachomatis* reduce la movilidad, la viabilidad, la concentra-

ción y la morfología espermática (6,8).

Neisseria gonorrhoeae. Este diplococo gramnegativo, oxidasa positivo, móvil no esporulado, es la principal causa de uretritis en hombres, además de estar implicado en prostatitis y en epididimitis (13). Sólo se hospeda en el humano, para lo cual posee mecanismos que le permite la adherencia a las células epiteliales y su transmisión se da por contacto directo con mucosa del tracto genital (14). *N. gonorrhoeae* presenta una estructura denominada pili, la cual tiene la habilidad de generar hemaglutinación permitiendo la adherencia a los eritrocitos, además de mediar la interacción entre las células epiteliales, células de la mucosa uretral, leucocitos y espermatozoides en ensayos in vitro, donde se ha encontrado la bacteria unida a varias porciones de la célula espermática influenciada por una variedad de factores físicos y químicos (15), sin embargo, Liu y cols reportan que la infección por este microorganismo no altera ni la viabilidad ni la movilidad espermática (16).

Treponema pallidum. Sífilis es la denominación que se le da a la ITS causada por esta bacteria, la cual es de difícil diagnóstico por las diversas manifestaciones clínicas que presenta (17), esta espiroqueta mide entre 5 y 20 µm de largo y es altamente contagiosa, se ha reportado su presencia en el espacio intracelular de los fibroblastos, de las células de Leydig, de células intersticiales y de los espermatozoides, mediante observaciones al microscopio electrónico en testículos de conejo (18), por lo que puede alterar el normal desarrollo de la espermatogénesis.

Mycoplasmas. Dentro de este género se encuentran principalmente *Ureoplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*. Son microorganismos extracelulares que se adhieren a superficies epiteliales, de vida libre, con un genoma pequeño por la pérdida de algunas rutas metabólicas y que requieren medios complejos para su aislamiento (14), infectan con mayor frecuencia el aparato genital y se han implicado en el desarrollo de vaginosis bacteriana, septicemia posparto, uretritis y aborto (19). Se han considerado como microbiota genital, sin embargo y particularmente, *U. urealyticum* se encuentra en el 70% de las personas sexualmente activas por lo que se ha asociado al grupo de las ITS. El hallazgo de estas bacterias en el eyaculado afecta la concentración y la morfología espermática (6), se cree que tiene la capacidad de interactuar con los espermatozoides y desencadenar alteraciones en la fertilidad masculina por lo que se recomienda realizar la búsqueda de estos microorganismos de forma rutinaria durante el análisis seminal (20). Díaz-García y cols, observaron luego de 10 minutos de

infección, pequeñas colonias de *Mycoplasma hominis* unidas a los espermatozoides en la cabeza, pieza intermedia y cola, sin embargo no se observaron patrones específicos de interacción, además las dosis mínimas efectivas encontradas difieren de acuerdo al tipo de muestra, concluyendo que esta bacteria tiene la capacidad de parasitar la cabeza y la pieza intermedia de los espermatozoides (19).

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario son clasificadas de acuerdo a la porción anatómica que afectan ya sea en tracto urinario bajo o alto, además se ha considerado que cada agente etiológico presenta determinado tropismo por sitios anatómicos, de acuerdo a la alta frecuencia con la que se diagnostican en las diferentes situaciones clínicas, como puede observarse en la Tabla I. Los síntomas de infección urinaria incluyen micción dolorosa y frecuente, además en los casos de infecciones urinarias del tracto alto los síntomas también pueden incluir fiebre y dolor localizado (21).

Una infección poco usual del tracto urinario es la tuberculosis de localización extra pulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis* la cual puede afectar tanto la vejiga y la uretra, como el epidídimo, el testículo, los conductos deferentes, la vesícula seminal, la próstata y los conductos eyaculatorios (26). Esta infección puede alterar la espermatogénesis, donde la manifestación clínica más común en pacientes asintomáticos es la infertilidad. El daño generado por este microorganismo se genera por la obstrucción anatómica ocasionada por la formación de los granulomas y la fibrosis de los tejidos del tracto reproductivo además de la inflamación generada, por lo que la mayoría de los pacientes con infertilidad por tuberculosis requieren técnicas de reproducción asistida para alcanzar el éxito reproductivo (27). La manifestación clínica más importante durante la tuberculosis del tracto urinario es la azoospermia. Sole-Balcells y cols, en un estudio en 50 pacientes con diagnóstico de tuberculosis urinaria demostraron que todos los que presentaban alteraciones en las estructuras genitales mostraron modificaciones en la morfología espermática y el 75% de los pacientes sin lesiones genitales presentaron oligoastenozoospermia, la cual no presenta mejoría post tratamiento (28).

Infecciones asociadas a la microbiota bacteriana

Algunos sitios anatómicos presentan un recubrimiento especial con bacterias conocidos como microorganismos saprófitos, los cuales se aprovechan de los nutrientes que les proporciona el hospedero sin causarle daño alguno; estos microorganismos actúan por inhibición competitiva y ocupación de un sitio anatómico determinado en los cuales generalmente impiden la colonización por otros microorganismos patógenos que puedan alterar la arquitectura e integridad de los epitelios, sin embargo cuando hay alteraciones en el organismo, como las generadas por los cambios hormonales durante el ciclo menstrual femenino o la alteración en la cantidad de microorganismos ocupando un sitio anatómico por la escasez de nutrientes, la relación microorganismo – humano puede tornarse de mutualista a parasitaria, desencadenando en algunas ocasiones procesos infecciosos, como es el caso de la vaginosis bacteriana causada por *Gardnerella vaginalis* debido al desequilibrio en la microbiota de la vagina por una disminución de *Lactobacillus* spp (29). Un ejemplo de esta relación la establecen los cocos grampositivos, los cuales en su mayoría hacen parte de la microbiota normal de la piel y de gran cantidad de sitios anatómicos, entre ellos especialmente los denominados *Staphylococcus coagulasa negativos* como *S. saprophyticus* y *S. epidermidis*, relacionados ampliamente con infecciones del tracto urinario, pero solo se establecen como importantes durante el diagnóstico cuando el paciente presenta una sintomatología claramente definida (30) o un recuento mayor a 10^5 UFC/mL en cultivos cuantitativos de orina. Otro coco grampositivo presente en este tipo de infecciones es *Staphylococcus aureus* el cual se ha relacionado con el aumento en el número de espermatozoides que sufren apoptosis (31).

Aunque son muchos los ejemplos que pueden citarse con respecto a infecciones relacionadas con alteraciones en la microbiota genital, un microorganismo que cobra gran importancia en la embarazadas es el *Streptococcus agalactiae*, relacionado con la ruptura prematura de membranas, razón por la que se realizan tamizaciones de este microorganismo como parte de los controles prenatales. Adicionalmente, Vieira y cols, resaltan la importancia de desarrollar anticonceptivos con efecto deletéreo sobre este tipo de microorganismos para impedir la colonización femenina que pueda afectar el desarrollo de un futuro embarazo (32).

Tabla I
ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Sitio anatómico		Situación clínica	Agente etiológico
TRACTO URINARIO BAJO (22, 23)	Uretra	Uretritis	<i>Escherichia coli</i> <i>Chlamydia</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
		Síndrome uretral	<i>Candida spp*</i> Trichomonas Virus del herpes simple
	Vejiga	Cistitis	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus*</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i>
	Próstata	Prostatitis	<i>Enterococcus spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
TRACTO URINARIO ALTO (24, 25)	Uréteres	Ureteritis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i>
	Riñón	Pielitis y pielonefritis enfisematosa	<i>Corynebacterium urealyticum</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus spp.</i>
		Pielonefritis aguda	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
		Glomerulonefritis	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i>

*Asociado a catéter.

MOLÉCULAS IMPLICADAS EN LA INTERACCIÓN ENTRE ESPERMATOZOIDES Y BACTERIAS

Durante el desarrollo de todo proceso infeccioso, los puentes de comunicación entre los microorganismos y sus células hospederas son esenciales, debido a que determinarán el éxito del proceso de colonización o de contingencia de la infección.

Los microorganismos presentan una serie de moléculas que le permiten la supervivencia en diversas partes anatómicas donde las secreciones podrían eliminarlos, como es el caso del pili bacteriano, estructura delgada que le permite a las bacterias que lo poseen adherirse a otras células.

Las células del hospedero humano expresan moléculas con amplia diversidad de funciones para

la defensa contra patógenos, una de ellas es alertar al sistema inmune cuando se compromete el equilibrio del organismo. Un ejemplo clásico de este tipo de moléculas son receptores de reconocimiento de patógenos o tipo toll (TRL), los cuales están presentes en las células de Sertoli y tiene la capacidad de producir mediadores de inflamación, que protegen al organismo de una infección microbiana ascendente (33), pero durante esta acción de defensa también se pueden generar especies reactivas del oxígeno (ERO) las cuales limitan la función de la célula espermática. El mecanismo de acción de estas sustancias, que se desencadenan por la presencia de bacterias y leucocitos, se basa en la generación de un desbalance oxidativo en donde la acumulación de leucocitos está asociada con fagocitosis que luego causa la activación de receptores y vías de transducción generando la activación biológica de citoquinas proinflamatorias que modulan negativamente el sistema antioxidante (21,32).

El papel de las citoquinas proinflamatorias puede ser altamente perjudicial para las células espermáticas, por ejemplo la interleuquina 1 (IL1) está presente en altas concentraciones en el plasma seminal de pacientes infértiles, aunque su presencia no se ha relacionado con afectación de la movilidad espermática ni del proceso de reacción acrosomal. La IL6 se ha asociado con lipoperoxidación y producción de ERO con mayor frecuencia en hombres infértiles. Las altas concentraciones de IL8 se han asociado con alteración de la movilidad espermática y con inhibición de la ATPasa de sodio y potasio, la superóxido dismutasa y el aumento en la producción de óxido nítrico. Finalmente el TNF α incrementa la externalización de la fosfatidilserina y la fragmentación del DNA con lo que se afecta directamente la calidad espermática y por ende se disminuye la probabilidad de éxito reproductivo (21).

METODOLOGÍAS EMPLEADAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES DEL TRACTO REPRODUCTIVO MASCULINO

El éxito en el diagnóstico microbiológico proviene en gran medida de la calidad de la muestra que se obtenga para el análisis, sin embargo, la investigación microbiológica del tracto urogenital masculino se torna compleja debido a los múltiples componentes del eyaculado y a los múltiples microorganismos saprófitos que pueden encontrarse. La identificación microbiológica debe enfocarse en la

búsqueda de bacterias gram negativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. y *Proteus* sp.; bacterias gram positivas como *Enterococcus* sp, *Staphylococcus aureus*; bacterias anaerobias y otros patógenos aun controversiales como *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Mycoplasma hominis* (21).

Como en todas las pruebas microbiológicas, se debe tener cuidado especial con la generación de falsos positivos o negativos, por ejemplo por la presencia de gérmenes en sitios genitales expuestos como el glande, el prepucio y con las manos del paciente cuando éste obtiene la muestra de semen, o por el contrario, por sustancias inhibitorias de microorganismos. Debido a que el semen es una mezcla de fluidos de varias glándulas y de células espermáticas, el cultivo detecta la presencia de bacterias pero no discrimina el sitio de infección. Algunos autores recomiendan el uso de diluciones del fluido seminal en solución salina antes de proceder a la siembra en agar para mejorar la detección de microorganismos como *Neisseria gonorrhoeae* (21,34). Durante la interpretación de los resultados es conveniente evaluar los factores de riesgo del individuo y su susceptibilidad a sufrir infecciones, entre los que se encuentran el estilo de vida, la promiscuidad, la higiene, los hábitos intestinales, factores médicos o clínicos que se asocien con infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones de las glándulas accesorias y parámetros espermáticos convencionales y no convencionales. Aunque no hay criterios diagnósticos totalmente eficaces para este tipo de infecciones, un cultivo cuantitativo del semen o de orina con recuentos superiores a 10^3 unidades formadoras de colonias (UFC) para microorganismos catalogados como patógenos o mayores a 10^5 para microorganismos saprófitos en presencia de sintomatología, puede acercarse al diagnóstico (35). Finalmente, una adecuada evaluación de los procesos inflamatorios e infecciosos de esta región anatómica debe considerar la composición bioquímica del semen o de la orina, el componente microbiológico y la presencia de leucocitos (21). El frotis uretral parece ser apropiado para el diagnóstico de procesos infecciosos teniendo en cuenta que el paciente debe tener una abstinencia sexual de por lo menos 24 horas y de micción de por lo menos 3 horas y en todos los casos debe suspender el uso de medicamentos, especialmente antibióticos con una semana de anterioridad (21).

RELACIÓN ENTRE LA INFERTILIDAD Y LAS INFECCIONES DEL TRACTO GENITOURINARIO MASCULINO

La infertilidad masculina es una entidad médica frecuente que compromete aproximadamente a uno de cada 20 hombres y en la que las infecciones del tracto reproductivo son consideradas como la principal causa etiológica (33). Entre el 5 y el 12% de pacientes atendidos en las clínicas de infertilidad que cursan con procesos inflamatorios relacionados con infecciones, se ha reportado daño en la calidad espermática con reducción de la movilidad, la concentración y la morfología espermática, e incluso se ha encontrado la presencia de anticuerpos antiespermatozoides en el 8% de esta población (20).

Adicionalmente, se ha reportado la presencia de estos anticuerpos en sangre, semen o inclusive en secreciones cervicovaginales en parejas infértiles cuya causa de infertilidad parece ser inmunológica, asociada a trastornos en mecanismos inmunomoduladores que alteran la funcionalidad del espermatozoide e inhiben su capacidad de interacción con el oocito (20).

El desarrollo de la infertilidad masculina originada por procesos infecciosos se ha relacionado con múltiples causas, entre ellas la inflamación crónica puede afectar la arquitectura y morfología testicular (28) y del epidídimo, lo que altera la correcta formación y capacitación del espermatozoide para cumplir su objetivo; es por eso que para el desarrollo de la espermatogénesis el testículo debe ser un órgano inmunológicamente privilegiado, para que los procesos infecciosos o inflamatorios no alteren las células germinales.

El espermatozoide tiene la capacidad de interactuar con células epiteliales y microorganismos lo que puede afectar la calidad espermática en parámetros como el volumen, la concentración y la viabilidad, e incluso sobre otras características no evaluadas de forma rutinaria como la formación de ERO, la integridad de la cromatina y el desencadenamiento de procesos apoptóticos (36,37), que finalmente pueden afectar el proceso reproductivo; además en infecciones prostáticas se ha encontrado disminución del volumen seminal, de la fructosa y de la alfa glucosilasa, segregados durante la eyaculación (20).

Las técnicas de reproducción asistida son ampliamente usadas en la actualidad, por ejemplo, algunos pacientes con cáncer almacenan espermatozoides antes de la quimioterapia para cumplir con sus deseos de concepción, por lo que en el campo de la infertilidad masculina el cultivo de muestras de semen tiene dos aplicaciones, la primera de

ellas relacionada con la búsqueda del agente causal de infertilidad cuando esta se debe a procesos infecciosos, la segunda, la evaluación de aquellas muestras que van a ser empleadas en técnicas de reproducción asistida (38). Para la criopreservación del semen y su posterior uso en técnicas de reproducción asistida, se recomienda un tamizaje del estado serológico frente a microorganismos como el VIH y el virus de la hepatitis B y C, debido a que se ha demostrado que algunos virus pueden interactuar con la célula espermática, aunque en la mayoría de los casos no se han descrito los receptores implicados (39) y contra *Treponema pallidum*, sin embargo, aún no se tienen en consideración otros microorganismos que puede alojar este fluido biológico (38).

Las muestras de semen empleadas para técnicas de reproducción asistida deben ser liberadas de los microorganismos presentes, bien sean considerados como patógenos o saprofitos, que como se describió anteriormente, afectan la calidad espermática. Una opción para eliminar estos microorganismos es el empleo de antibióticos, sin embargo, altas concentraciones de estas drogas muestran un efecto dañino sobre los espermatozoides e incluso pueden afectar la implantación del embrión (38).

CONCLUSIONES

La relación entre la infección, la inflamación y la infertilidad está ampliamente demostrada y documentada por una gran variedad de autores (8,35,40), aunque algunos mecanismos no están claramente dilucidados o incluso pueden ser divergentes entre los diferentes estudios. Estos procesos deben tomarse en consideración al momento del diagnóstico de infertilidad y de la elección de técnicas de reproducción asistida cuando éstas sean necesarias (27). Para el diagnóstico de procesos infecciosos en el tracto reproductivo masculino existen una gran variedad de técnicas, sin embargo, el uso de una sola puede no ser efectiva, por lo que una integración de pruebas parece ser más útil; además, se debe realizar una correcta interpretación de los factores de riesgo o protectores que presente el individuo frente a este tipo de procesos y como medida inicial asegurarse de la calidad de la muestra empleada en el diagnóstico para generar un adecuado análisis e interpretación de cada proceso infeccioso (21). De otro lado, en los casos de infertilidad idiopática en donde no se ha podido establecer un proceso infeccioso como agente causal, éste no debe descartarse debido a los inconvenientes que presentan actualmente las técnicas de

diagnóstico de este tipo de problemas en el tracto reproductivo (35). Sólo un pequeño porcentaje de microorganismos puede ser identificado y cultivado en la actualidad, lo que establece un límite en nuestro conocimiento tanto de la microbiota como de microorganismos patógenos no solo del tracto reproductivo, sino del organismo y el medio ambiente en general. Establecer el contenido de microbiota en el semen puede contribuir a un mejor entendimiento de las relaciones establecidas entre estos microorganismos y la célula espermática, puesto que no puede descartarse que algunos de estos microorganismos puedan establecer relaciones benéficas con el espermatozoide, además, de tratar de entender como esta microbiota puede verse afectada por diferentes factores, lo que podría ayudar a establecer pautas para el autocuidado masculino frente a infecciones que van a impactar directamente sobre el estado de salud sexual y reproductivo femenino, comprendiendo y dando relevancia al papel que cumple el hombre en las infecciones de transmisión sexual. Finalmente, se debe resaltar la importancia de estudiar con mayor profundidad los procesos infecciosos e inflamatorios que se dan a nivel del tracto masculino, esto nos ayudaría a comprender aún más los factores implicados en el éxito reproductivo (38), a establecer más y mejores métodos diagnósticos, a disminuir los gastos económicos requeridos para restablecer el estado de salud sexual y reproductiva, a disminuir la transmisión de agentes patógenos que pueden ser transportados del tracto reproductivo masculino al femenino, e incluso al producto de la gestación y a establecer pautas para el autocuidado que disminuyan la propagación de estos agentes infecciosos, lo que se convierte en una estrategia de mayor impacto que sólo emplear recursos en el restablecimiento de la salud después de problemas infecciosos.

