

## Editorial

# Tras el cumplimiento del 5° Objetivo del Milenio: mortalidad materna en Chile, 2012

---

El 31 de diciembre de 2015 se cumple el plazo del compromiso adquirido por todos los países que constituyen las Naciones Unidas, de reducir en un 75% la mortalidad materna de sus respectivas naciones en el periodo 1990-2015 (1).

Lamentablemente, el informe de las Naciones Unidas para 2012 (2), reportó que el descenso de la mortalidad materna mundial, regional y de la mayoría de los países, está lejos de la meta establecida para el 2015, siendo los avances muy lentos pese a importantes mejoras de los indicadores de salud materna, especialmente desde el 2000 en adelante, comparados con la década precedente.

El informe de tendencia de la mortalidad materna para el período 1990-2010 elaborado por WHO, UNICEF, UNFPA y The World Bank (3) señaló que globalmente al 2010 se registró un descenso mundial del 47%; que la mortalidad materna en países en desarrollo (240/100.000 nacidos vivos) es quince veces superior a la de países desarrollados (16/100.000 nacidos vivos); que tan solo 10 países han cumplido al 2010 el objetivo de reducir en 75% o más la mortalidad materna y estos son: Estonia (95%), Maldivas (93%), Bielorrusia (88%), Rumania (84%), Bután (82%), Guinea Ecuatorial (81%), Irán (81%), Lituania (78%), Nepal (78%) y Vietnam (76%), y que aún persisten 40 países con mortalidad materna igual o superior a 300/100.000 nacidos vivos, y que Latinoamérica y el Caribe tiene una mortalidad materna promedio al 2010 de 80/100.000 nacidos vivos, con una reducción del 41% para el período 1990-2010.

Bielorrusia, Estonia y Lituania, tenían cifras de mortalidad materna similares a Chile en 1990 (39,9/100 000 nacidos vivos), logrando reducir el indicador a cifras extremadamente bajas en 2010 ( $\leq 8/100.000$  nacidos vivos). Es así que en 2010

Bielorrusia registró 1 muerte materna, Estonia 1 muerte materna y Lituania 2 muertes maternas (4). No disponemos de antecedentes de como esos países lograron una reducción de tal magnitud, mientras que los otros 7 países tenían tasas muy altas de mortalidad materna en 1990 y también superiores a Chile al 2010, sin embargo pudieron reducir el indicador y dar cumplimiento al 5° Objetivo del Milenio (5°OM).

Chile, luego de una exitosa reducción de la mortalidad materna en el periodo 1990-2000 (5) de 60,49% desde el 2000 presenta un estancamiento del indicador (6) que impedirá el cumplimiento del 5°OM (7). Los motivos para este cambio de tendencia parecen estar dados por cambios demográficos que inciden fuertemente en el perfil epidemiológico de la mortalidad materna (7). Estos cambios radican en un envejecimiento de la mujer chilena en edad fértil, que lleva por esa y otras razones -como una mayor oportunidad en el desarrollo educacional y laboral de la mujer- a postergar el embarazo a edades mayores. Es así como se ha detectado un aumento de los nacimientos en mujeres de 35 o más años y muy especialmente de 40 o más años, con una reducción de los nacimientos en el rango etario de menor riesgo como es entre los 20-29 años.

La Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología ha monitoreado las muertes maternas presentando anualmente su tendencia en Editoriales en la Revista de la Sociedad. Este año presentamos la correspondiente al 2012, con el convencimiento definitivo que el objetivo no podrá ser cumplido. En la Tabla I se presenta las causas de mortalidad materna, publicado el 23 de octubre de 2014 por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (8).

---

**Tabla I**  
**CAUSAS DE MUERTE MATERNA, CHILE 2012**

Código	Descripción	n
O00	Embarazo ectópico	1
O03	Aborto espontáneo	1
O06	Aborto no especificado	2
O14	Hipertensión gestacional con proteinuria significativa	8
O15	Eclampsia	2
O26	Atención a la madre por otras complicaciones principalmente relacionadas con el embarazo	2
O42	Ruptura prematura de membranas	1
O45	Desprendimiento prematuro de la placenta	2
O62	Anormalidades de la dinámica del trabajo de parto	1
O67	Trabajo de parto y parto complicados por hemorragia intraparto, no clasificados en otra parte	2
O85	Sepsis puerperal	2
O95	Muerte obstétrica de causa no especificada	2
O96	Muerte materna debida a cualquier causa obstétrica que ocurre después de 42 días pero ante de un año del parto	12
O98	Enfermedades maternas infecciosas y parasitarias clasificables en otra parte, pero que complica el embarazo, el parto y el puerperio	1
O99	Otras enfermedades maternas clasificables en otra parte, pero que complican el embarazo, el parto y el puerperio	15
Todos		54