AGRADECIMIENTOS. A la Estrategia de Sostenibilidad 2013/2014 de la Universidad de Antioquia y a Colciencias (proyecto 111556933373) por el apoyo financiero. JPS es joven investigadora de Colciencias.

REFERENCIAS

- Mandar R. Microbiota of male genital tract: impact on the health of man and his partner. *Pharmacol Res* 2013;69(1):32-41.
- Dohle GR. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract. *Andrologia* 2003;35(5):321-4.
- Cardona-Arias J, Puerta-Suárez J, Flórez-Duque J. Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres: revisión sistemática. *Infectio* 2011;15(4):268-76.
- OMS. Infecciones de transmisión sexual. Nota descriptiva N°110 de agosto de 2011. 2011; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/es/>.
- Lea T, Mao L, Bath N, Prestage G, Zablotska I, de Wit J, *et al.* Injecting drug use among gay and bisexual men in Sydney: prevalence and associations with sexual risk practices and HIV and hepatitis C infection. *AIDS Behav* 2013;17(4):1344-51.
- Rybar R, Prinosilova P, Kopecka V, Hlavicova J, Veznik Z, Zajicova A, *et al.* The effect of bacterial contamination of semen on sperm chromatin integrity and standard semen parameters in men from infertile couples. *Andrologia* 2012;44Suppl 1:410-8.
- Hirano Y, Shibahara H, Koriyama J, Tokunaga M, Shimada K, Suzuki M. Incidence of sperm-immobilizing antibodies in infertile women with past Chlamydia trachomatis infection. *Am J Reprod Immunol* 2011;65(2):127-32.
- Cunningham KA, Beagley KW. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. *Biol Reprod* 2008;79(2):180-9.
- Mackern-Oberti JP, Motrich RD, Bresler ML, Sanchez LR, Cuffini C, Rivero VE. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: An update. *J Reprod Immunol* 2013; 100(1):37-53.
- Molano M, Weiderpass E, Posso H, Morre SA, Ronderos M, Franceschi S, *et al.* Prevalence and determinants of Chlamydia trachomatis infections in women from Bogota, Colombia. *Sex Transm Infect* 2003;79(6):474-8.
- Alvis N, Mattar S, García J, Conde E, Díaz A. Infecciones de transmisión sexual en un grupo de alto riesgo de la ciudad de Montería, Colombia. *Rev Salud Pública* 2007;9(1):86-96.
- Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Chlamydial infections in urology. *World J Urology* 2006;24(1):4-12.
- Templeton DJ, Manokaran N, O'Connor CC. Prevalence and predictors of chlamydia co-infection among patients infected with gonorrhoea at a sexual health clinic in Sydney. *Sex Health* 2012;9(4):392-4.
- Holmes K, Stamm W, Piot P, Wasserheit J, Corey L, Cohen M. *Sexually Transmitted Diseases* 4th ed. New York: McGraw; 2008.
- Gomez CI, Stenback WA, James AN, Criswell BS, Williams RP. Attachment of Neisseria gonorrhoeae to human sperm. Microscopical study of trypsin and iron. *Br J Vener Dis* 1979;55(4):245-55.
- Liu JH, Li HY, Cao ZG, Duan YF, Li Y, Ye ZQ. Influence of several uropathogenic microorganisms on human sperm motility parameters in vitro. *Asian J Androl* 2002;4(3):179-82.
- Sun R, Lai DH, Ren RX, Lian S, Zhang HP. Treponema pallidum-specific antibody expression for the diagnosis of different stages of syphilis. *Chinese Med J* 2013;126(2):206-10.
- Sykes JA, Miller JN. Intracellular location of Treponema pallidum (Nichols strain) in the rabbit testis. Infection and immunity. *Infect Immun* 1971;4(3):307-14.

19. Diaz-Garcia FJ, Herrera-Mendoza AP, Giono-Cerezo S, Guerra-Infante FM. *Mycoplasma hominis* attaches to and locates intracellularly in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2006;21(6):1591-8.
20. Andrade-Rocha FT. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. *Urol Int* 2003;71(4):377-81.
21. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Salmeri M, Morgia G, Favilla V, *et al.* Microbiological investigation in male infertility: a practical overview. *J Med Microbiol* 2014;63:1-4.
22. Echevarría-Zarate J, Aguilar ES, Osorio-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Med Per* 2006;23(1):26-31.
23. Schiefer H. Microbiology of male urethra adnexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiologic classification. *Andrologia* 1998;30(S1):7-13.
24. Forrest JW, Jr., John F, Mills LR, Buxton TB, Moore WL, Jr., Hudson JB, *et al.* Immune complex glomerulonephritis associated with *Klebsiella pneumoniae* infection. *Clin Nephrol* 1977;7(2):76-80.
25. Melero MJ, Sarquis SG, Biancolini C, Baredes N, Villa R. Pielonefritis enfisematosa aguda bilateral: Un desafío terapéutico. *Medicina (Buenos Aires)* 2007;67(3):282-4.
26. Wise GJ, Shteynshlyuger A. An update on lower urinary tract tuberculosis. *Curr Urol Rep* 2008;9(4):305-13.
27. Kumar R. Reproductive tract tuberculosis and male infertility. *Indian J Urol* 2008;24(3):392-5.
28. Sole-Balcels F, Jimenez-Cruz F, de Cabezon JS, Rosello AS. Tuberculosis and infertility in men. *Eur Urol* 1977;3(3):129-31.
29. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, *et al.* Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PloS one* 2010;5(4):e10197.
30. Bailey RR. Significance of coagulase-negative *Staphylococcus* in urine. *J Infect Dis* 1973;127(2):179-82.
31. Villegas J, Schulz M, Soto L, Sanchez R. Bacteria induce expression of apoptosis in human spermatozoa. *Apoptosis* 2005;10(1):105-10.
32. Vieira OV, Hartmann DO, Cardoso CM, Oberdoerfer D, Baptista M, Santos MA, *et al.* Surfactants as microbicides and contraceptive agents: a systematic in vitro study. *PloSone*. 2008;3(8):e2913.
33. Lu Y, Bhushan S, Tchatalbachev S, Marconi M, Bergmann M, Weidner W, *et al.* Necrosis is the dominant cell death pathway in uropathogenic *Escherichia coli* elicited epididymo-orchitis and is responsible for damage of rat testis. *PloSone* 2013;8(1):e52919.
34. Vicari E, Mongioi A, Speciale A, Caccamo F, Calogero A, Gulizia S, *et al.* Enhancing detection of gonococcus in ejaculates of adult males using sperm dilution. *Sys Biol Reprod Med* 1986;16(1):19-23.
35. Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int J Androl* 1980;3(1):32-45.
36. Motrich RD, Sanchez L, Maccioni M, Mackern-Oberti JP, Rivero VE. Male rat genital tract infection with *Chlamydia muridarum* has no significant consequence on male fertility. *JUrol* 2012;187(5):1911-7.
37. Lozano-Hernandez R, Vivas-Acevedo G, Munoz de Vera MG. *Mycoplasmas* y anticuerpos anti-*Chlamydia* en semen de hombres infértiles y su relación con la calidad seminal y los marcadores de glándulas sexuales accesorias masculinas. *Investigación Clínica* 2012;53(2):138-47.
38. Levy R, Grattard F, Maubon I, Ros A, Pozzetto B. Bacterial risk and sperm cryopreservation. *Andrologia* 2004;36(5):282-5.
39. Zea-Mazo JW, Negrette-Mejia YA, Cardona-Maya W. Virus de transmisión sexual: relación semen y virus. *Actas Urol Esp* 2010;34(10):845-53.
40. Fowler JE, Jr., Mariano M. Bacterial infection and male infertility: absence of immunoglobulin A with specificity for common *Escherichia coli* O-serotypes in seminal fluid of infertile men. *J Urol* 1983;130(1):171-4.

Artículo de Revisión

Regulación del flujo sanguíneo uterino. II. Funciones de estrógeno y receptores estrogénicos α/β en acciones genómicas y no-genómicas del endotelio uterino *

Mayra Pastore R., BS.^{1,2}, Rosalina Villalón L., BS.^{1,2}, Gladys López, MSc.^{2,3}, Jesús Iruretagoyena^{3,5}, Ronald Magness, PhD.^{1,2,3,4}.

¹Programa de Endocrinología y Fisiología Reproductiva, ²Laboratorio de Investigación Perinatal, Departamento de Obstetricia y Ginecología y División de Ciencias de la Reproducción, ³Departamento Perinatal, ⁴Departamento de Ciencias de Animales, ⁵Departamento de Obstetricia y Ginecología de la División de Medicina Materno-Fetal. Universidad de Wisconsin-Madison, Wisconsin, USA.

Fuente de financiación: Este trabajo fue financiado por los Institutos Nacionales de Salud AA19446, HL49210, HD41921, HD38843, HL87144, R25GM083252 and 5T32HD041921.*Parcialmente adaptado de: Pastore MB et al (1). Estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow. *Semin Reprod Med* 2012;30:46-61.

RESUMEN

El embarazo está marcado por cambios y adaptaciones cardiovasculares que son importantes para el crecimiento y mantenimiento de la placenta y el feto. Durante este periodo, las adaptaciones vasculares uterinas manifiestan cambios clasificados como de corto o largo plazo los cuales están relacionados con adaptaciones vasodilatadoras, angiogénicas o de remodelación. El estrógeno y los receptores estrogénicos clásicos (REs), RE- α y RE- β , han demostrado ser parcialmente responsables por facilitar el incremento dramático en el fluido sanguíneo uterino necesario durante el embarazo. En ésta revisión bibliográfica se discuten la base estructural para la diversidad y selectividad funcional de los REs por el estrógeno, el papel de los REs sobre los efectos genómicos y no-genómicos en células endoteliales de arterias uterinas (CEAU). Estos temas integran el conocimiento científico sobre la regulación molecular de CEAU para mantener el incremento fisiológico en la perfusión útero-placentaria observada durante un embarazo normal.

PALABRAS CLAVE: *Receptor de estrógeno, endotelio uterino, vasodilatación, angiogénesis, embarazo*

SUMMARY

Pregnancy is marked by changes and cardiovascular adaptations that are important for the maintenance and growth of the placenta and fetus. During this period, the uterine vascular adaptations manifest changes that can be classified as short or long term and they related to adaptations for vasodilation, angiogenic or remodeling. Estrogen and the classical estrogen receptors (ERs), ER- α and ER- β , have been shown to be partially responsible for facilitating this dramatic increase in uterine blood flow needed during pregnancy. This literature review discusses the basis for structural diversity and functional selectivity of ERs by estrogen, the role of ERs on the genomic and non-genomic effects in endothelial cells of uterine arteries (UAEC).

These themes integrate scientific knowledge about the molecular regulation of UAEC to maintain the physiological increase in uteroplacental perfusion observed during normal pregnancy.

KEY WORDS: *Estrogen receptor, uterine endothelium, vasodilation, angiogenesis, pregnancy*

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo, el estrógeno y sus receptores clásicos (REs), RE- α y RE- β , intermedian en las acciones vasculares del endotelio uterino (2). El endotelio vascular uterino es capaz de reaccionar al corto y largo plazo cuando es expuesto a concentraciones fisiológicas de estrógeno (2-4). Estas reacciones son clasificadas como genómicas (clásica/nuclear) y no-genómicas (no-clásica/membrana). Los REs son abundantes en el núcleo donde controlan la transcripción de genes, mientras que otra población está en la membrana (3-5% de RE totales) involucrada en la regulación de señales rápidas (5). El embarazo tiene un mecanismo complejo que ayuda a la dramática adaptación vascular uterina la cual abarca eventos angiogénicos y vasodilatadores. El objetivo de esta revisión es resumir e integrar la evidencia que apoya el papel vital del REs endoteliales en las adaptaciones vasculares uterinas durante el

embarazo. Se evaluará la información relacionada con el rol de la base estructural en torno a la diversidad funcional y selectividad del REs; el rol del estrógeno y REs en las reacciones genómicas y no-genómicas de células endoteliales de arteria uterina.

Las abreviaciones utilizadas en este documento se presentan en Anexo 1.

BASE ESTRUCTURAL DE DIVERSIDAD FUNCIONAL Y SELECTIVIDAD DEL REs

Aunque el estrógeno tiene afinidad por RE- α y RE- β , otros agonistas y antagonistas farmacológicos revelan la diferencia molecular y estructural entre estos receptores la cual permiten una amplia gama de funciones. Estas diferencias pueden explicar la selectividad del estrógeno entre diversas o mismas células o tejidos. Los REs son miembros de una superfamilia de receptores nucleares que comparten regiones conservadas.

Anexo 1. ABREVIACIONES UTILIZADAS EN EL DOCUMENTO

Abreviación	Significado
FSU	Flujo sanguíneo uterino
ON	Óxido nítrico
RE	Receptor de estrógeno
CEAU	Células endoteliales de arteria uterina
G-CEAU	Células endoteliales de arteria uterina derivado del estado de gestación
NG-CEAU	Células endoteliales de arteria uterina derivado del estado de no gestación
CEVU	Células endoteliales de vena umbilical humana
AU	Arteria uterina
endoAU	Endotelio de arteria uterina
MSRE	Moduladores selectivos de receptores de estrógenos
DA	Dominio de ADN
SLN	Secuencia de localización nuclear
DUL	Dominio de unión a ligandos
DAC	Dominio de andamio de caveolina

Las regiones son dominios A/B, C, D, E y F, con dominios de transactivación terminal-N, de ADN (DA), de dimerización, de secuencia de localización nuclear (SLN), y de unión a ligandos (DUL) (6,7). Sin embargo, los Res son productos de dos genes distintos (ESR1 y ESR2, respectivamente) que se encuentran en diferentes cromosomas (8,9). Los RE- α y RE- β comparten una homología del 12% en regiones A/B, 16% en la región D, 59% en el dominio E, y 9% en la región de F (10,11). Adicionalmente, los RE- α y RE- β comparten sólo 56% de homología de aminoácidos en sus DUL, y difieren mucho en su terminal-N y terminal-C (6,7,12,13). La región A/B, es la región expuesta al solvente y el dominio de función de activación de carga negativa, (AF)-1, difiere en longitud y secuencia en numerosos sitios de fosforilación de la transducción de señales (6). La investigación de la plasticidad dinámica del bolsillo de DUL demostró que esta región difiere entre los dos REs.

Las diferencias estructurales entre los REs sugieren una selectividad dependiente de ligandos para la activación del receptor (14). Las diferencias en estructuras han dado lugar al desarrollo de numerosos li-

gandos farmacológicos que discriminan entre los dos Res en base de afinidad, eficacia y diferencias hereditarias en el enganche con otros componentes de señalización (Tabla I). Por ejemplo, los diarylethylenes tales como diarylpropionitrile (DPN) han demostrado poseer una alta selectividad y eficacia 72-veces más alta para el RE- β sobre el RE- α debido a su interacción con el residuo clave en el DUL (15). En contraste, los fármacos como propilpirazoltríol (PPT) manifiestan una afinidad 410-veces más agonística para el RE- α sobre el RE- β (16). Con respecto a los antagonistas, los fármacos que contienen fenol tales como 4-[2-fenil-5,7-bis (trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]fenol (PHTPP) demuestran una afinidad selectiva considerablemente más alta hacia el RE- β que sobre RE- α (17). Del mismo modo, 1,3-bis (4-hidroxi-fenil)-4-metil-5-[4-(2-piperidiniletóxi)fenol]-1Hpyrazole di clorhidrato (MPP) demuestra un antagonismo selectivo 200-veces más alto para RE- α sobre el RE- β (18,19).

Estos fármacos selectivos poseen una utilidad específica para el enfoque farmacológico que ayudan a dilucidar las diferentes y/o distintas funciones del REs en el rol fisiológico iniciado por el estrógeno.

Tabla I
LA SELECTIVIDAD DE LOS LIGANDOS FARMACOLÓGICOS PARA RE- α Y RE- β

Ligando farmacológico	Selectividad RE- α /RE- β	Agonista/Antagonista	La selectividad de unión relativa	Referencia
Estrógeno-17 β	RE- α /RE- β	Agonista	N/A	59
ICI 182,780	RE- α /RE- β	Antagonista	N/A	60
4-OH Tamoxifeno	RE- α /RE- β	Antagonista	N/A	61
ZK 164015	RE- α /RE- β	Antagonista	N/A	62
PPT	RE- α	Agonista	~ 410 fold	63
Y 134	RE- α	Agonista	~ 125 fold	64
(R,R)-THC	RE- α	Agonista	~ 120-fold	65
Raloxifene	RE- α	Agonista	~ 15-fold	65
MPP	RE- α	Antagonista	~ 200-fold	18
Genistein	RE- β	Agonista	~ 26-fold	66
DPN	RE- β	Agonista	~ 70-fold	15
FERb 033	RE- β	Agonista	~ 62-fold	67
WAY 200070	RE- β	Agonista	~ 68-fold	17
PHTPP	RE- β	Antagonista	~ 36-fold	17
(R,R)-THC	RE- β	Antagonista	~ 4-fold	65
RU486	RE- β	Antagonista	~ 5-fold	67

* Denota fármacos con actividades parcial conocida de agonista y antagonistas hacia RE.

N/A significa la selectividad de unión desconocida o insignificante o afinidad de unión igual tanto para RE- α como para RE- β .

Es importante destacar que estos fármacos, descritos en la Tabla I, también apoyan la noción de que las diferencias estructurales entre RE- α y RE- β pueden explicarse por el hecho que la activación inducida por el estrógeno a través de los REs cumplen con respuestas fisiológicas completas, distintas e independientes del otro receptor. El uso de estos fármacos, junto con el enfoque molecular de siRNA y sobreexpresión de RE- α y RE- β usando adenovirus en celulares proporcionan evidencias muy convincentes sobre los roles individuales y complementarios de los receptores (20). Sin embargo, los mecanismos moleculares que sustentan la selectividad fisiológica del estrógeno endógeno hacia RE- α y/o RE- β siguen siendo desconocidos y es el objetivo principal de las investigaciones básicas.

Las evidencias sobre la diversidad funcional entre RE- α y RE- β se ha derivado del estudio de procesos genómicos y/o no-genómicos en el endotelio. Estos estudios demuestran los distintos niveles de deterioro en ratones con desactivación genética de los REs o ratones "knockout" (RE-KO). Por ejemplo, en comparación con ratones genéticamente intactos "wild-type" y ratones RE- α -KO, los ratones RE- β -KO exhiben una adaptación genómica alterada que deteriora gravemente la proliferación y la migración de células endoteliales (21). Sin embargo, la comparación con ratones wild-type o ratones RE- β -KO, la vasodilatación rápida mediada por la producción de óxido nítrico (ON) del endotelio es reducida significativamente en ratones deficientes de RE- α (22,23). En este sentido, es posible que, aunque ambos REs son importantes para la homeostasis vascular, la heterogeneidad funcional permitan la mediación selectiva de diversas acciones estrogénicas. Estas posibilidades también sugieren que la localización espacial y sub-celular de los REs entre la membrana y el núcleo confiere otro nivel de funciones atribuidas a las acciones agudas o prolongadas de los REs. No obstante, poco se sabe acerca de las diferencias estructurales y las posibilidades que existen entre subpoblaciones de los REs en la membrana plasmática o si esto puede representar una diversidad más compleja de RE- α o RE- β y los efectos fisiológicos que el estrógeno puede mediar.

FUNCIÓN DEL ESTRÓGENO Y LOS REs EN LOS EFECTOS GENÓMICOS DE CEAU

Efectos genómicos de estrógeno mediados por REs en el sistema vascular uterino incluyen: (a) el mantenimiento de la vasodilatación a través de la regulación de expresión de enzimas clave y genes

o proteínas (por ejemplo, eNOS), (b) la promoción de angiogénesis mediante el aumento de la proliferación, migración y formación de vasos sanguíneos, y (c) remodelación de los vasos sanguíneos en proporción con el crecimiento de la unidad uteroplacentaria.

Los aumentos prolongados del estrógeno durante la fase folicular (1 a 3 días), que son agrandados aún más durante el embarazo (>100 días), producen alteraciones en la expresión de varios genes y proteínas asociados con el balance de la vasodilatación y vasoconstricción; que en conjunto sirven para regular el tono vascular (21). Por ejemplo, algunos vasoactivos producidos localmente incluyen endotelina-1 (24), eNOS (25-27) y múltiples componentes del sistema de renina-angiotensina (28). MacRitchie et al, demostraron *in vitro* que cuando las células endoteliales pulmonares de fetos ovinos son expuestas por 2 días a niveles fisiológicos de estrógeno resultó en el aumento en ARNm, niveles de proteína, e incrementó la actividad de eNOS (27). Otros reportes sugieren un papel tanto para RE- α como para RE- β en los efectos vasodilatadores a largo plazo del estrógeno. En el endotelio, el estrógeno modula la expresión de eNOS a través de su interacción con RE- α y/o RE- β (29,30). En contraste en ratones deficientes de RE- β , el estrógeno aumentó la vasoconstricción de los vasos sanguíneos. Sin embargo, el mecanismo de regulación de esta reacción estrogénica aparentemente contradictoria sigue sin resolverse.

En este resumen revisaremos el rol general del estrógeno y REs en la proliferación de células endoteliales con respecto a la regulación angiogénica de FSU durante la gestación. Bajas concentraciones de estrógeno provocan, ya sea a través de RE- α y/o RE- β , la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana (CEVUs) y de arteria uterina ovina derivadas durante el estado de gestación (G-CEAU); lo cual demuestra que los REs tienen un papel importante en angiogénesis inducida durante la gestación (31-33). En este sentido, el antagonista de los REs, ICI 162,780, suprimió completamente las acciones mitogénicas de estrógeno sobre estas células (32,33). Los resultados de nuestro laboratorio han demostrado también (Figura 1) que el estrógeno no induce la proliferación de las células endoteliales de arteria uterina ovina derivadas del estado de no gestación (NG-CEAU), demostrando una adaptación endotelial uterina vascular inducida por el embarazo, así como la programación de reacciones estrogénicas durante el embarazo (32).

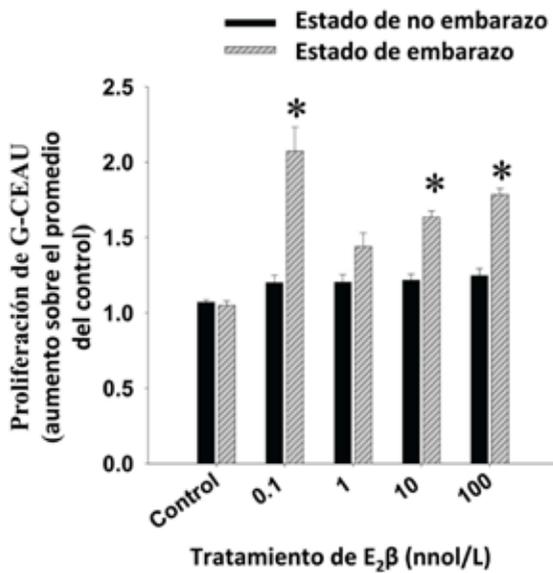


Figura 1. Proliferación bajo el incremento de concentración de estrógeno en células endoteliales de la arteria uterina derivadas del estado de gestación (G-CEAU) vs. no-gestación (NG-CEAU). Se observó una respuesta proliferativa bifásica en G-CEAU bajo tratamiento con E₂β en comparación con el control y con máxima respuesta a una concentración fisiológica de 0,1 nmol /L (análisis de dos vías de la varianza; efecto de gestación por efecto de concentración; E₂β, F_{4,40}=8,16, p<0,0001. NG-CEAU no respondió al tratamiento de E₂β). * Asteriscos representan un incremento (p<0,05; n=5) en comparación con la proliferación de G-CEAU en las reacciones de NG-CEAU (n=7) y el grupo de control sin tratamiento (Adoptado con permiso de Jobe SO, et al. Hypertension 2010;55:1005-1011).

Debido a la importancia que podría tener la selectividad del REs en la función vascular, existe un considerable interés por investigar la heterogeneidad funcional en la regulación de proliferación endotelial inducida por el estrógeno. En este sentido, hemos explorado varios de los agonistas y antagonistas farmacológicos del Res, que están detallados en la Tabla I. Nuestros estudios demostraron que la proliferación inducida por el estrógeno en G-CEAUs es inalterada por MPP, el antagonista de RE-α (Figura 2) (15,32). Estos resultados sugieren que RE-α no juega un papel principal en la angiogénesis de CEAUs inducida por el embarazo (32). Igualmente importante y consistente con los datos

de MPP, PPT agonista del RE-α, no estimula la proliferación de G-CEAUs en las concentraciones estudiadas (Figura 3) (32). En contraste, el antagonista de RE-β, PHTPP, inhibe completamente la proliferación de G-CEAUs inducida por el estrógeno demostrando la selectividad del RE-β (Figura 2). También observamos que el agonista de RE-β, DPN, induce la proliferación de G-CEAUs (Figura 3), lo cual indica que la proliferación es producida principalmente a través del RE-β y completamente independiente del RE-α. Adicionalmente, también se ha demostrado que el RE-β es el receptor estrogénico principal que se expresa en el endotelio vascular y perivascular de primates, y por lo tanto puede ser el único mediador de acciones angiogénicas y genómicas en el endotelio vascular uterino inducido por el estrógeno (34).

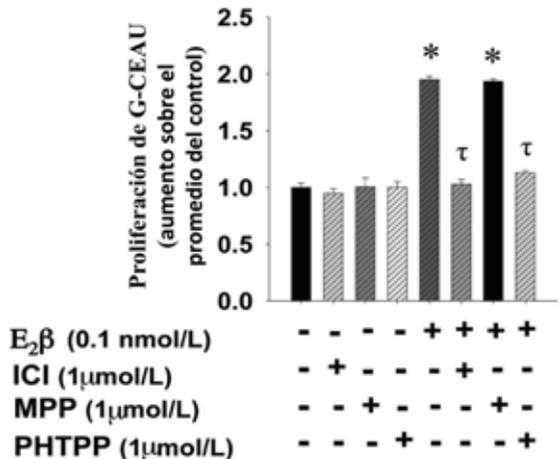


Figura 2. Los efectos de 1 μmol/L de ICI, MPP, y PHTPP en células endoteliales de la arteria uterina derivadas del estado de gestación (G-CEAU) respuestas proliferativas a 0,1 nmol/L de E₂β. ICI y PHTPP, pero no MPP, abrogaron la respuesta de G-CEAUs a E₂β (análisis de dos vías de la varianza; efecto de antagonistas multiplicado por efecto de grupo; F_{5, 60}=25.272; p<0,001). *Asteriscos representan un incremento (p<0,05; n=6) en la proliferación de G-CEAU comparado con el grupo sin tratamiento; τ indica inhibición (p<0,05) de la proliferación de G-CEAU por ICI y PHTPP (Adoptado con permiso de Jobe SO, et al. Hypertension 2010;55:1005-1011).

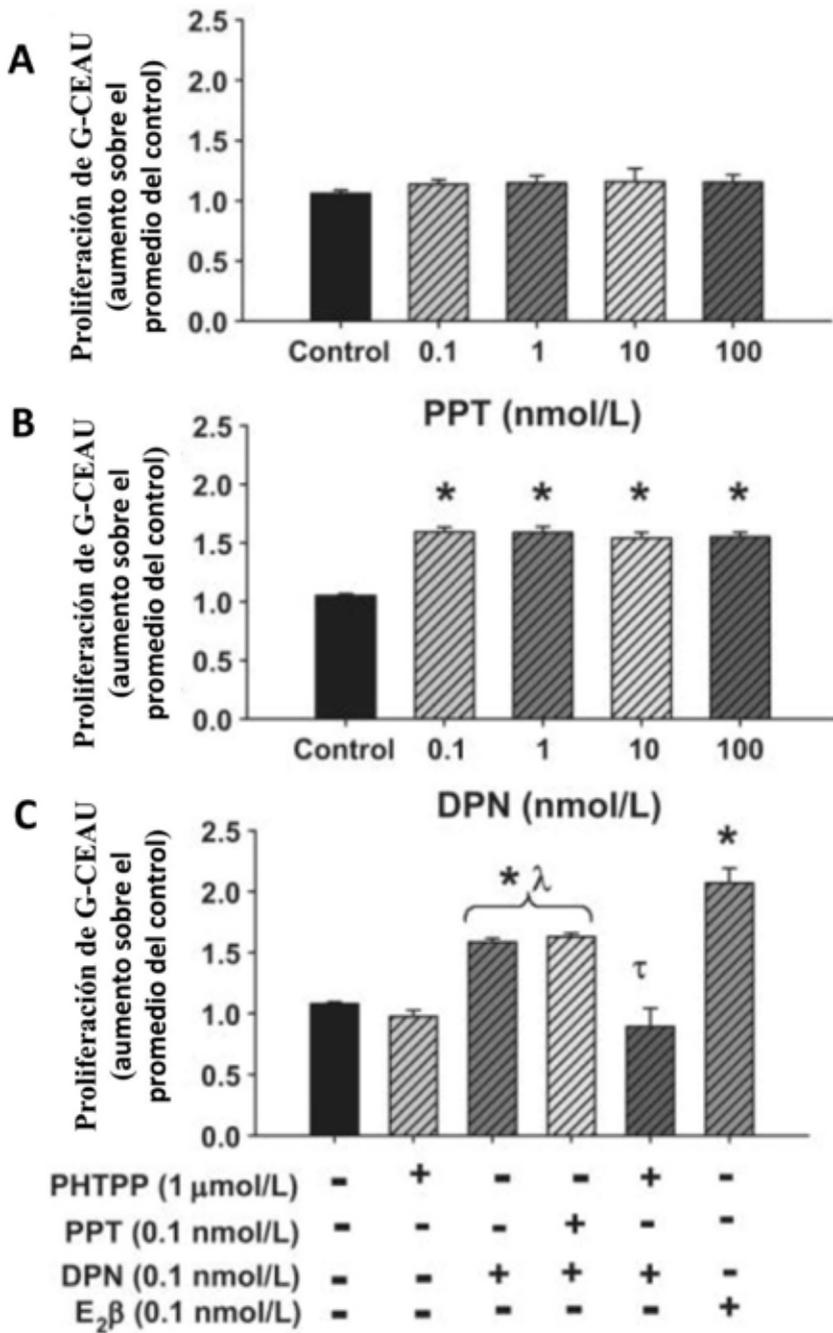


Figura 3. Efectos dependientes de la concentración de (A) agonista del receptor de estrógeno (RE)-α PPT, (B) agonista de RE-β DPN, y (C) su combinación en las respuestas de proliferación células endoteliales de la arteria uterina derivadas del estado de gestación (G-CEAU). El bloqueo de RE-β con PHTPP (1 μmol/L) antes del tratamiento con agonista de RE-β DNP también se muestra en (C). *Aumento (p < 0,05; n=7) en la proliferación de G-CEAU en comparación con los controles sin tratamiento. λ indica una diferencia (p < 0,05) en la proliferación de G-CEAU en respuesta a DPN o la combinación de DNP y PPT en comparación del tratamiento con E₂β. τ inhibición (p < 0,05) de la proliferación de G-CEAU con PHTPP. (Adoptado con permiso de Jobe SO, et al. Hypertension 2010;55:1005-1011).

Además de inducir la proliferación de células endoteliales, el estrógeno induce la migración, la formación del tubo, y de la matriz extracelular, así como la producción de factor de adhesión en las células endoteliales a través de un mecanismo mediado por RE; colectivamente, estas funciones son componentes integrales del paradigma de angiogénesis. En este contexto, el ICI-182,780 aboga la migración, incorporación de H³-timidina, la formación del tubo, y los efectos de cierre de "heridas" inducidos por estradiol sobre las células del endotelio de arteria uterina y vena umbilical (CEVU) (31,33). El bloqueo de angiogénicos a través de los antagonistas del REs demuestra que este proceso inducido por el estrógeno en el endotelio vascular uterino es mediado específicamente por sus receptores clásicos. Estos datos también ilustran que el estrógeno a través del REs clásicos juega un papel importante en la proliferación endotelial, la migración, y la adhesión que están íntimamente implicadas en la angiogénesis uterina, una importante adaptación vascular que conduce a aumentos en el FSU durante el embarazo normal. Sin embargo, en la actualidad no está claro si el estrógeno demuestra su especificidad a través de ya sea RE- α o RE- β para inducir otros efectos angiogénicos distintos de la proliferación endotelial, por lo tanto esto requiere más investigación.

FUNCIÓN DEL ESTRÓGENO Y LOS REs EN LOS EFECTOS NO-GENÓMICOS DE CEAU

El mantenimiento del tono vascular está regulado por múltiples vasodilatadores que son derivados del endotelio. Los más estudiados son el óxido nítrico (ON) y prostanoïdes como la prostaciclina. Estos dos vasodilatadores aumentan durante el embarazo, sin embargo, experimentos in vivo no han confirmado que la contribución de PGI₂ en mantener el FSU elevado durante la gestación (35,36). Aunque prostaciclina es un potente vasodilatador, su función en el embarazo no se conoce así como la del ON, el cual ha mostrado tener un papel definitivo en la regulación parcial del FSU durante la gestación. Por lo tanto, la siguiente sección se enfoca en los efectos de E₂ β -RE-ON durante el embarazo.

Generalmente es aceptado que las reacciones rápidas estrogénicas que contribuyen a la producción del ON son mediadas por los REs en varios lechos vasculares incluyendo la aorta (37), la arteria pulmonar (38,39) CEVU (40,41) que produce la vasodilatación y el mantenimiento de la perfusión. Los receptores de estrógeno de membrana (mRE) se localizan y vinculan funcionalmente a distintas subpoblaciones de regiones dinámicas en la

membrana plasmática. Estas regiones se llaman "caveolae" y compartimentan muchos receptores y moléculas de señalización para crear un "módulo de señalización funcional" (42,43). Dentro de estas caveolas, los REs y eNOS se colocan con la caveolina (Cav)-1, la proteína principal del andamiaje (44,45). Las interacciones entre Cav-1 y eNOS se producen a través del dominio de andamiaje de caveolae (DAC) en Cav-1, y la DAC expande el dominio de unión de calmodulina en eNOS. Calmodulina es necesaria para la activación dependiente de Ca²⁺/calmodulin de eNOS (46). La estimulación de los niveles endógenos de REs, así como la sobreexpresión de los receptores son capaces de iniciar la activación de eNOS (Figura 4 y 5) (47,48). Aunque el mecanismo de E₂ β -RE-ON está todavía bajo investigación, muchos trabajos se han centrado en el estudio de la señalización intracelular producida por RE- α . Sin embargo, poco se sabe acerca de la señalización de RE- β . Chambliss y cols, informaron del aumento en la actividad de eNOS después del tratamiento de estrógeno y su abrogación cuando las membranas endoteliales aisladas se preincubaron con ICI-182,780 o el anticuerpo-RE- α pero no con inmunoglobulina G (47) (Figura 4). Además, otro estudio demostró que las caveolas purificadas de estas células perdieron la actividad de eNOS inducida por el estrógeno cuando se utilizó ICI-182,780 o THC, un antagonista de RE- β (49) (Figura 5). Recientemente demostramos que la S-nitrosilación de proteínas es incrementada a través de un mecanismo dependiente de E₂ β -RE-ON en G-CEAUs. Sin embargo, los tratamientos con PPT o DPN fueron incapaces de iniciar estos cambios proteómicos mediados por ON, pero, la combinación de PPT y DPN indujo la S-nitrosilación de proteínas a niveles similares como las observadas con el estrógeno. Estos datos sugieren indirectamente que RE- α y RE- β son capaces y necesarios para la producción de ON.