Observamos que por primera vez el INE informa las muertes maternas que ocurren después de los 42 días pero antes de 1 año posparto (Código O96), con 12 muertes adicionales, dando un total de 54 muertes maternas en 2012. Es obvio pensar que años anteriores también hubo muertes maternas entre los 42 días y un año posparto, pero esas muertes no se informaban en los Anuarios de Estadísticas Vitales del INE. El Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) del MINSAL informa 10 muertes maternas tardías entre los años 2000-2011 (9); la disparidad de las cifras informadas entre el periodo 2000-2011 (10 muertes) y el año 2012 (12 muertes) sugiere un sub-registro antes de 2012. Si continúa ese informe anual, se estará sincerando las cifras y las hará de mayor confiabilidad, ya que es inevitable que existan sub-registros, y esta información, disminuiría en parte esos eventuales errores estadísticos. Sin embargo, para el seguimiento del 5°OM debemos seguir considerando la

muerte materna hasta los 42 días posparto; esto da una razón de mortalidad materna para el año 2012 de 17,22/100.000 nacidos vivos corregidos (42/243.858) y una mortalidad materna tardía de 4,92/100.000 nacidos vivos corregidos (12/243.858). En la Figura 1 se presenta la tendencia de la razón de mortalidad materna desde 1990 a 2012.

Es importante destacar que EEUU y Canadá, países desarrollados de la Región de las Américas, en el período 1990-2010, no lograron reducir la mortalidad materna y aumentaron la tendencia en 65 y 101% respectivamente (3). Dos estudios de Canadá han intentado demostrar que el aumento de la tendencia de la mortalidad materna se debe al uso de las estadísticas vitales para monitorear la tendencia, la que registraría solo entre el 40 a 60% de las muertes maternas, y también al uso actual de la CIE 10, que incorpora la muerte materna tardía, mientras que si se utiliza la información del *Canadian Institute for Health Information's hospitalization*



Figura 1. Tendencia de la razón de mortalidad materna (x 100.000 nacidos vivos corregidos), Chile 1990-2012.

database que registra la condición vital materna al alta hospitalaria, hace que la tendencia de la mortalidad materna de Canadá en el período 1996-2007 no presente cambios significativos (10,11).

Si bien agradecemos esta información, el Ministerio de Salud Pública debe desagregar las causas de muertes maternas, tanto del Código O99 (Otras enfermedades maternas clasificables en otra parte, pero que complican el embarazo, el parto y el puerperio) como las del código O96 (Muerte materna debida a cualquier causa obstétrica que ocurre después de 42 días pero antes de un año del parto), información muy importante para la formulación de políticas públicas que permitan el control de la mortalidad materna en Chile y así recuperar la tendencia descendente.

Hacemos notar que las primeras tres causas de muerte materna continúan siendo las enfermedades concurrentes (código O99) (RMM 6,15/100.000 nv), seguidas por las asociadas al síndrome hipertensivo del embarazo (códigos O14 y O15) (RMM 4,10/100.000 nv) y al aborto (códigos O3 y O6) (RM 1,23/100.000 nv) (Tabla II).

En la Tabla III se presenta las muertes maternas y razón de mortalidad materna según rangos

de edad de la madre. No hubo muertes maternas en adolescentes menores de 15 años y en mujeres de 50 o más años. Debimos lamentar 3 muertes maternas en adolescentes de 15-19 años, una de ellas después de los 42 días posparto; además hubo 5 muertes maternas en mujeres de 40 o más años, una de ellas también después de los 42 días posparto. Se aprecia la tendencia al aumento de la mortalidad materna desde los 35 años.

Los profesionales encargados del cuidado de la salud materna y perinatal deben continuar esforzándose para controlar este flagelo, más allá del 2015, con capacitación permanente, prevención y programación del embarazo en mujeres con patologías crónicas pregestacionales y en edad materna avanzada, como también evitando las muertes maternas de adolescentes con educación en afectividad y sexualidad, respetando siempre la vida del ser humano en gestación.

Dr. Enrique Donoso S.  
Editor Jefe.

Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

**Tabla II**  
**NÚMERO DE MUERTES Y RAZÓN DE MORTALIDAD MATERNA EN LAS TRES PRIMERAS CAUSAS DE MUERTE SEGÚN EDAD MATERNA, CHILE 2012**

Edad materna (años)	Códigos CIE 10		
	Enfermedades concurrentes (O99) n (RMM)*	Síndrome hipertensivo (O14; O15) n (RMM)*	Aborto (O3; O6) n (RMM)*
<15	-	-	-
15-19	-	-	-
20-24	3 (5,1)	-	-
25-29	3 (5,2)	2 (3,5)	-
30-34	2 (3,8)	4 (7,6)	2 (3,8)
35-39	4 (12,7)	4 (12,7)	-
40-44	1 (11,8)	-	1 (11,8)
45-49	2 (429,2)	-	-
50-55	-	-	-
Total	15 (6,15)**	10 (4,10)**	3 (1,23)**

RMM: razón de mortalidad materna.

\*x 100.000 nacidos vivos ocurridos e inscritos.

\*\*x 100.000 nacidos vivos corregidos.

**Tabla III**  
**MUERTES MATERNAS Y RAZÓN DE MORTALIDAD MATERNA SEGÚN RANGOS DE EDAD DE LA MADRE, CHILE 2012**

Edad materna (años)	NVOI	MM	MMT	RMM	RMMT
<15	879	-	-	NA	NA
15-19	34.305	2	1	5,83	2,92
20-24	58.146	4	2	6,88	3,44
25-29	57.491	9	2	15,65	3,48
30-34	52.386	12	3	22,91	5,73
35-39	31.475	11	3	34,95	9,53
40-44	8.449	2	1	23,67	11,84
45-49	466	2	-	429,18	NA
50-55	8	-	-	NA	NA
NE	30				
Total	243.635	42	12	-	-

NE: no especificado. NA: no aplica. NVOI: nacidos vivos ocurridos e inscritos. MM: muertes maternas. MMT: muertes maternas tardías. RMM: razón de mortalidad materna. RMMT: razón de mortalidad materna tardía.

**REFERENCIAS**

1. United Nations. United Nations Millennium Declaration. Resolution adapted by the General Assembly, 55th Session of the United Nations General Assembly, New York, September 18, 2000.
  2. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo del Milenio. Informe de 2012. Nueva York. 2012. Disponible en: [http://www.un.org/spanish/millenniumgoals/pdf/mdg\\_2012\\_foreword\\_overview.pdf](http://www.un.org/spanish/millenniumgoals/pdf/mdg_2012_foreword_overview.pdf). [Consultado el 5 de abril de 2011].
  3. WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2012. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631_eng.pdf). [Consultado el 5 de abril de 2011].
  4. World Health Organization. Maternal Mortality Country Profiles. Global Health Observatory. Disponible en: [http://www.who.int/gho/maternal\\_health/countries/en/](http://www.who.int/gho/maternal_health/countries/en/). [Consultado el 14 de julio de 2014].
  5. Donoso Siña E. [The reduction in maternal mortality in Chile, 1990-2000]. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2004;15(5):326-30. [Article in Spanish].
  6. Donoso E. Mortalidad materna en Chile, 2000-2004. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006;71(4):246-51.
  7. Donoso E, Carvajal J. [The change in the epidemiological profile of maternal mortality in Chile will hinder the fulfillment of the millennium 5th goal]. *Rev Med Chile*. 2012;140(10):1253-62. [Article in Spanish].
  8. Instituto Nacional de Estadísticas, Servicio de Registro Civil e Identificación; Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Gobierno de Chile. Anuario de Estadísticas Vitales 2012. Disponible en: [http://www.ine.cl/canales/menu/publicaciones/calendario\\_de\\_publicaciones/pdf/completa\\_vitales\\_2012.pdf](http://www.ine.cl/canales/menu/publicaciones/calendario_de_publicaciones/pdf/completa_vitales_2012.pdf). [Consultado el 23 de octubre de 2014].
  9. DEIS, MINSAL. Defunciones y mortalidad materna. Chile, 2000 a 2011. Disponible en: <http://www.deis.cl/?p=2541>
  10. Temporal trends in maternal mortality in Canada I: estimates based on vital statistics data. Lisonkova S, Bartholomew S, Rouleau J, Liu S, Liston RM, Joseph KS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(10):1011-9.
  11. Temporal trends in maternal mortality in Canada II: estimates based on hospitalization data. Lisonkova S, Liu S, Bartholomew S, Liston RM, Joseph KS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(10):1020-30.
-

## Trabajos Originales

# Alto rendimiento clínico entre albuminuria semicuantitativa y proteinuria de 24 horas en pacientes con sospecha de síndrome hipertensivo del embarazo