Aunque varios grupos de investigación han establecido que los REs pueden localizarse en la membrana endotelial o caveola (40,44,45,50,51) y que inducen la producción de ON, el mecanismo de tráfico de REs a las caveolas sigue siendo desconocido. Se ha postulado que a pesar que los REs pueden carecer de dominios de transmembrana (50,51), los REs se han vinculado con la modificación de ácidos grasos a través de la palmitoilación, como un cambio postraduccional responsable por su presencia dentro de la caveola y su asociación con proteínas reguladoras tales como Cav-1 (51,52). En la búsqueda de un mayor entendimiento de los mecanismos del tráfico del REs, Pedram y cols (51), identificaron una secuencia en Cav-1

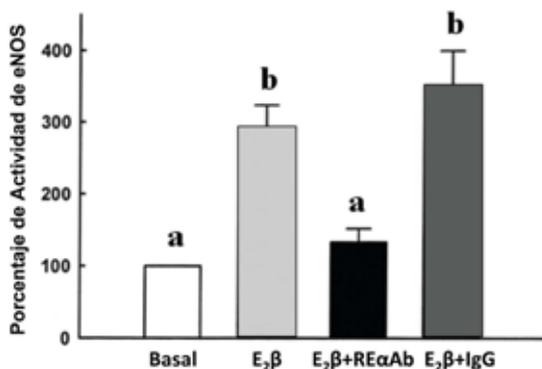


Figura 4. Efecto del anticuerpo específico contra el receptor de estrógeno (RE)- α sobre la actividad de la sintetizadora del óxido nítrico (NOS) bajo el tratamiento de E₂β. Membranas de células endoteliales aisladas fueron incubadas durante 15 minutos en ausencia (basal) o presencia de E₂β con o sin anticuerpo a RE- α (RE- α Ab) o inmunoglobulina no relacionada G (IgG). Letras distintas son estadísticamente distintas ($p < 0,05$) (Adaptado de Chambliss KL, et al. *Circ Res* 2000;87:E44-e52).

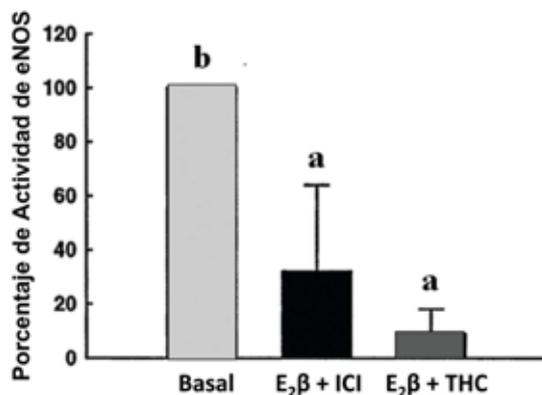


Figura 5. Activación de eNOS mediada por E₂β y los efectos de ICI-182,780 (10 nM) y el THC (1 nM), el antagonista de ER- β , en las membranas aisladas de células endoteliales caveolae. Conversión de ³H-L-arginina a ³H-L-citrulina medida durante 60 minutos. En las caveolas, la actividad del NOS estimulado varió 0,5-0,9 pmol de citrulina por miligramo de proteína por min en estudios separados. Letras distintas son estadísticamente distintas ($p < 0,05$) (Adaptado de Chambliss KL, et al. *Mol Endocrinol* 2002;16:938-946).

altamente conservada en los RE- α , RE- β , receptores de progesterona y receptores de andrógeno. Esta secuencia se encuentra en el dominio E, que contiene DUA. Serina-522 y cisteína-447 son necesarios para la interacción entre RE- α y Cav-1; cisteína-447 también fue identificado como el sitio de palmitoilación (51). Además, Acconcia y cols demostraron que el RE- α fue palmitoilado por palmitoyl acyl transferase (PAT) y que el punto de mutación C447A extinguió el reconocimiento de palmitoilación del PAT. La mutación C447A también neutralizó la rápida activación de ERK/MAPK (53), requerida para la activación de eNOS (47,53). Curiosamente, el RE- β también posee este mismo sitio de reconocimiento, y la mutación de cisteína altera la palmitoilación de RE- β y completamente suprime la activación rápida mediada por estrógenos a través de p38b (51). Sin embargo, no hay una explicación que detalle la baja abundancia del REs en caveolas (3-5%), en comparación con otras localizaciones celulares (~90%) o su orientación física en la membrana (intracelular o extracelular).

Aunque los pasos exactos que subyacen a la activación de eNOS inducida por el estrógeno no son totalmente conocidos, se sabe que eNOS es regulado por eventos complejos de fosforilación en múltiples sitios (54,55). El eNOS es fosforilado en cuatro sitios de serina/treonina que se han vinculado con su activación: Ser635 situado dentro del dominio de unión con NADPH, Ser1179 situado en el dominio de unión con FMN, Ser116 situado en el dominio oxigenasa, y Thr495 situado en el dominio de unión con calmodulina (CaM) (54). Los dos sitios ampliamente estudiados son la fosforilación estimuladora de Ser1179, Ser635 y la inhibitoria de Thr495 (56-58). La fosforilación en la posición 1179 y/o 635 se ha asociado con un aumento en la producción de ON en los niveles basales de [Ca²⁺]. Ser1179 se cree que aumenta la producción de ON mediante la eliminación de la cola autoinhibitoria de eNOS (46), mientras que la ubicación del Ser635 en la secuencia de auto inhibitorio de CaM está teorizada mantener la actividad alta de eNOS después del incremento de [Ca²⁺] inicial (46). La fosforilación en Thr495 se observa en la actividad basal de eNOS, y los informes han observado una fosforilación y producción de ON baja después del tratamiento con agonista (46). La fosforilación en Ser114 es controvertido donde se observaron un aumento y disminución en la producción de ON dependiendo del agonista utilizado (54). Sin embargo, un estudio amplio acerca de los cambios de fosforilación de eNOS inducido por el estrógeno a

través de RE- α y/o RE- β en diferentes dominios subcelulares es necesario.

CONCLUSIÓN

Por lo tanto las áreas de gran interés son las cuales tratan de explicar las razones por la cual los Res exhiben especificidad sobre la regulación genómica de largo plazo frente a los efectos rápidos no-genómicos en el endotelio. Esta regulación sobre el endotelio puede representar una complejidad de señalización del estrógeno muy poco apreciado. Sin embargo, no podemos descartar una concordancia en los mecanismos del Res para mediar efectos genómicos contra los mecanismos de señalización no-genómicos en la vasculatura uterina durante el embarazo. Es razonable plantear hipótesis sobre los efectos selectivos del REs. Por lo tanto basado en las pruebas presentadas aquí, proponemos la hipótesis de que los mecanismos de señalización no-genómicos de ER- α y/o ER- β pueden representar funciones celulares activados rápidamente que son necesarios para la vasodilatación dinámica aguda; mientras que la señalización genómica por ER- β puede mediar la programación celular a largo plazo necesaria para las adaptaciones crónicas del mantenimiento de los aumentos de FSU durante el embarazo normal.

Agradecimientos: Queremos agradecer a Sheik O. Jobe, Jayanth Ramadoss, Cindy L. Goss, Terrance M. Phernetton, y Jason L. Austin por su ayuda con estos estudios y preparación del manuscrito. Estos estudios son parte del cumplimiento parcial del doctorado (MBPR) en el programa de Endocrinología y Fisiología Reproductiva.

REFERENCIAS

- Pastore MB, Jobe SO, Ramadoss J, Magness RR. Estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow. *Semin Reprod Med.* 2012;30(1):46-61.
- Magness RR, Phernetton TM, Gibson TC, Chen DB. Uterine blood flow responses to ICI 182 780 in ovariectomized oestradiol-17beta-treated, intact follicular and pregnant sheep. *J Physiol.* 2005;565(Pt 1):71-83.
- Chen DB, Bird IM, Zheng J, Magness RR. Membrane estrogen receptor-dependent extracellular signal-regulated kinase pathway mediates acute activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen in uterine artery endothelial cells. *Endocrinology.* 2004;145(1):113-125.
- Magness RR, Phernetton TM, Zheng J. Systemic and uterine blood flow distribution during prolonged infusion of 17beta-estradiol. *Am J Physiol.* 1998;275(3 Pt 2):H731-743.
- Chen DB, Bird IM, Zheng J, Magness RR. Membrane estrogen receptor-dependent extracellular signal-regulated kinase pathway mediates acute activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen in uterine artery endothelial cells. *Endocrinology.* 2004;145(1):113-125.
- Kumar R, Johnson BH, Thompson EB. Overview of the structural basis for transcription regulation by nuclear hormone receptors. *Essays Biochem.* 2004;40:27-39.
- Kumar R, Thompson EB. The structure of the nuclear hormone receptors. *Steroids.* 1999;64(5):310-319.
- Gosden JR, Middleton PG, Rout D. Localization of the human oestrogen receptor gene to chromosome 6q24----q27 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet.* 1986;43(3-4):218-220.
- Krust A, Green S, Argos P, *et al.* The chicken oestrogen receptor sequence: homology with v-erbA and the human oestrogen and glucocorticoid receptors. *EMBO J.* 1986;5(5):891-897.
- Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994;22(22):4673-4680.
- Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Aspects Med.* 2006;27(4):299-402.
- Zhou W, Liu Z, Wu J, *et al.* Identification and characterization of two novel splicing isoforms of human estrogen-related receptor beta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):569-579.
- Kumar R, Thompson EB. Transactivation functions of the N-terminal domains of nuclear hormone receptors: protein folding and coactivator interactions. *Mol Endocrinol.* 2003;17(1):1-10.
- Hsieh RW, Rajan SS, Sharma SK, *et al.* Identification of ligands with bicyclic scaffolds provides insights into mechanisms of estrogen receptor subtype selectivity. *J Biol Chem.* 2006;281(26):17909-17919.
- Meyers MJ, Sun J, Carlson KE, Marriner GA, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Estrogen receptor-beta potency-selective ligands: structure-activity relationship studies of diarylpropionitriles and their acetylene and polar analogues. *J Med Chem.* 2001;44(24):4230-4251.
- Stauffer SR, Coletta CJ, Tedesco R, *et al.* Pyrazole ligands: structure-affinity/activity relationships and estrogen receptor-alpha-selective agonists. *J Med Chem.* 2000;43(26):4934-4947.
- Compton DR, Sheng S, Carlson KE, *et al.* Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines: estrogen receptor ligands possessing estrogen receptor beta antagonist activity. *J Med Chem.* 2004;47(24):5872-5893.
- Sun J, Huang YR, Harrington WR, Sheng S, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Antagonists selective for estrogen receptor alpha. *Endocrinology.* 2002;143(3):941-947.
- Krom YD, Pires NM, Jukema JW, *et al.* Inhibition of neointima formation by local delivery of estrogen receptor alpha and beta specific agonists. *Cardiovasc Res.* 2007;73(1):217-226.

20. Zhang HH, Feng L, Wang W, Magness RR, Chen DB. Estrogen-responsive nitroso-proteome in uterine artery endothelial cells: role of endothelial nitric oxide synthase and estrogen receptor-beta. *J Cell Physiol.* 2012;227(1):146-159.
21. Wang L, Andersson S, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptor ERbeta knockout mice reveal a role for ERbeta in migration of cortical neurons in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(2):703-708.
22. Rubanyi GM, Freay AD, Kauser K, *et al.* Vascular estrogen receptors and endothelium-derived nitric oxide production in the mouse aorta. Gender difference and effect of estrogen receptor gene disruption. *J Clin Invest.* 1997;99(10):2429-2437.
23. Dupont S, Krust A, Gansmuller A, Dierich A, Chambon P, Mark M. Effect of single and compound knockouts of estrogen receptors alpha (ERalpha) and beta (ERbeta) on mouse reproductive phenotypes. *Development.* 2000;127(19):4277-4291.
24. Bilsel AS, Moini H, Tetik E, Aksungar F, Kaynak B, Ozer A. 17Beta-estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2000;46(3):579-584.
25. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS Lett.* 1995;360(3):291-293.
26. Weiner CP, Knowles RG, Moncada S. Induction of nitric oxide synthases early in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):838-843.
27. MacRitchie AN, Jun SS, Chen Z, *et al.* Estrogen upregulates endothelial nitric oxide synthase gene expression in fetal pulmonary artery endothelium. *Circ Res.* 1997;81(3):355-362.
28. Hayashi A, Kobayashi A, Takahashi R, Suzuki F, Nakagawa T, Kimoto K. Effects of voluntary running exercise on blood pressure and renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats and normotensive Wistar-Kyoto rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2000;46(4):165-170.
29. Kim-Schulze S, McGowan KA, Hubchak SC, *et al.* Expression of an estrogen receptor by human coronary artery and umbilical vein endothelial cells. *Circulation.* 1996;94(6):1402-1407.
30. Sumi D, Ignarro LJ. Estrogen-related receptor alpha 1 up-regulates endothelial nitric oxide synthase expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(24):14451-14456.
31. Morales DE, McGowan KA, Grant DS, *et al.* Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation.* 1995;91(3):755-763.
32. Jobe SO, Ramadoss J, Koch JM, Jiang Y, Zheng J, Magness RR. Estradiol-17beta and its cytochrome P450- and catechol-O-methyltransferase-derived metabolites stimulate proliferation in uterine artery endothelial cells: role of estrogen receptor-alpha versus estrogen receptor-beta. *Hypertension.* 2010;55(4):1005-1011.
33. Oviedo PJ, Sobrino A, Laguna-Fernandez A, *et al.* Estradiol induces endothelial cell migration and proliferation through estrogen receptor-enhanced RhoA/ROCK pathway. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(2):96-103.
34. Critchley HO, Brenner RM, Henderson TA, *et al.* Estrogen receptor beta, but not estrogen receptor alpha, is present in the vascular endothelium of the human and nonhuman primate endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1370-1378.
35. Magness RR, Rosenfeld CR, Faucher DJ, Mitchell MD. Uterine prostaglandin production in ovine pregnancy: effects of angiotensin II and indomethacin. *Am J Physiol.* 1992;263(1 Pt 2):H188-197.
36. Naden RP, Iliya CA, Arant BS, Jr., Gant NF, Jr., Rosenfeld CR. Hemodynamic effects of indomethacin in chronically instrumented pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(4):484-494.
37. Klinge CM, Blankenship KA, Risinger KE, *et al.* Resveratrol and estradiol rapidly activate MAPK signaling through estrogen receptors alpha and beta in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2005;280(9):7460-7468.
38. Lantin-Hermoso RL, Rosenfeld CR, Yuhanna IS, German Z, Chen Z, Shaul PW. Estrogen acutely stimulates nitric oxide synthase activity in fetal pulmonary artery endothelium. *Am J Physiol.* 1997;273(1 Pt 1):L119-126.
39. Shaul PW, Smart EJ, Robinson LJ, *et al.* Acylation targets endothelial nitric-oxide synthase to plasmalemmal caveolae. *J Biol Chem.* 1996;271(11):6518-6522.
40. Haynes MP, Sinha D, Russell KS, *et al.* Membrane estrogen receptor engagement activates endothelial nitric oxide synthase via the PI3-kinase-Akt pathway in human endothelial cells. *Circ Res.* 2000;87(8):677-682.
41. Haynes MP, Li L, Sinha D, *et al.* Src kinase mediates phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent rapid endothelial nitric-oxide synthase activation by estrogen. *J Biol Chem.* 2003;278(4):2118-2123.
42. Prabhakar P, Cheng V, Michel T. A chimeric transmembrane domain directs endothelial nitric-oxide synthase palmitoylation and targeting to plasmalemmal caveolae. *J Biol Chem.* 2000;275(25):19416-19421.
43. Shaul PW, Anderson RG. Role of plasmalemmal caveolae in signal transduction. *Am J Physiol.* 1998;275(5 Pt 1):L843-851.
44. Chen D, Zangl AL, Zhao Q, *et al.* Ovine caveolin-1: cDNA cloning, E. coli expression, and association with endothelial nitric oxide synthase. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;175(1-2):41-56.
45. Chambliss KL, Shaul PW. Rapid activation of endothelial NO synthase by estrogen: evidence for a steroid receptor fast-action complex (SRFC) in caveolae. *Steroids.* 2002;67(6):413-419.
46. Bird IM, Zhang L, Magness RR. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284(2):R245-258.
47. Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Endocr Rev.* 2002;23(5):665-686.
48. Chambliss KL, Yuhanna IS, Mineo C, *et al.* Estrogen receptor alpha and endothelial nitric oxide synthase

- are organized into a functional signaling module in caveolae. *Circ Res*. 2000;87(11):E44-52.
49. Chambliss KL, Yuhanna IS, Anderson RG, Mendelsohn ME, Shaul PW. ERbeta has nongenomic action in caveolae. *Mol Endocrinol*. 2002;16(5):938-946.
 50. Song RX, Barnes CJ, Zhang Z, Bao Y, Kumar R, Santen RJ. The role of Shc and insulin-like growth factor 1 receptor in mediating the translocation of estrogen receptor alpha to the plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(7):2076-2081.
 51. Pedram A, Razandi M, Sainson RC, Kim JK, Hughes CC, Levin ER. A conserved mechanism for steroid receptor translocation to the plasma membrane. *J Biol Chem*. 2007;282(31):22278-22288.
 52. Acconcia F, Ascenzi P, Bocedi A, *et al*. Palmitoylation-dependent estrogen receptor alpha membrane localization: regulation by 17beta-estradiol. *Mol Biol Cell*. 2005;16(1):231-237.
 53. Acconcia F, Ascenzi P, Fabozzi G, Visca P, Marino M. S-palmitoylation modulates human estrogen receptor-alpha functions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316(3):878-883.
 54. Mount PF, Kemp BE, Power DA. Regulation of endothelial and myocardial NO synthesis by multi-site eNOS phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;42(2):271-279.
 55. Ramadoss J, Liao WX, Morschauer TJ, *et al*. Endothelial caveolar hub regulation of adenosine triphosphate-induced endothelial nitric oxide synthase subcellular partitioning and domain-specific phosphorylation. *Hypertension*. 2012;59(5):1052-1059.
 56. Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest*. 1999;103(3):401-406.
 57. Boo YC, Hwang J, Sykes M, *et al*. Shear stress stimulates phosphorylation of eNOS at Ser(635) by a protein kinase A-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(5):H1819-1828.
 58. Michell BJ, Griffiths JE, Mitchelhill KI, *et al*. The Akt kinase signals directly to endothelial nitric oxide synthase. *Curr Biol*. 1999;9(15):845-848.
 59. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, *et al*. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997;138(3):863-870.
 60. Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res*. 1991;51(15):3867-3873.
 61. Wakeling AE, Valcaccia B, Newbould E, Green LR. Non-steroidal antiestrogens--receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. *J Steroid Biochem*. 1984;20(1):111-120.
 62. Walter G, Liebl R, von Angerer E. Synthesis and biological evaluation of stilbene-based pure estrogen antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004;14(18):4659-4663.
 63. Kraichely DM, Sun J, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Conformational changes and coactivator recruitment by novel ligands for estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta: correlations with biological character and distinct differences among SRC coactivator family members. *Endocrinology*. 2000;141(10):3534-3545.
 64. Yang C, Xu G, Li J, *et al*. Benzothiophenes containing a piperazine side chain as selective ligands for the estrogen receptor alpha and their bioactivities in vivo. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;15(5):1505-1507.
 65. Sun J, Meyers MJ, Fink BE, Rajendran R, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Novel ligands that function as selective estrogens or antiestrogens for estrogen receptor-alpha or estrogen receptor-beta. *Endocrinology*. 1999;140(2):800-804.
 66. Malamas MS, Manas ES, McDevitt RE, *et al*. Design and synthesis of aryl diphenolic azoles as potent and selective estrogen receptor-beta ligands. *J Med Chem*. 2004;47(21):5021-5040.
 67. Minutolo F, Bertini S, Granchi C, *et al*. Structural evolutions of salicylaldoximes as selective agonists for estrogen receptor beta. *J Med Chem*. 2009;52(3):858-867.
-

Artículo Especial

El derecho humano a la fecundación in vitro

Fernando Zegers Hochschild ^a, Bernard M. Dickens ^{b*}, Sandra Dughman Manzur ^c.

^a Programa de Ética y Políticas Públicas en Reproducción Humana, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.

^b Facultad de Derecho, Facultad de Medicina y Centro Conjunto de Bioética, Universidad de Toronto, Toronto, Canadá.

^c Programa Internacional de Derecho de Salud Sexual y Reproductiva, Universidad de Toronto, Toronto, Canadá.

Texto traducido y reproducido con autorización de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO): "Human Rights to In Vitro Fertilization," por Fernando Zegers Hochschild, Bernard M. Dickens y Sandra Dughman Manzur, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 123(2013):86-9. *Autor de contacto: Faculty of Law, University of Toronto, 84 Queen's Park, Toronto, Ontario, Canada, M5S 2C5. Tel: +1 416 978 4849; FAX +1 416 978 7899. Correo electrónico: bernard.dickens@utoronto.ca. Publicado a solicitud de los autores y autorizado por el Directorio de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

RESUMEN

La Corte Interamericana de Derechos Humanos dictaminó que la sentencia de la Corte Suprema de Justicia de Costa Rica del año 2000, que prohibió la fecundación in vitro (FIV), infringe el derecho humano a la vida privada y la vida familiar, el derecho humano a fundar y criar una familia, y el derecho humano a la no discriminación en base a discapacidad, situación económica, o género. Las conclusiones de la Corte Interamericana respecto de las violaciones a la Convención Americana de Derechos Humanos, se traducen en que de acuerdo con la Convención los embriones in vitro no son "personas," y no tienen derecho a la vida. Consecuentemente, la prohibición de la FIV con el objeto de proteger a dichos embriones constituye una denegación desproporcionada e injustificable de los derechos humanos de las personas infértiles. La Corte distingue entre fecundación y concepción, donde la concepción, a diferencia de la fecundación, depende de la implantación del embrión en el cuerpo de la mujer. De acuerdo con el derecho de los derechos humanos, la protección jurídica de un embrión "desde la concepción" es inaplicable en el período que se comprende entre su creación mediante la fecundación y la implantación intrauterina. *Conclusión:* La Corte Interamericana de Derechos Humanos dictaminó que la FIV cumple un servicio en favor de los derechos humanos, los embriones in vitro no son "personas", y no tienen derecho jurídico a la vida.

PALABRAS CLAVE: *Concepción; Costa Rica; fecundación; derecho humano a la fertilización in vitro; infertilidad; Corte Interamericana de Derechos Humanos; fecundación in vitro.*

SUMMARY

The Inter-American Court of Human Rights has ruled that the Supreme Court of Costa Rica's 2000 judgment prohibiting in vitro fertilization (IVF) violated the human right to private and family life, the human right to found and raise a family, and the human right to non-discrimination on grounds of disability, financial means, or gender. The Court's conclusions of violations contrary to the American Convention on Human Rights followed from its ruling that, under the Convention, in vitro embryos are not "persons," and do not possess a right to life. Accordingly, the prohibition of IVF to protect embryos constituted a disproportionate

and unjustifiable denial of infertile individuals' human rights. The Court distinguished fertilization from conception, since conception, unlike fertilization, depends on an embryo's implantation in a woman's body. Under human rights law, legal protection of an embryo "from conception" is inapplicable between its creation by fertilization and completion of its implantation in utero.

KEY WORDS: Conception; Costa Rica; fertilization; human right to in vitro fertilization; infertility; American Court of Human Rights; in vitro fertilization.

INTRODUCCIÓN

La sentencia de la Corte Interamericana de Derechos Humanos (en adelante, la "Corte") sobre la prohibición constitucional costarricense a la fecundación in vitro (FIV) (1)¹ consideró las presuntas violaciones a los derechos humanos resultantes del dictamen prohibitivo de la Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia de Costa Rica del año 2000 (2)². La sentencia de la Sala Constitucional anuló el Decreto Ejecutivo de 1995 del Ministerio de Salud que autorizaba la FIV y regulaba su práctica, declarándolo inconstitucional (3)³. Las razones esgrimidas en cuanto a que la sentencia del 2000 infringió los derechos humanos de acceso a la FIV se basaron en lo previsto por la Convención Americana sobre Derechos Humanos (en adelante, la "Convención" o la "Convención Americana" indistintamente). Costa Rica es Estado parte de la Convención desde 1970, y se ha sometido a la jurisdicción vinculante de la Corte desde 1980.

La Sala Constitucional anuló el Decreto Ejecutivo que autorizaba la FIV basándose en el supuesto de que debido a que la FIV es responsable de la creación de embriones humanos, algunos de los cuales inevitablemente están destinados a morir, la práctica afecta el "*derecho a la vida y a la dignidad del ser humano*" (1)⁴ que, de acuerdo con la Sala, el Poder Ejecutivo no tiene facultad para normar constitucionalmente. Es más, la Sala Constitucional declaró que dicho Decreto Ejecutivo contraviene el artículo 21 de la Constitución Política de la República de Costa Rica (en adelante, la "Constitución de Costa Rica"), que establece que la vida humana es inviolable, y el artículo 4 de la Convención Americana sobre Derechos Humanos que establece que: "*Toda persona tiene derecho a que se respete su vida. Este derecho estará protegido por la ley y, en general, a partir del momento de la concepción. Nadie puede ser privado de la vida arbitrariamente*". (Art.4.1).

Este caso llegó hasta la Corte luego de una prolongada serie de acciones procedimentales, legis-

lativas y otras relacionadas (1)⁵, pero los temas relevantes bajo el sistema jurídico de la Convención Americana es qué es lo que constituye una "persona", el significado de "concepción" y los efectos jurídicos y prácticos de las palabras "en general".

Este caso atrajo la atención internacional generalizada, incluyendo la presentación de 49 escritos en calidad de *amicus curiae*. Uno de los autores de este artículo (FZH) en calidad de perito presentó testimonio experto en la audiencia pública ante la Corte sobre los aspectos científicos de la FIV, y fue citado extensamente en el fallo que se analiza.

Los derechos humanos afectados

El procedimiento ante la Corte fue iniciado en julio de 2011 por la Comisión Interamericana de Derechos Humanos en representación de 18 residentes de Costa Rica (nueve parejas), cuyos derechos humanos consagrados en la Convención fueron supuestamente violados mediante la prohibición general de practicar la FIV. La solicitud invocó las supuestas violaciones a los artículos 11.2, 17.2 y 24 de la Convención Americana.

El artículo 11.2, referente al derecho a la privacidad, establece que "Nadie puede ser objeto de injerencias arbitrarias o abusivas en su vida privada, en la de su familia, en su domicilio...". Basado en las narrativas de las experiencias angustiantes de familias que no pueden concebir y mantener un embarazo de manera natural, se argumentó que la prohibición de la FIV niega a las parejas infértiles los medios alternativos para lograr tener los hijos que ellos deseen, y constituye una violación a su derecho a la vida privacidad y familiar.

El artículo 17.2 concerniente a los derechos de la familia establece que: "Se reconoce el derecho del hombre y la mujer a contraer matrimonio y a fundar una familia si tienen la edad y las condiciones requeridas para ello por las leyes internas, en la medida en que éstas no afecten al principio de no discriminación establecido en esta Convención".

Parejas sin hijos se presentaron ante la Corte

¹ Artavia Murillo y otros ("Fecundación In Vitro") vs. Costa Rica, Corte Interamericana de Derechos Humanos, Sentencia de 28 de noviembre de 2012.

² Sala Constitucional de la Corte Suprema de Costa Rica, Resolución N° 2000-02306, Expediente: 95-001734-0007-CO, 15 de marzo de 2000.

³ Decreto Ejecutivo N° 24029-S sobre "La Técnica de Fecundación in Vitro y Transferencia de Embriones", 3 de marzo de 1995.

⁴ Artavia Murillo y otros ("Fecundación In Vitro") vs. Costa Rica, op. cit., párr. 72

ibid., párr. 1 al 3.

para demostrar cómo la prohibición de la FIV les negaba el único medio viable para ejercitar su derecho a tratar de concebir su prole genética.

El artículo 24 sobre igualdad ante la ley provee que “Todas las personas son iguales ante la ley. En consecuencia, tienen derecho, sin discriminación, a igual protección de la ley”. La evidencia presentada por testigos demostró que hubo discriminación basada en la condición económica de las parejas que no eran capaces de asumir los costos pecuniarios de acceder a los servicios médicos de FIV ofrecidos en otros países como Colombia, México o EEUU, y/o en base al género. Los peritos y los testigos a título personal reforzaron las evidencias de que la carga de la infertilidad es llevada en forma desproporcionada por las mujeres más que por los varones. La inhabilidad de concebir de parte de los varones puede tener algunos efectos negativos para su virilidad, no obstante ellos salvaguardan su “hombría” de otras maneras. Sin embargo, en Latinoamérica, así como en muchas otras regiones del mundo, la cultura, reforzada por estereotipos religiosos, posicionan la maternidad como una función social indispensable en la vida de las mujeres adultas, y como la única o principal fuente de valoración dentro de sus familias y comunidades. Obstaculizar una paternidad o maternidad potenciales mediante la prohibición de la FIV tiene un impacto desproporcionado sobre las mujeres y, consecuentemente, prescribir el acceso a métodos efectivos y seguros para superar la infertilidad constituye una discriminación en contra de la mujer.

La evidencia científica

La evidencia científica clave presentada por los peritos designados por la Corte se refirieron a la biología y las técnicas de reproducción humana para el tratamiento de la infertilidad, pero también abordaron las evidencias médicas y de las ciencias sociales sobre la incidencia de la infertilidad y sus efectos emocionales sobre la salud y las relaciones dentro de la familia. De forma introductoria, considerando que la Organización Mundial de la Salud (OMS) caracteriza la infertilidad como una enfermedad (4)⁶, las evidencias demostraron cómo el concepto de salud que promueve la OMS como “un estado de completo bienestar físico, mental y social” (5)⁷, confirman los efectos nocivos de la infertilidad en la salud de las parejas que quieren ser padres, asociados con la pérdida de bienestar mental y social debido a las esperanzas insatisfechas de la paternidad. La desigualdad en el acceso a la FIV, donde aquellos que tienen los medios económicos pueden superar la falta de acceso a

los servicios reproductivos viajando a otros países que ofrecen dichos servicios, agrava la sensación de agravio que experimentan las parejas infértiles.

El objetivo principal de la evidencia científica fue la de informar a los jueces respecto de las técnicas de reproducción asistida, particularmente sobre las variedades de la FIV. El término “FIV” se ha convertido en un concepto genérico que describe una variedad de técnicas reproductivas. El enfoque de las evidencias se dirigió a analizar la objeción principal en base a la cual la Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia de Costa Rica basó la declaración de inconstitucionalidad de la FIV, es decir la posibilidad de que involucre el desecho de los embriones excedentes. Las evidencias científicas no negaron este hecho, pero demostraron que este desecho es inherente también a la reproducción espontánea. Las técnicas de la FIV, controladas y monitoreadas por médicos, pueden calcular con cierta precisión cuántos embriones son creados in vitro, cuántos no son aptos para ser transferidos al cuerpo de una mujer, cuántos de los embriones transferidos logran la implantación intrauterina, cuántos de los implantados finalmente se pierden, y cuántos resultarán en un embarazo, gestación y posterior nacimiento. En la naturaleza, estos procesos ocurren dentro del cuerpo de la mujer, y no son susceptibles de cálculos y cuantificaciones precisas sino hasta después de que ha ocurrido la implantación. Es así como la opinión pericial experta presentada ante la Corte estableció que (1): “El proceso generativo de la vida humana incluye la muerte embrionaria como parte de un proceso natural y necesario. De cada 10 embriones generados espontáneamente en la especie humana, no más de 2 a 3 logran sobrevivir a la selección natural y nacer como una persona. Los restantes 7 a 8 embriones mueren en el tracto genital femenino, la mayor de las veces, sin conocimiento de su progenitora”⁸. Si la tasa de pérdida embrionaria de la FIV es comparable con o se considera más alta que la de la reproducción natural fue un hecho controvertido. Un perito observó que “la mortalidad de los embriones es de alrededor de 30% en circunstancias naturales y para la FIV...de alrededor de 90%”⁹, pero concordó con que la muerte embrionaria temprana no podía detectarse. Al considerar si las conclusiones de la Sala Constitucional, sobre si la FIV debía prohibirse a causa de las tasas de muerte embrionaria, eran proporcionales y suficientes para justificar la violación a los derechos humanos de las parejas infértiles, la Corte analizó las tasas comparativas de muerte embrionaria en la reproducción natural y asistida más como un tema cualitativo que cuantitativo.

⁶Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, y otros. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Hum Reprod 2009; 24(11): 2683-7.

⁷Organización Mundial de la Salud. Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, párr. 1.

⁸Artavia Murillo y otros (“Fecundación In Vitro”) vs. Costa Rica, op. cit., párr. 310.

⁹Ibid., párr. 308.

En defensa de la Sala Constitucional, el Estado de Costa Rica argumentó que la decisión de la Sala en favor de la protección de los embriones mediante la restricción de la FIV, en desmedro de la protección de la libertad de las personas vivas de disfrutar sus derechos humanos, es proporcional, puesto que “al sopesar el perjuicio que la medida restrictiva genera en el titular de la libertad, y el beneficio que la colectividad obtiene a partir de ello al protegerse el valor más fundamental de la sociedad que es el derecho a la vida, el Estado debe necesariamente inclinar la balanza hacia esto último.” (1)¹⁰.

En consecuencia, la Corte tenía que decidir si la protección del supuesto derecho a la vida de los embriones justifica el sacrificio de los derechos humanos de los ciudadanos costarricenses infértiles a la vida privada, la vida en familia, a fundar una familia, a la igualdad y no discriminación, e, inter alia, a decidir de forma autónoma sobre los tratamientos reproductivos (1)¹¹. La Corte abordó la priorización de los derechos en competencia observando que “la protección del derecho a la vida con arreglo a dicha disposición [de la Convención Americana] no es absoluta.” (1)¹²

La condición jurídica del embrión

La Sala Constitucional declaró a la FIV inconstitucional ya que el artículo 21 de la Constitución de Costa Rica provee que “La vida humana es inviolable” y, de acuerdo a la ley: “Cuando el espermatozoide fecunda al óvulo esa entidad se convierte en un cigoto y por ende en un embrión... en cuanto ha sido concebida, una persona es una persona y estamos ante un ser vivo, con derecho a ser protegido por el ordenamiento jurídico” (1)¹³.

Luego, sin distinguir entre fecundación y concepción, la Sala Constitucional agregó que, de acuerdo con la Convención Americana, el embrión humano: “es persona desde el momento de la concepción, por lo que no puede ser tratado como objeto... la aplicación de la Técnica de Fecundación in Vitro y Transferencia Embrionaria, en la forma en que se desarrolla en la actualidad, atenta contra la vida humana... y por ello el reglamento cuestionado [Decreto Ejecutivo] es inconstitucional por infracción al artículo 21 de la Constitución Política y 4 de la Convención Americana sobre Derechos Humanos. Por contravenir la técnica, considerada en sí misma, el derecho a la vida... no es posible autorizar legítimamente su aplicación” (1)¹⁴.

La Corte no consideró los derechos consagrados en el derecho nacional costarricense, sino que consideró que, debido a que el inciso 1° del artículo

7 de la Constitución Nacional provee que “Los tratados públicos, los convenios internacionales y los concordatos, debidamente aprobados por la Asamblea Legislativa, tendrán desde su promulgación o desde el día que ellos designen, autoridad superior a las leyes”, sus fallos interpretando la Convención Americana tienen prevalencia dentro de Costa Rica.

Destacando referencias indefinidas sobre la fecundación y la concepción, la Corte abordó cómo deben entenderse estos conceptos de acuerdo con la Convención Americana. Basándose en los testimonios de los peritos, la Corte consideró que “la prueba científica concuerda en diferenciar dos momentos complementarios y esenciales en el desarrollo embrionario: la fecundación y la implantación. El Tribunal observa que sólo al cumplirse el segundo momento se cierra el ciclo que permite entender que existe la concepción” (1)¹⁵. Esto concuerda con el hecho de que antes de que ocurra la implantación, no existen marcadores químicos o de otro tipo en los fluidos de la mujer que indiquen la presencia de un embrión. Únicamente después de ocurrida la implantación se puede identificar la presencia de un embrión en la circulación de la mujer. La Corte concluyó: En este sentido, la Corte entiende que el término “concepción” no puede ser comprendido como un momento o proceso excluyente del cuerpo de la mujer, dado que un embrión no tiene ninguna posibilidad de supervivencia si la implantación no sucede... Asimismo... al momento de redactarse el artículo 4 de la Convención Americana, el diccionario de la Real Academia diferenciaba entre el momento de la fecundación y el momento de la concepción, entendiendo concepción como implantación... Al establecerse lo pertinente en la Convención Americana no se hizo mención al momento de la fecundación (1)¹⁶.