Joaquín Errázuriz V.<sup>1</sup>, Álvaro Carrasco E.<sup>1</sup>, Fernando Ferrer M.<sup>1</sup>, Álvaro Insunza F.<sup>1</sup>, Ricardo Gómez M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología, Unidad de Gestión Clínica de la Mujer y el Recién Nacido, Hospital Padre Hurtado, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La evaluación precisa de la proteinuria constituye un pilar importante para el diagnóstico del síndrome hipertensivo del embarazo (SHE). El estándar dorado para esta medición es la recolección de orina en 24 horas, pero debido a la duración de la toma de la muestra, alternativas como la albuminuria semicuantitativa se utiliza con mayor frecuencia en los servicios de urgencia de nuestro país. **Objetivo:** Evaluar el rendimiento diagnóstico de la albuminuria semicuantitativa y su asociación con proteinuria de 24 horas en pacientes con SHE. **Métodos:** Estudio retrospectivo de 145 pacientes con sospecha de SHE atendidas en el Hospital Padre Hurtado, Chile. A todas las pacientes se le realizó albuminuria semicuantitativa (categorizada entre 0+ y 4+) y proteinuria de 24 horas (positivo si >0,3 gramos/24 horas). Se realizó análisis por grupos compuestos de albuminuria semicuantitativa y resultado positivo en proteinuria de 24 horas. **Resultados:** Se evidenció una sensibilidad de 50%, especificidad de 100%, VPP de 100%, VPN de 65,7%, LR+ de 50 y un LR- de 0,5. **Conclusión:** La albuminuria semicuantitativa  $\geq 2+$  muestra una fuerte asociación con proteinuria  $\geq 0,3$  g/24 horas y es un método rápido para evaluar SHE.

**PALABRAS CLAVE:** *Síndrome hipertensivo del embarazo, albuminuria semicuantitativa, proteinuria de 24 horas*

## SUMMARY

**Background:** One of the basis for the diagnosis of pregnancy induced hypertension syndrome (PIHS), includes the precise evaluation of proteinuria. The gold standard for its evaluation is the collection of a 24-hour urine specimen, but because it is a slow method, other alternatives, such as semi-quantitative albuminuria have been used more frequently on our emergency rooms. **Objective:** To assess the diagnostic performance of semi-quantitative albuminuria and its association with proteinuria measured in a 24-hour urine specimen collection, in patients with PIHS. **Methods:** Retrospective study of 145 patients with clinical suspicion of PIHS who assisted to Hospital Padre Hurtado, Chile. Semi-quantitative albuminuria (categorized as 0 to 4+) and proteinuria measured in a 24-hour urine specimen collection was measured on every patient. Abnormal values of proteinuria were considered when values exceeded 0.3 g/24 hours. Composite outcomes analysis was done between albuminuria groups and positive proteinuria in 24 hrs. **Results:** Sensibility and specificity of semi-quantitative albuminuria was of 50% and 100%, respectively, with a PPV: 100%, NPV: 65.7%, LR+: 50 and a LR-: 0.5. **Conclusion:** semi-quantitative albuminuria  $\geq 2+$  shows a strong association with proteinuria  $\geq 0.3$  g/24 hours and it could be used as a fast method to assess PIHS.

**KEY WORDS:** *Pregnancy induced hypertension syndrome, semi-quantitative albuminuria, 24-hour urine proteinuria collection*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) es una de las principales causas de muerte materna y morbimortalidad fetal en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen anualmente más de 166 mil muertes por preeclampsia y su incidencia es de 5 a 10% (1). En Chile, su prevalencia varía entre el 7 y 10%, siendo la primera causa de muerte materna desde 1990. En el período 1990-2000 hubo 181 muertes, con un promedio de 16,5 muertes/año, mientras que en el período 2000-2004 hubo 52 fallecimientos con un promedio de 10,4 muertes/año y de ellos, 34 fueron por eclampsia (65,4%) (2). Adicionalmente, esta patología genera una alta tasa de complicaciones neonatales dadas por parto de pretérmino, restricción del crecimiento y muerte neonatal (3,4).

El enfoque clínico de la paciente está dirigido a evaluar la severidad de la patología, realizar el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de hipertensión del embarazo y precisar la magnitud del daño causado por la hipertensión arterial (HTA) en los parénquimas maternos. Dentro de este contexto, la evaluación precisa de la proteinuria constituye un pilar importante para el diagnóstico del SHE.