Al revisar extensivamente la historia y el contexto jurídico de la redacción de la Convención Americana, la Corte consideró que un embrión aún no implantado es solamente un conjunto de tejidos y células, y concluyó que: “la interpretación histórica y sistemática de los antecedentes existentes en el Sistema Interamericano, confirma que no es procedente otorgar el estatus de persona al embrión” (1)¹⁷.

Esta conclusión se relaciona con la interpretación de la Corte de las palabras “en general” del artículo 4.1 de la Convención Americana, que establece que “Toda persona tiene derecho a que se respete su vida. Este derecho estará protegido por la ley y, en general, a partir del momento de la concepción.” Tomando en consideración la información científica y la jurisprudencia de la Corte Europea de

¹⁰ Ibid., párr. 270.

¹¹ Ibid., párr. 150 y 161.

¹² Ibid., párr. 264.

¹³ Ibid., párr. 73.

¹⁴ Ibid., párr. 76.

¹⁵ Ibid., párr. 186.

¹⁶ Ibid., párr. 187.

¹⁷ Ibid., párr. 223.

Derechos Humanos sobre la salud reproductiva, incluyendo los abortos legales, la Corte concluyó que: “la “concepción” en el sentido del artículo 4.1 tiene lugar desde el momento en que el embrión se implanta en el útero, razón por la cual antes de este evento no habría lugar a la aplicación del artículo 4 de la Convención. Además, es posible concluir de las palabras “en general” que la protección del derecho a la vida con arreglo a dicha disposición no es absoluta, sino es gradual e incremental según su desarrollo” (1)¹⁸.

El fallo de la Corte que establece que un embrión in vitro no es una persona y no tiene derechos humanos, incluyendo el derecho a la vida, es consistente con la evolución de la jurisprudencia europea y estadounidense que han llegado a tratar a los tales embriones como una forma de propiedad (6)¹⁹ que puede ser desechada por sus originadores genéticos cuando no son utilizados para convertirse en padres (7)²⁰.

La violación de los derechos humanos

A la luz de sus conclusiones sobre la condición jurídica de los embriones in vitro, la Corte tenía que decidir si la protección de dichos embriones puede justificar en forma proporcionada aquellas violaciones de los derechos humanos que se sigan de la prohibición absoluta de crear embriones mediante la FIV prescrita por la Sala Constitucional. La Corte rechazó la percepción de la Sala Constitucional de que “la aplicación de la Técnica de Fecundación in Vitro y Transferencia Embrionaria...atenta contra la vida humana” (1)²¹, ya que en la revisión y análisis de las historias personales de las nueve parejas representadas en este procedimiento, se demostró que la FIV ofrece el único método para superar la infertilidad y crear la vida de sus hijos. La Corte concordó con que “uno de los objetivos de la FIV es contribuir con la creación de vida” (1)²².

La Corte observó que “la decisión de tener hijos biológicos a través del acceso a técnicas de reproducción asistida forma parte del ámbito de los derechos a la integridad personal, libertad personal y a la vida privada y familiar,”²³ amparados por el artículo 11.2 de la Convención Americana. La Corte destacó la forma en que la prohibición de la FIV ha causado angustia, stress, separaciones matrimoniales y otros daños sociales y personales similares, cuando teniendo en cuenta las tasas relativamente altas de pérdida embrionaria en la reproducción natural y otras técnicas reproductivas permitidas en Costa Rica, “la protección del em-

brión que se busca a través de la prohibición de la FIV tiene un alcance muy limitado y moderado.” (1)²⁴. En consecuencia la Corte concluyó que hubo violación del artículo 11.2 de la Convención toda vez que: La Sala Constitucional partió de una protección absoluta del embrión que, al no ponderar ni tener en cuenta los otros derechos en conflicto, implicó una arbitraria y excesiva intervención en la vida privada y familiar que hizo desproporcionada la interferencia.²⁵

Igualmente, también se estableció la violación del artículo 17.2 respecto de la protección de la familia, debido a que la prohibición de la FIV les impide a las parejas que dependen de estas técnicas para tener hijos la posibilidad de criar una familia. La conclusión de la Corte fue que: Una ponderación entre la severidad de la limitación de los derechos involucrados en el presente caso y la importancia de la protección del embrión, permite afirmar que la afectación del derecho a la integridad personal, libertad personal, vida privada, la intimidad, la autonomía reproductiva, el acceso a servicios de salud reproductiva y a fundar una familia es severa y supone una violación de dichos derechos, pues dichos derechos son anulados en la práctica para aquellas personas cuyo único tratamiento posible de la infertilidad era la FIV (1)²⁶.

La Corte agregó que: “Asimismo, la interferencia tuvo un impacto diferenciado en las presuntas víctimas por su situación de discapacidad, los estereotipos de género y, frente a algunas de las presuntas víctimas, por su situación económica.”²⁷. La Corte no analizó la discriminación directa en contravención con la igual protección de la ley prevista en el artículo 24, pero abordó los diferentes tipos de discriminación indirecta que surgen de las evidencias presentadas respecto de los efectos de la prohibición de la FIV. Explicó que “la Corte no analizará la presunta violación del derecho a la igualdad y no discriminación en el marco del artículo 24 sino a la luz del artículo 1.1 de la Convención en relación con los artículos 11.2 y 17 de la misma” (1)²⁸. El artículo 1.1 establece el deber general de respetar los derechos y libertades reconocidos en la Convención sin discriminación, y así, cualquier discriminación en cuanto al cumplimiento o garantías de los derechos basados en la Convención infringe no sólo el derecho en sí mismo sino que le artículo 1.1.

La Corte consideró que las violaciones a los derechos humanos de privacidad y vida en familia y el derecho de fundar una familia, que resultaron de la prohibición de la FIV, constituye una discriminación

¹⁸Ibid., párr. 264.

¹⁹Dickens BM, Cook RJ. The legal status of in vitro embryos. Int J Gynecol Obstet 2010; 111(1): 91-4.

²⁰Evans vs. the United Kingdom, (Application no. 6339/05) Grand Chamber, Judgment of 10 April 2007 [2007] Reports of Judgments and Decisions, European Court of Human Rights, p. 353

²¹Artavia Murillo y otros (“Fecundación In Vitro”) vs. Costa Rica, op. cit., párr. 76.

²²Ibid., párr. 311.

²³Ibid., párr. 272.

²⁴Ibid., párr. 313.

²⁵Ibid., párr. 316.

²⁶Ibid., párr. 314.

²⁷Ibid., párr. 314.

²⁸Ibid., párr. 285.

indirecta en contravención con el artículo 1.1. La Corte concordó con la caracterización que la OMS ha hecho de la infertilidad como una enfermedad (4)²⁹, y encontró que la prohibición legal de los medios para superar sus efectos discrimina en contra de aquellos que se ven discapacitados por la enfermedad. Además de la discriminación ofensiva basada en la discapacidad, la Corte también estimó que existió discriminación en base a la situación económica de las parejas, ya que los costarricenses no tenían la prohibición de acceder a los servicios de la FIV si eran capaces de cubrir los costos de viajar a otros países para realizarse el procedimiento, lo cual algunos habían logrado realizar.

Algunas evidencias periciales aceptadas por la Corte se centraron particularmente en los efectos perjudiciales y discriminatorios que la infertilidad tiene sobre las mujeres. Si bien la Corte concordó con la OMS de que “el papel y la condición de la mujer en la sociedad no deberían ser definidos únicamente por su capacidad reproductiva” (1)³⁰, también destacó el sufrimiento personal de las mujeres en sus matrimonios debido a la infertilidad, que se vio exacerbado por la inestabilidad de las relaciones familiares, la violencia doméstica, la estigmatización y el ostracismo, y observó que: La Corte considera que en el presente caso se está ante una situación...de influencia de estereotipos, en la cual la Sala Constitucional dio prevalencia absoluta a la protección de los óvulos fecundados sin considerar la situación de discapacidad de algunas de las mujeres (1)³¹.

La Corte concluyó que, si bien la prohibición de la FIV no está dirigida expresamente a las mujeres y tiene apariencia de neutral, sí tiene un impacto negativo desproporcionado sobre ellas. La Corte fue enfática en destacar que los estereotipos discriminatorios en base al género son incompatibles con el derecho internacional de los derechos humanos (8)³², y que “tan sólo los reconoce y visibiliza para precisar el impacto desproporcionado de la interferencia generada por la sentencia de la Sala Constitucional” (1)³³.

Efectos de la sentencia

La jurisdicción de la Corte Interamericana de Derechos Humanos es reconocida ampliamente si no universalmente por Latinoamérica, y los sistemas jurídicos de los Estados parte de la Convención Americana se inclinan por ser deferentes con sus sentencias. En consecuencia, se espera que con el paso del tiempo la sentencia de la Corte respecto de la FIV en Costa Rica tenga resonancia en la

región. El derecho constitucional y los sistemas jurídicos de los países de la región comparten muchos aspectos similares debido a la historia de colonización y la influencia unificadora de la Iglesia Católica Romana. Desde el decreto del Papa Pío IX de 1869 (9)³⁴ esa iglesia ha considerado que tomar la vida humana deliberadamente es punible desde la concepción, y esto se ha visto reflejado en las constituciones y las leyes de diversos países y jurisdicciones subordinadas, particularmente para reforzar la prohibición del aborto. Por ejemplo, desde que en el año 2008 la Corte Suprema de México confirmó las leyes liberales sobre aborto de la Ciudad de México (10)³⁵, la mayoría de los estados mexicanos han reformado sus constituciones con el objeto de prohibir el aborto mediante la protección de los embriones “desde la concepción”.

La distinción que realiza la Corte Interamericana entre fecundación y concepción sustenta jurídicamente a la FIV en Costa Rica y en otros países de la región donde se practica. En defensa de la prohibición de la FIV de la Sala Constitucional, el Estado de Costa Rica argumentó que “la evidencia científica...demuestra que el inicio de la vida humana comienza con la concepción o lo que es lo mismo con la fertilización o fecundación,” (1)³⁶ y que los “términos de concepción y fecundación deben ser tratados como sinónimos.” (1)³⁷. El fracaso del argumento jurídico de que la concepción, que depende de la implantación del embrión en el útero, incluye la fecundación, que no depende de la implantación, requiere la reevaluación, por ejemplo, de la mezcla confusa en el análisis jurídico de la anticoncepción de emergencia mediante el uso del levonorgestrel, que sólo es efectivo antes de la concepción (11)³⁸ y el aborto (12)³⁹. La oposición de la Corte a que los embriones in vitro tengan un derecho humano a la vida también facilitan el financiamiento y la conducción de investigaciones con células madre embrionarias (13)⁴⁰.

Costa Rica argumentó que “no existe consenso en que la infertilidad sea, per se, una enfermedad” o que esta pueda “ser considerada una discapacidad,” y que la FIV no es una cura, puesto que “no constituye un tratamiento para modificar la situación que hace que una pareja o una persona sea infértil.” (1)⁴¹. Sin embargo, la FIV sí da tratamiento a una de las causas de infertilidad, puesto que cuando a los espermatozoides les falta capacidad de fertilización, la FIV o el procedimiento relacionado de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) se utiliza para insertarlos dentro del óvulo. Cuando la FIV no se utiliza para

²⁹Zegers-Hoehschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, y otros. op. cit.

³⁰Artavia Murillo y otros (“Fecundación In Vitro”) vs. Costa Rica, op. cit., párr. 296

³¹Ibid., párr. 297.

³²Cook RJ, Cusack S. Gender stereotyping: transnational legal perspectives. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 2010.

³³Artavia Murillo y otros (“Fecundación In Vitro”) vs. Costa Rica, op. cit., párr. 302.

³⁴Luker K. Abortion and the politics of motherhood. Berkeley: University of California Press; 1984, p. 59

³⁵Acción de Inconstitucionalidad 146/2007 y su acumulada 147/2007 (Corte Suprema de

México, 2008)

³⁶Artavia Murillo y otros (“Fecundación In Vitro”) vs. Costa Rica, op. cit., párr. 167.

³⁷Ibid., párr. 168.

³⁸Cook RJ, Dickens BM, Erdman JN. Emergency contraception, abortion and evidence-based law. Int J Gynecol Obstet 2006; 93(2): 191-7

³⁹Hévia M. The legal status of emergency contraception in Latin America. Int J Gynecol Obstet 2012; 116(1): 87-90

⁴⁰Dickens BM, Cook RJ. Acquiring human embryos for stem-cell research. Int J Gynecol Obstet 2007; 96(1): 67-71

⁴¹Artavia Murillo y otros (“Fecundación In Vitro”) vs. Costa Rica, op. cit., párr. 271.

dar tratamiento a las causas de la infertilidad, sirve para remediar la condición involuntaria de la falta de hijos, por lo que fomenta la salud entendida como el “bienestar físico, mental y social.” (5)⁴². La Corte destacó la declaración pericial que, en concordancia con la definición de la OMS, declara que “la infertilidad es una enfermedad que tiene numerosos efectos en la salud física y psicológica de las personas, así como consecuencias sociales, que incluyen inestabilidad matrimonial, ansiedad, depresión, aislamiento social y pérdida de estatus social, pérdida de identidad de género, ostracismo y abuso.” (1)⁴³. La aceptación por parte de la Corte de la infertilidad como una enfermedad puede invocarse para sustentar a la FIV y el financiamiento de forma similar de los servicios de salud reproductiva a través de planes de seguro de salud públicos y privados en Latinoamérica, y en otros lugares.

Quizás uno de los argumentos menos convincentes expuestos por Costa Rica consiste en que la sentencia de la Sala Constitucional no constituye una prohibición absoluta de la FIV, sino que de las técnicas actuales que pueden involucrar la no implantación de los embriones creados in vitro. El Estado hizo referencia a un proyecto de ley que no tuvo éxito en la asamblea legislativa durante el 2010 que habría limitado la fertilización de los óvulos en un ciclo de tratamiento, y que requería que todos ellos fueron transferidos al cuerpo de la mujer al mismo tiempo, sin autorizar la criopreservación. La Corte citó la crítica que hizo a esta propuesta la Organización Panamericana de la Salud (OPS), basada en los “riesgos de múltiples embarazos...lo cual a su vez incrementa el riesgo del aborto espontáneo, complicaciones obstétricas, nacimientos prematuros y morbilidad neonatal.” (1)⁴⁴. Esto apunta a los riesgos de daño a la salud de las mujeres y los recién nacidos cuando las leyes sobre reproducción humana se basan en valores teológicos en vez de basarse en evidencias científicas y en el respeto y la protección de los derechos humanos de las mujeres.

La Corte reconoce la diversidad de formas en que las creencias personales afectan la vida de los individuos, pero entrega titularidad a todas las personas al derecho humano a la privacidad para formar una familia, a la capacidad de fundar una

familia de acuerdo a las preferencias familiares, y a la no discriminación en base a discapacidad. Este innovador fallo de derechos humanos de la Corte Interamericana, que se estructura en evidencia científica robusta, dirige a los Estados y a los gobiernos sobre los derechos reproductivos que deben proveer y proteger, y puede abrir caminos en la defensa de los derechos humanos de las mujeres en las Américas, y potencialmente más allá.

BIBLIOGRAFÍA

1. Artavia Murillo y otros (“Fecundación In Vitro”) vs. Costa Rica, Corte Interamericana de Derechos Humanos, Sentencia de 28 de noviembre de 2012.
2. Sala Constitucional de la Corte Suprema de Costa Rica, Resolución N° 2000-02306, Expediente: 95-001734-0007-CO, 15 de marzo de 2000.
3. Decreto Ejecutivo N° 24029-S sobre “La Técnica de Fecundación in Vitro y Transferencia de Embriones”, 3 de marzo de 1995.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009;24(11):2683-7.
5. Organización Mundial de la Salud. Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud.
6. Dickens BM, Cook RJ. The legal status of in vitro embryos. *Int J Gynecol Obstet* 2010;111(1):91-4.
7. Evans vs. the United Kingdom, (Application no. 6339/05) Grand Chamber, Judgment of 10 April 2007 [2007]. Reports of Judgments and Decisions, European Court of Human Rights.
8. Cook RJ, Cusack S. Gender stereotyping: transnational legal perspectives. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 2010.
9. Luker K. Abortion and the politics of motherhood. Berkeley: University of California Press; 1984.
10. Acción de Inconstitucionalidad 146/2007 y su acumulada 147/2007 (Corte Suprema de México, 2008).
11. Cook RJ, Dickens BM, Erdman JN. Emergency contraception, abortion and evidence-based law. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 93(2): 191-7.
12. Hevia M. The legal status of emergency contraception in Latin America. *Int J Gynecol Obstet* 2012;116(1):87-90.
13. Dickens BM, Cook RJ. Acquiring human embryos for stem-cell research. *Int J Gynecol Obstet* 2007;96(1):67-71.

⁴²Organización Mundial de la Salud, op. cit., párr. 1

⁴³Artavia Murillo y otros (“Fecundación In Vitro”) vs. Costa Rica, op. cit., párr. 288.

⁴⁴Ibid., párr. 84.

Artículo Especial

La realidad del embrión humano pre-implantatorio. Una reflexión acerca del fallo de la Corte Internacional de Derechos Humanos del 2012

*Mauricio Besio R.*¹

¹ División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

El fallo de la Corte Interamericana de Derechos Humanos del 28 de Noviembre del 2012, ha causado preocupación. Es evidente que toda sentencia relacionada con los derechos más elementales de la persona humana tiene relevancia para los directamente involucrados como también para toda la sociedad. Todo tribunal de justicia tiene la misión de ponderar los bienes jurídicos en juego y fallar respetando la jerarquía de esos bienes. Para ello debe considerar la verdad de los hechos acaecidos, y también la verdad de los hechos naturales relevantes para el caso que juzga. Sin embargo, no le corresponde de ninguna manera determinar el valor de verdad de una realidad. Pretender establecer que el embrión humano pre-implantatorio no es una persona no le corresponde a ningún tribunal de justicia. Ni siquiera la ciencia experimental por sí sola puede llegar a determinarlo. Para ello se requiere además del aporte de la biología, el buen uso de la razón, que primero capta lo esencial de esa realidad para luego en su función deliberativa discurrir lógicamente para concluir y concebir un conocimiento.

PALABRAS CLAVE: *Persona, embrión, concepción, derecho a la vida*

SUMMARY

The sentence of the Inter-American Court of Human Rights of November 28, 2012, has caused concern. It is clear that any judgment related to the most basic rights of the human person has relevance for those directly involved as well as for all society. Every court has the task of weighing all the juridical goods in game and decide taking care of their hierarchy. For it, he must consider the truth of the happened events, and also the truth of the natural facts that are relevant for the case in question. Nevertheless, it does not correspond to him by any means to determine the indeed value of a reality. To try to establish that the pre implantatory human embryo is not a person does not correspond to any court of justice. Not even the experimental science herself can go so far as to determine it. For it, it is needed in addition to the contribution of the biology, the proper use of reason, that first captures the essence of that reality and then in its deliberative function, flows logically to conclude and conceive a knowledge.

KEY WORDS: *Human person, embryo, conception, right to life*

INTRODUCCIÓN

La Corte Interamericana de Derechos Humanos dictaminó en su fallo del 28 de Noviembre del 2012 que *“el embrión no puede ser entendido como persona para efectos del artículo 4.1 de la Convención Americana”*, que *“la concepción”* en el sentido del artículo 4.1 *“tiene lugar desde el momento en que el embrión se implanta en el útero”*(1) y que la sentencia de la Corte Suprema de Justicia de Costa Rica del año 2000, que prohibió la fecundación in vitro (FIV), *“partió de una protección absoluta del embrión que, al no ponderar ni tener en cuenta los otros derechos en conflicto, implicó una arbitraria y excesiva intervención en la vida privada y familiar que hizo desproporcionada la interferencia”*(2). Respecto a este fallo Zegers, Dickens y Dughman aseguran que las conclusiones del fallo *“se traducen en que de acuerdo con la Convención los embriones in vitro no son “personas,” y no tienen derecho a la vida”* (3).

Sin tener competencia para pronunciarme sobre el alcance jurídico de ese fallo en los diferentes sistemas judiciales de los países sobre los cuales la corte tiene jurisdicción, ni tampoco sobre las interpretaciones y alcances de él en los casos particulares, cabe eso sí hacer una reflexión sobre los alcances y valor de verdad sobre el fallo y sobre las conclusiones que se extraen de él.

Es importante discernir para esos efectos, lo que le corresponde al Derecho, a las cortes de justicia y lo que le corresponde a las disciplinas que buscan conocer la realidad de las cosas y de los fenómenos vitales. En efecto, llama inmediatamente la atención los términos empleados en el fallo y los empleados por Zegers, Dickens y Dughman. Se podría llegar a pensar, leyendo esos términos, que realmente los embriones in vitro no son *“personas,”* y no tienen derecho a la vida, zanjando definitivamente lo que científicos, filósofos y teólogos han intentado dilucidar desde tiempos inmemorables. La gravedad y riesgos de esta pretensión serían abismantes. Más grave aún, abriría las puertas a pensar que todo conocimiento es determinado por las cortes de justicia. Como eso no parece razonable, parece indispensable reflexionar más serenamente sobre el tema, para así poder determinar los distintos ámbitos de las instituciones y disciplinas y evitar graves daños a bienes que debemos procurar defender.

EL ÁMBITO DEL DERECHO

Al Derecho le corresponde establecer las relaciones entre los ciudadanos, personas naturales,

jurídicas, naciones y países. Las cortes de justicia deben dirimir los conflictos entre todos ellos, buscando lo justo y protegiendo bienes universalmente aceptados. Evidentemente, es fácil darse cuenta que si bien todos podremos concordar con lo recién dicho, no es fácil para quienes les corresponde, determinar lo justo en cada situación particular. Existen bienes diversos que es necesario jerarquizar, circunstancias variadas y doctrinas jurídicas desde donde se fundan los cuerpos legales, también diversas. Recordemos solamente aquellas fundadas en el derecho natural, es decir en la naturaleza de las cosas y las fundadas en acuerdos y convenciones consensuadas (derecho positivo).

Debido a lo anterior, frecuentemente los fallos no dejan satisfechos a las partes involucradas. Recordemos como ejemplo las sentencias recientes de la corte internacional de la Haya, afectando los intereses de países americanos, entre ellos el nuestro. Además de las razones expuestas existe otra que explica que las decisiones judiciales sean discutibles; los fallos judiciales son esencialmente contingentes, es decir, versan sobre materias que pueden ser de infinitas maneras y que tienen varias opciones de resolución. Es por ello que los tribunales son frecuentemente colegiados, existiendo en ellos fallos de mayoría y de minoría y además instancias de apelación.

Las sentencias judiciales no determinan una verdad científica, no le corresponde establecerla y nadie pretende que lo hagan. La ciencia, en cambio intenta establecer la verdad acerca de realidades que existen de una manera determinada, es decir de realidades necesarias o que son de una sola manera. En cambio la verdad que busca establecer un tribunal es la verdad sobre hechos contingentes, es decir que pueden haber sido de muchas maneras, y esa verdad buscada es una adecuación de los hechos acaecidos con cuerpos legales o principios jurídicos de mayor jerarquía o con fallos anteriores en casos similares (jurisprudencia).

El fallo de la corte interamericana de derechos humanos es un fallo iniciado por una contingencia, lo sucedido pudo haber sido de esa manera o de otra. Las conclusiones son la verdad que la mayoría de los jueces integrantes encontraron al comparar lo ocurrido con situaciones similares, juzgadas en otros tribunales y/o al relacionar los hechos con cuerpos legales de mayor jerarquía. Si nos fijamos en las conclusiones, ellas no pretenden determinar una verdad científica, no pretenden haber llegado a conocer realmente lo que el embrión es antes de la implantación (más bien lo que no es). Lo que pretenden es comparar los bienes jurídicos en

¹Corte Interamericana de Derechos Humanos Caso Artavia Murillo y otros (“fecundación in vitro”) vs. Costa Rica Sentencia de 28 de noviembre de 2012. Art. 26.4.

²Ibid. art. 316.

³Zegers F., Dickens B.M., y Dughman S., Human Rights to In Vitro Fertilization. Int J Gynecol Obstet 2013;123: 86-89.

cuestión —el derecho a tener una familia, acceder a terapias, el derecho a la vida— con la jurisprudencia y con normas de mayor jerarquía; concluyen así que el embrión no implantado no sería una persona. Tanto es así que en sus conclusiones se señala claramente que no sería persona “para efectos del artículo 4.1 de la Convención Americana”.

Es obvio que para llegar a un fallo, unánime o de mayoría, la corte utiliza, además de la información jurídica sobre la jerarquía de las normas o la jurisprudencia existente, información aportada por peritos en los temas que tienen relevancia en el caso estudiado. Los jueces no son expertos en todos los temas. Es así que diversos especialistas concurren aportando la información que los jueces requieren para fallar. Los jueces no son expertos en materias particulares, pero esos expertos sólo lo son en sus materias. Evidentemente los jueces pueden solicitar o aceptar, además, opiniones de esos expertos sobre el tema en discusión, sin embargo deben ponderar adecuadamente la información experta sin confundirla con las meras opiniones, y tener suficientemente claro cuál es el campo de conocimiento de cada especialista.

En teoría sobre el conocimiento científico conseguido no debería haber discusión. Podría haberla sobre si realmente es un verdadero conocimiento científico, pero si es verdadero no hay discusión ya que ese conocimiento es nada más y nada menos que la realidad —que es de una determinada manera— conocida. Que sea verdadera implica además que abarca todas las dimensiones y complejidad de esa realidad. En el estado actual es muy difícil que exista un experto que sea capaz de abarcar toda esa complejidad, de allí el esfuerzo interdisciplinario. Es frecuente que expertos en determinadas materias emitan conclusiones basadas en el conocimiento experto de su campo, pero invadiendo el de otras disciplinas que estudian esa misma realidad. Eso no sería problema si fuera experto en ambos campos, o tuviera conciencia que sus conclusiones, ahora fuera de su área, son meras opiniones. Los jueces deben ser capaces de esta distinción para cautelar que la ayuda solicitada sea realmente la que necesitan para fallar en justicia.

Está claro que determinar si el embrión humano es o no es una persona, no es un tema susceptible de ser resuelto por un fallo judicial, por muy importante o por muy obligatorio que pretenda ser su cumplimiento.

EL ÁMBITO DE LA CIENCIA EXPERIMENTAL

Cuando hablamos de ciencia, nos referimos a una actividad que busca conocer como es

una realidad, que no conocemos. Aspiran a ser ciencias la física, que estudia el comportamiento de los cuerpos y la biología, que estudia como son los seres vivos. En ese sentido aspira también a ser ciencia la filosofía que estudia la misma realidad, pero en sus causas más radicales. Si el biólogo estudia a los seres vivos, su estructura y conducta, la filosofía se pregunta por la vida y la existencia.

Como vemos, tanto la biología, la física y la filosofía estudian la realidad. Nadie podría negar la importancia que tienen todas esas disciplinas para lograr dar respuesta a nuestras interrogantes y a los dilemas que tenemos como sociedad. Desgraciadamente, en los últimos siglos, con demasiada frecuencia ha existido una separación entre las llamadas ciencias “duras” o experimentales como la física, química o biología, con otras como la filosofía, que no ocupa como metodología el análisis estructural o experimental con sus objetos de estudio, sino que privilegia la síntesis o captación de lo más esencial y radical. Con todas se puede enriquecer el estudio, salvo que alguno considerara que el ámbito de una de ellas es el único real y el único que explique y permita comprender lo existente. El riesgo de ello es considerable. Si algo es estudiado en solo una de sus dimensiones, la riqueza de su realidad se reduce a esa sola dimensión. El ser humano, por ejemplo, sería considerado sólo como una estructura física o sólo como una inmaterialidad, como si fuese un ángel. Eso no solo impide conocer su realidad, sino que también impide determinar cuál es el trato que merece recibir.

Otro aspecto que hay que tener presente es que al considerar como real sólo una dimensión, se dificulta encontrar las respuestas adecuadas a los problemas que se intentan solucionar. Es inevitable entonces que se tienda a “invadir” el terreno de otras disciplinas, sin tener la capacitación necesaria para hacerlo. En el caso que nos preocupa, la naturaleza del embrión humano pre-implantatorio y el fallo de la Corte Interamericana de Derechos Humanos, podríamos decir que los datos biológicos —los obtenidos por la biología y entregados por los peritos— nadie los podría contradecir. Encontraríamos un acuerdo prácticamente total si los confrontáramos con otros expertos de esa área. En otras palabras, el encuentro entre los gametos, el proceso de fertilización, el desarrollo embrionario, el transporte por las trompas de Falopio y la implantación, ocurren de una manera en que todos los entendidos estarían de acuerdo en sus aspectos más importantes, o por lo menos relevantes para el caso en discusión. Sin embargo, en el determinar cuándo empieza la vida de una persona, o si le debemos otorgar el estatuto de

persona a un embrión no implantado, el asunto cambia.

El asunto cambia, ya que ahora no estamos en el terreno de la biología. Las respuestas a esas preguntas que, por cierto nos interesan tanto como para llegar a una corte de justicia internacional, requieren de otras aproximaciones y otras metodologías. Pero esas aproximaciones y metodologías son bastante más rigurosas que, por ejemplo, las consultas a un diccionario, por muy prestigioso que este sea. De hecho, los autores de los diccionarios no especializados no pretenden describir una realidad, sino que más bien determinan el significado corriente de los términos de un idioma. Y a pesar de ello igualmente son cuidadosos en aportar todas sus acepciones, para que todo lo significado por el vocablo quede suficientemente determinado. Esto último tendrá relevancia en nuestra reflexión.

DISCUSIÓN

El tema del inicio de la vida humana ha apasionado a los pensadores desde el comienzo de la historia del hombre. Es fácil imaginar que el hombre primitivo, desde que fue capaz de extraer a partir de meras observaciones de lo que ocurría a su alrededor, un conocimiento conceptual y más universal, fue progresivamente entendiendo las causas que explicaban esos hechos observados. Esa comprensión aun no ha terminado y es perfectamente pensable, que nunca podamos entender totalmente con nuestras facultades naturales el origen y la explicación de esos fenómenos, que constituyen la realidad que nos rodea.

Lo único observable en relación con la generación de un nuevo ser vivo, en esos remotos tiempos, era que una hembra cualquiera en un momento dado paría un nuevo individuo, que con el tiempo adquiriría una figura similar al resto de su especie. También se observaba y se experimentaba que individuos de distinto sexo se apareaban, que el macho depositaba en el cuerpo de la hembra cierta emanación corporal y que eran solo ellas las que posteriormente parían. Estas y muchas otras observaciones, que se repetían con regularidad, permitieron que la inteligencia de ese hombre primitivo utilizara esa suma de hechos particulares y pudiera concebir en su mente algo original y nuevo, que en la realidad no existía, ya que en ella existían solo esos hechos particulares. Lo nuevo y original era un concepto, un conocimiento, que daba cuenta y explicaba el por qué una hembra y no otras paría. El parto era causado por el apareamiento, a pesar de la distancia temporal entre ambos hechos.

Mucha agua ha corrido por los ríos desde esa primera aprehensión y conceptualización del misterio de la generación y perpetuación de los vivientes. Han sido necesarias numerosas observaciones, creación de instrumentos y experimentación a través de los años, para lograr extraer de lo observado suficientes datos para concebir nuevos conocimientos sobre las causas de esa generación, conocimientos no exentos de errores y posteriormente corregidos. Se puede recordar como ejemplo, las concepciones sobre un hombrécito completo (homúnculo) dentro de un espermatozoide, a partir del descubrimiento de ellos por Anton van Leeuwenhoek.

Es importante tener presente en toda la aventura del conocimiento humano, que existe una realidad que se despliega, independientemente de las ansias de la inteligencia humana de conocerla en la totalidad de sus detalles. Si no existiera el ser humano es posible imaginar que esa realidad seguiría desplegándose siguiendo sus propias reglas y causalidades. El ser humano pretende conocer esa realidad y también transformarla, pero para eso requiere producir en su mente un concepto de esas reglas y causalidades, ya que conocer realmente un fenómeno es conocer sus reglas y causas y no sólo tomar noticia de hechos.

Existe por lo tanto una realidad con sus reglas y causas, y la posibilidad de entenderla. Para hacerlo debe concebirse un conocimiento, que no es inmediato, primero es confuso y parcial. Mediante el esfuerzo de la ciencia y de la filosofía se va haciendo cada vez más nítido y completo, siempre que se eviten errores que lo impidan. Errores que se cometieron, desde la perspectiva de la ciencia —entendida como todas las disciplinas que estudian la realidad— en el fallo de mayoría de la Corte Interamericana de Derechos Humanos.

No me corresponde discutir la validez jurídica del fallo, pero sí el valor de verdad que se puede pretender establecer con él. Las consecuencias en la profesión médica y en la sociedad pueden ser muy relevantes, ya que establecer como verdad que el embrión humano antes de su implantación no es persona, lo expone a ser considerado una cosa, un bien transable y disponible.

El error se inicia no en la consideración de los derechos y los bienes que habrían sido afectados por el fallo de la Corte Suprema de Justicia de Costa Rica, si no que en la consideración parcial de la realidad del embrión, lo que lo situó en un estatuto con un valor muy inferior a esos derechos y bienes. En efecto, el embrión humano —si bien es cierto fue considerado adecuadamente desde el ámbito de

la ciencia experimental— fue apreciado de manera muy inapropiada desde su consideración esencial y radical. De hecho, la información “biológica” aportada por los peritos es la aceptada como conocimiento establecido por todos los expertos de esa área. Sin embargo, al ser insuficiente para establecer el verdadero estatuto del embrión humano, se recurrió a argumentaciones, ahora desde el ámbito de la filosofía, evidentemente pobres, erradas y contradictorias.

Aunque parezca reiterativo, no se puede determinar si el embrión humano es o no una persona solamente desde la biología. La razón es muy simple, el concepto “persona” no es un concepto biológico, sino filosófico. No hay nada biológico en ese concepto. La biología puede aportar elementos de juicio relevantes para lograr determinar si un embrión pertenece o no a la especie humana y si es persona, pero eso es insuficiente si no se realiza un razonamiento adecuado y riguroso; eso es responsabilidad de la filosofía. Esto no ocurrió en las conclusiones del fallo. Es necesario explicar la razón de ello.

El principal argumento “filosófico” para concluir que el embrión humano pre-implantatorio no es una persona fue el siguiente: Según la Corte, lo que condicionaría el inicio de una nueva persona sería la implantación. Existirían hechos biológicos que permitirían deducir esto y además existiría otro argumento contundente: el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española señala “concebir” como “quedar preñada la hembra”. Luego, y así concluye el fallo, la concepción o aparición en la existencia de un ser humano único y original (persona) ocurre con la implantación de “algo” en el útero materno. Además, otra conclusión derivada del diccionario: la “concepción o gestación sería un evento de la mujer, no del embrión” (4).

Ahora bien, el hecho biológico desde donde se deducen esas conclusiones, es que antes de la implantación no se detecta la presencia de gonadotrofina coriónica que se “detecta 7 días después de la fecundación, con el embrión ya implantado” (5) y, como concepción y gestación serían sinónimos, la concepción de un nuevo individuo se produce a partir de la implantación de “algo” en el endometrio.

La argumentación aparece como débil y falaz. De partida, se acoge la definición de concebir como “quedar preñada la hembra”, pero se omiten las otras acepciones: “comenzar a sentir alguna pasión o afecto” y “formar idea, hacer concepto de algo”. Es obvio que concebir se aplica a la aparición de algo nuevo, que antes no tenía existencia. Así como el conocimiento, el concepto de algo aparece originalmente en la

mente, y el afecto en lo que llamamos corazón, así la concepción siempre se ha entendido como la aparición en la existencia de un individuo nuevo y es evidente que lo nuevo en la generación de los vivientes surge en la fecundación. Tanto es así, que muchos que se dedican a realizar técnicas de fertilización asistida, nos hablan de “conceptus” para referirse a lo surgido en la fertilización. Así también lo han entendido los mismos que ahora señalan que la concepción es la implantación o gestación: “*Estamos convencidos de que una nueva vida comienza con la fecundación.*” (6).

Que un nuevo individuo comienza ya en la fecundación no se discute siquiera en los libros de embriología, cito al Langman, uno de los textos más conocidos por los médicos: “De una simple célula a un bebé en 9 meses; un proceso de desarrollo que representa una extraordinaria integración de fenómenos cada vez más complejos” (7). Un nuevo individuo aparece a la existencia, se concibe, en la fecundación. Desde ese momento existe un organismo con un proceso continuo de desarrollo. Pero suponiendo que no fuese así, que apareciera a la existencia, se concibiera, en la implantación o gestación, parece necesaria una explicación, sin la cual se ofendería la inteligencia de cualquier lector. ¿Qué es ese “algo” que se implanta y hace surgir un nuevo organismo? Si fuese sólo “*un conjunto de células o tejidos*” (8), no habría forma de explicar como por el sólo hecho de implantarse en el endometrio, surge un individuo nuevo sin ser ese “algo” ni siquiera gametos. En el endometrio, por otro lado, no hay nada que al unirse a otra cosa permita la generación de un organismo. No habría progenitores y tendríamos que volver a aceptar la generación espontánea de los vivientes, descartada hace bastante tiempo por la ciencia. En otras palabras, para que surgiera un nuevo ser humano al transferir el técnico ese “conjunto de tejidos y células”, implantarse en el endometrio y provocar una gestación en la mujer sería necesario un acto de magia o un milagro.

Veamos otra de las conclusiones del fallo, expresada a modo de verdad científica: “concepción o gestación sería un evento de la mujer, no del embrión”. Al analizarla podemos aceptar que la gestación, preñez o embarazo es efectivamente un evento de la mujer, pero no la concepción. Ninguna mujer está embarazada por el hecho de tener de embriones crioconservados, pero tampoco una mujer está embarazada sin la presencia de un embrión o feto implantado en su cuerpo. Intentar asimilar la concepción con la gestación genera bastantes dificultades con la realidad y con un pensamiento

⁴Artavia Murillo y otros. (“Fecundación In Vitro”) vs. Costa Rica, Corte Interamericana de Derechos Humanos, Sentencia de 28 de noviembre de 2012. Art.181.

⁵Ibid.

⁶Dr. Horacio Croxatto, Dr. Fernando Zegers. Diario El Mercurio Jueves, 6 de Mayo de 2004.

⁷Langman. EMBRIOLOGÍA MÉDICA. Edición española de la obra original en inglés publicada por Lippincott Williams & Wilkins 2012. Xii.

⁸Zegers F., Dickens B.M., y Dughman S, Artículo citado.

lógico. La gestación sería la potencia generadora, y habría que explicar entonces cómo aparece una gestación sin la acción de un embrión. Además, si la gestación fuese la aparición a la existencia de un nuevo individuo —y sabemos que la gestación o embarazo no es un evento sino un proceso iniciado en la implantación y terminado con el parto— tendríamos que aceptar que la aparición a la existencia de un nuevo individuo (concepción), en realidad no ocurre en la implantación sino que está ocurriendo en los nueve meses que dura un embarazo. Un feto de 22 semanas se estaría concibiendo y otro de 38 semanas también. Además, si la implantación es el acontecimiento que causa, otorga o explica la vida de un nuevo individuo, el parto, al des-implantarse el feto, tendría que ser el evento que causa la muerte de ese individuo, ya que la mujer deja de estar embarazada. Ni lo uno ni lo otro ocurre, lo que se implanta es ya un nuevo individuo que requiere implantarse para el despliegue de sus potencialidades, hasta alcanzar un nivel de desarrollo suficiente para desprenderse y continuar su vida. Ninguna vida nueva puede surgir de un útero, pero sí puede un organismo implantarse en él. Ningún embarazo puede desarrollarse normalmente sin la presencia de ese organismo implantado.

Me parece que debemos dejar de “torcer” la realidad. Sin duda que es un problema aceptar que la vida de un nuevo individuo se inicia en la fecundación para los que intentan ayudar a las pacientes a través de las técnicas de reproducción asistida. A nadie le motiva aparecer manipulando y arriesgando la vida de las personas, ya que a todos los profesionales de la salud nos motiva y compete ayudar a nuestros pacientes a superar una enfermedad. Sin embargo, debemos intentar argumentar de manera adecuada. La tesis explicitada en el fallo de la Corte Interamericana de Derechos Humanos es bastante rebuscada, en oposición a la protección de la vida humana otorgada por la Convención Americana de Derechos Humanos (9). Frente a la claridad del artículo solo restaba la deconstrucción del término concepción, a través de una de las acepciones de un diccionario no especializado, forzando su uso habitual.

CONCLUSIÓN

La Corte Interamericana de Derechos Humanos ha emitido un fallo relacionado con un tema de altísima relevancia para las parejas infértiles, cuya única posibilidad de lograr tener un hijo en brazos, es mediante la utilización de técnicas de fertilización asistida. Es necesario reconocer, sin

ser un experto en temas jurídicos, que el fallo debe representar una satisfacción para los que realizan estos procedimientos de una manera que implica la manipulación, crioconservación y riesgo vital de los embriones conseguidos. La sentencia implicará seguramente una mayor facilidad para la utilización de estos procedimientos en los países que de alguna manera pueden o deben aplicarla. Muchas parejas o mujeres podrán acceder a ellas y lograr satisfacer el legítimo anhelo de ser madres y padres.

Fijémonos, sin embargo, en las consecuencias de este fallo, si el embrión humano antes de su implantación fuese realmente un ser humano. La manera como se realizan las técnicas de reproducción asistida —salvo algunos intentos en algunos centros de hacerlas en ciclo espontáneo— se hacen por razones fundamentalmente de costo-efectividad, estimulando la ovulación y generando un mayor número de embriones que los que se transferirán. Todo esto implica riesgos de mortalidad para ellos, sin considerar la indignidad de mantener a muchos de ellos congelados con incierto futuro.

Es entonces de suma gravedad desprender de un fallo judicial un juicio de veracidad científica. Para actuar correctamente es indispensable tener el mayor conocimiento posible de la realidad. La información parcial, sesgada o reductiva impide tomar las decisiones adecuadas, que en el caso que nos ocupa tiene consecuencias graves. No es indiferente el estatuto del embrión humano. Se debe exigir, para despojarle u otorgarle su dignidad humana, además de la información entregada por la ciencia, una adecuada fundamentación y argumentación. Eso no ocurrió en el fallo de la Corte Interamericana de Derechos Humanos, aunque tenga alguna validez jurídica.

Es ciertamente posible, desde las observaciones entregadas por la ciencia experimental, que como vimos todos compartimos, establecer hipótesis diversas sobre lo más radical y esencial de las realidades. Todas esas hipótesis en principio son válidas, ya que crear un concepto o conocimiento sobre algo no es fácil. Se requiere de un adecuado método científico para que aporte la mejor información sobre los aspectos cuantificables de esa realidad, pero además se exige una inteligencia aguda y un adecuado uso de nuestro razonamiento. Primero la inteligencia debe extraer de los objetos que caen a su escrutinio la mayor inteligibilidad y, en su dimensión deliberativa, debe razonar adecuadamente para que las conclusiones sean válidas. Esa primera acción de nuestra inteligencia es casi intuitiva, la poseemos todos, no se necesitan arduos estudios. Con ella una mujer, a quien su médico le

(9) Convención americana de derechos humanos. “Toda persona tiene derecho a que se respete su vida. Este derecho estará protegido por la ley y, en general, a partir del momento de la concepción. Nadie puede ser privado de la vida arbitrariamente” Art.4.1.

informa que sus ovocitos fueron fecundados, sabe y se alegra por ello, ya que están allí hijos suyos. La segunda debe partir de principios autoevidentes y avanzar lógicamente, para que lo concluido tenga el suficiente valor para ser expuesto a una dis-

cusión. Esto es lo que justamente, a mi entender, no ocurrió con la pretensión de otorgar validez a la conclusión de que los embriones humanos antes de su implantación no son personas.

Revista de Revistas

Tocolisis de mantención con progesterona micronizada oral para la prevención del parto prematuro después de parto prematuro frenado

Choudhary M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Faridi MM. Maintenance tocolisis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2014. pii: S0020-7292(14)00181-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.01.019.

Análisis crítico: Constanza Ralph T, Jorge A. Carvajal C, PhD.

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

RESUMEN (1)

Objetivo: Evaluar la eficacia de la terapia de mantención con progesterona micronizada oral para la prolongación del embarazo en los casos de parto prematuro frenado. **Métodos:** Noventa mujeres entre 24-34 semanas de embarazo, únicos, con membranas intactas y trabajo de parto prematuro frenado, fueron asignados al azar a recibir progesterona micronizada oral ($n = 45$) o placebo ($n = 45$), diariamente hasta las 37 semanas o el parto. Los resultados fueron comparados mediante la prueba t de Student, χ^2 , prueba exacta de Fisher y χ^2 en rangos. **Resultados:** Progesterona micronizada oral prolongó significativamente el tiempo de latencia ($33,29 \pm 22,16$ vs $23,07 \pm 15,42$ días; $p=0,013$). Análisis de rangos reveló una diferencia significativa en el tiempo medio al parto entre los 2 grupos ($p=0,014$). Hubo un número significativamente menor de partos prematuros (33% vs 58%, $p=0,034$) y de recién nacidos bajo peso al nacer (37% vs 64%; $p=0,017$) y significativamente mayor peso de nacimiento ($2,44 \pm 0,58$ vs $2,14 \pm 0,47$ kg; $p=0,009$) en el grupo con progesterona. Los resultados perinatales y efectos adversos fueron similares en los 2 grupos. **Conclusión:** La tocolisis de mantención con progesterona micronizada oral significativamente prolongó el embarazo y disminuyó el número de partos prematuros.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia de la investigación

El parto prematuro, que corresponde al 10% del total de nacimientos a nivel mundial, es la primera causa de morbilidad neonatal (2). Su incidencia en Chile es cercano al 6% (3). La morbilidad secundaria a la prematuridad ha ido disminuyendo. Lamentablemente, esta reducción no se debe a una mejoría en las estrategias preventivas y terapéuticas de pacientes en riesgo o del manejo del parto prematuro, sino más bien al uso de corticoides y a un avance en el cuidado neonatal de los prematuros (3,4).

La morbilidad neonatal de los prematuros depende de varios factores, pero principalmente del peso de nacimiento y de la edad gestacional al nacer (5). El manejo actual incluye uso de corticoides para inducir madurez pulmonar y tocolíticos, lo cual logra prolongar la gestación en 2-7 días, dando espacio para que actúen los corticoides y permitir, en algunos casos, el traslado materno con el fin de facilitar el ingreso del recién nacido a una unidad de cuidados intensivos (UCI) adecuada (6).

Existe discusión sobre el beneficio de la tocolisis de mantención luego de la frenación aguda en mujeres con trabajo de parto prematuro. Varias drogas han sido usadas como tocolisis de mantención

(β -agonistas, bloqueadores de canales de calcio, sulfato de magnesio, atosiban), pero ninguna de ellas ha demostrado resultados consistentes en prolongar el embarazo, reducir la tasa de parto prematuro o mejorar los resultados neonatales (7).

La progesterona ha sido usada en la prevención del parto prematuro, de modo profiláctico, en mujeres con cuello corto o con antecedentes de parto prematuro. Un par de estudios recientes apoyan el uso de progesterona como tocolítico de mantención luego de la frenación aguda con otro fármaco (8,9). Sin embargo, la evidencia es insuficiente para recomendar el uso de progesterona como tocolítico de mantención en pacientes con trabajo de parto prematuro, justificando la necesidad de más estudios, de buena calidad, para demostrar la eficacia de progesterona micronizada vía oral para la prolongación del embarazo en los casos de parto prematuro frenado.

B. El estudio (1)

Diseño: Estudio randomizado prospectivo doble ciego conducido por el Departamento de Obstetricia y Ginecología y el Departamento de Pediatría del Colegio Universitario de Ciencias Médicas (UCMS) y el Hospital Guru Teg Bahadur en India. Realizado entre octubre 2010 y abril 2012. El cálculo del tamaño muestral se efectuó asumiendo 12 días de desviación estándar, basados en los datos obtenidos en otro estudio que evaluó tocolisis de mantención (9). Así se determinó que era necesario reclutar 42 pacientes por grupo para detectar 12 días de diferencia en tiempo ganado de embarazo, con un nivel de significación de 5% y poder estadístico de 80%. El análisis se realizó según intención de tratar. Las mujeres fueron asignadas al azar a tratamiento o placebo, el estudio fue doble ciego. El grupo tratamiento recibió progesterona micronizada 200 mg vía oral y el grupo placebo capsulas similares con lactosa. El tratamiento se inició luego de 48 horas de que la paciente se encontrara asintomática y al alta se les entregó el sobre con las tabletas para una semana, con control semanal. Se verificó el uso del medicamento. El resultado primario fue la prolongación del embarazo. Los resultados secundarios fueron número de partos prematuros, peso de nacimiento, edad gestacional al parto, readmisión por parto prematuro, admisión neonatal a UCI, estadía neonatal en UCI, morbilidad neonatal, síndrome distrés respiratorio (SDR), sepsis, enterocolitis necrotizante, mortalidad neonatal precoz. *Pacientes:* Mujeres con embarazo

único entre 24-34 semanas con diagnóstico de síntomas de parto prematuro fueron reclutadas luego de haber recibido tocolisis satisfactoria con Nifedipino según el protocolo del hospital. El diagnóstico de síntomas de parto prematuro fue hecho por la presencia de 4 contracciones cada 20 minutos u 8 contracciones cada 60 minutos asociado a cambios cervicales progresivos, dilatación cervical de más de 1 cm o más de 80% de borramiento cervical. Se consideró tocolisis satisfactoria si la paciente no presentaba contracciones por más de 12 horas. A todas las pacientes se les descartó presencia de infección por medio de exámenes de sangre, orina y cultivos cérvico-vaginales. Se excluyeron pacientes con embarazo múltiple, rotura prematura de membrana, historia de metrorragia, restricción de crecimiento fetal, distrés fetal, anomalía fetal congénita e historia previa de tocolisis. *Resultados:* Se lograron reclutar 90 mujeres, 45 en cada grupo. Se perdieron 2 participantes del grupo progesterona y 3 del grupo placebo; no se describen las causas del abandono. Los resultados fueron analizados por intención de tratar. La edad gestacional promedio al momento de la consulta fue de 31,9 semanas para el grupo progesterona y 32,4 semanas para el grupo placebo. El periodo de latencia promedio fue significativamente mayor para el grupo progesterona (33 días vs 23 días) ($p=0,013$). La edad gestacional al parto no fue significativamente mayor para el grupo progesterona ($p=0,07$). En el grupo progesterona la mayoría tuvo su parto a las 37 semanas (62%) mientras que en el grupo placebo la mayoría fue entre las 34-36 semanas (38%) ($p=0,01$). La tasa de parto prematuro fue significativamente menor para el grupo progesterona (33%) en comparación con el grupo placebo (58%) ($p=0,03$). El promedio de peso al nacer fue mayor para el grupo progesterona (2440 g) en relación al placebo (2140 g) ($p=0,009$). La mayoría de los neonatos en ambos grupos fueron adecuados para la edad gestacional. No hubo diferencias significativas en el puntaje de Apgar al nacer ni a los 5 minutos, admisión a UCI neonatal, estadía en UCI, SDR, sepsis o mortalidad neonatal. Hubo una muerte neonatal en cada grupo. En el grupo progesterona fue asociada a prematuridad extrema con SDR y la del grupo placebo asociada a sepsis y hemorragia pulmonar. La mayoría de los pacientes no reportaron efectos adversos. Cuatro mujeres en cada grupo experimentaron cefalea, epigastralgia y acné. Los síntomas de parto prematuro recurrieron en 46 pacientes. Estas mujeres se mantuvieron con el mismo tratamiento y no necesitaron terapia distinta para su manejo.

C. Análisis crítico

Estudio de buena calidad, nivel de evidencia tipo Ib. El diseño del estudio es adecuado, la asignación de los pacientes fue aleatorizada, doble ciego, lo que reduce el riesgo de sesgo. En el diseño del estudio no se identifica sesgo de selección, de intervención ni de detección. Las poblaciones estudiadas son comparables y sólo diferentes en la intervención estudiada. El estudio fue diseñado para estudiar prolongación del embarazo, y en eso fue exitoso (en promedio se prologó 10 días más en el grupo progesterona comparado con el grupo placebo). El estudio detectó una reducción en la tasa de parto prematuro asociada al uso de progesterona, sin embargo, el estudio no fue diseñado para demostrar reducción en la incidencia de parto prematuro, de modo que no es posible una conclusión definitiva sobre este resultado. El uso de la progesterona no se asoció a una reducción significativa en la morbilidad perinatal.

D. Conclusiones

Estudio de excelente calidad metodológica, que demuestra prolongación del embarazo mediante el uso de tocolisis de mantención con progesterona luego de frenación aguda. Sin embargo, los resultados de mayor relevancia clínica (tasa de parto prematuro y resultado perinatal) son resultados secundarios en este estudio y no permiten conclusiones definitivas. El estudio es interesante y sus hallazgos promisorios, sin embargo, no suficientes para recomendar de modo rutinario el uso de progesterona en mujeres con amenaza de parto prematuro.

REFERENCIAS

1. Choudhary M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Faridi MM. Maintenance tocolisis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2014. pii: S0020-7292(14)00181-7. doi:10.1016/j.ijgo.2014.01.019. [Epubahead of print] PubMed PMID: 24807871.
2. Reducing Perinatal and Neonatal Mortality. Child Health Research Project Special Report. <http://www.harpnet.org/doc/spec3.pdf>. Published October 1999. Accessed April 6, 2012.
3. Carvajal J., Oyarzún E. Parto prematuro. Capítulo 11. Alto riesgo Obstétrico, Segunda Edición. Capítulo 11. Pg. 179-200.
4. Robert D, Dalziel S. Antenatal corticosteroid for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454
5. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkrantz RA, *et al.* *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1-147.e8
6. Ables AZ, Romero AM, Chauhan SP. Use of calcium channel antagonist for preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32(3):519-25.
7. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Data base Syst Rev* 2006;1:CD003927.
8. Sharami SH, Zahiri Z, Shakiba M, Milani F. Maintenance therapy by vaginal progesterone after threatened idiopathic preterm labor: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Steril* 2010;4(2):45-50.
9. Arikan I, Barut A, Harma M, Harma IM. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72(4):269-73.
10. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(1):58-63.