Debido a que este síndrome constituye un amplio espectro de patologías con una significativa morbi-mortalidad, se requiere un diagnóstico preciso y rápido para así poder ofrecer el manejo adecuado. El estándar dorado para la medición de la proteinuria es la recolección de orina en 24 horas (5,6,7). Sin embargo, esta prueba genera múltiples inconvenientes tanto para la paciente por el tiempo requerido para la recolección, como para las instituciones, ya que aumenta la estancia hospitalaria y se suma la recolección parcial de la muestra lo que retrasa el diagnóstico y la toma de decisiones. Debido a esto, se han planteado alternativas tales como tiras urinarias reactivas, recolecciones de orina en periodos más cortos, relaciones urinarias Proteína/Creatinina y la albuminuria semicuantitativa presente en la orina en pacientes con sospecha de SHE (8,9,10).

La albuminuria semicuantitativa es posiblemente uno de los test más utilizados en las urgencias de nuestro país. Esta prueba consiste en utilizar ácido sulfosalicílico al 30%. Este reactivo químico es capaz de producir la precipitación de proteínas a través de la acidificación de la orina. Los resultados positivos se pueden interpretar como un posible indicio de complicaciones hipertensivas en el embarazo, infección del tracto urinario o enfermedad renal crónica (11). A pesar de las implicancias tanto en el diagnóstico como pronóstico del embarazo, su cuantificación y asociación con las complicaciones del SHE son desconocidas. El número de

estudios realizados hasta la fecha son escasos y no permiten concluir con real certeza la asociación que existe entre sus valores y la proteinuria de 24 horas.

De acuerdo a este planteamiento, el objetivo de este estudio fue determinar el rendimiento diagnóstico de la albuminuria semicuantitativa y su asociación con proteinuria de 24 horas en pacientes con sospecha de SHE.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se utilizó información almacenada en la base electrónica de ingresos de urgencias y posteriormente en las fichas respectivas de la unidad de Obstetricia del Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile. Se incluyeron a todas las pacientes con embarazo mayor a 20 semanas que fueron hospitalizadas por sospecha de SHE, durante el período comprendido entre Enero y Diciembre de 2011. Se registraron características demográficas de la población en estudio (edad, paridad, edad gestacional, peso recién nacido, vía del parto). Se extrajeron de la base de datos electrónica de urgencia ginecológica los resultados de la prueba de albuminuria semicuantitativa tomados al ingreso, en pacientes con cifras tensionales  $\geq 140/90$  mmHg en 2 determinaciones, clínica de SHE (tinnitus, fotopsia o epigastralgia), o con diagnóstico previo de hipertensión crónica (HTAc).

El test de albuminuria semicuantitativa se realizó tomando una alícuota de orina de 5 ml que se mezcló con tres gotas del ácido sulfosalicílico al 30%, creándose un gradiente de turbidez. Los hallazgos se clasificaron como sigue: Negativa: sin turbidez; 1+: hay turbidez no granular; 2+: hay turbidez granular; 3+: turbidez considerable con aglutinación; 4+: turbidez densa con masa granular aglutinada de gran tamaño que puede solidificarse (12) (Figura 1). Esta interpretación fue realizada por la matrona de turno. Se excluyeron a pacientes en trabajo de parto, sangrado vaginal, pacientes con disfunción renal, parto con menos de 24 horas después del ingreso, no realización de sedimento urinario al ingreso, o no recolección de orina de 24 horas por normalización de la presión arterial en su hospitalización.

Se revisaron las fichas de todas las pacientes hospitalizadas con sospecha de SHE con las características descritas y que presentaron cifras tensionales elevadas a las 6 horas de su hospitalización, con indicación de proteinuria de 24 horas. Esto consistió en solicitar a la paciente recolectar orina durante ese período y su posterior cuantificación de proteínas en laboratorio. Se consideró proteinuria anormal cuando el valor fue  $\geq 0,3$  gramos en 24 horas.



Figura 1. Ejemplo de albuminuria semi-cuantitativa. De izquierda a derecha: albuminuria negativa (0+), 1+, 2+, 3+, 4+.

Toda la información se descargó en una base de datos Microsoft Excel 2000. Se calcularon los valores de Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN); Likelihood Ratio positivo (LR+) y negativo (LR-). Las comparaciones univariadas de datos dicotómicos se realizaron con el Test Exacto de Fisher. Las comparaciones entre grupos se realizaron con el test de Kruskal - Wallis para datos no paramétricos. El análisis post - hoc de comparaciones por pares para esta prueba fue realizado usando el procedimiento de Dunn con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Las correlaciones fueron realizadas usando Rho de Spearman para datos no paramétricos. Se consideró diferencia significativa un valor  $p < 0,05$  (dos colas). Los datos fueron analizados con el software estadístico SPSS (v 22.0).

## RESULTADOS

Durante el período estudiado, hubo un total de 145 pacientes hospitalizadas por sospecha de SHE con embarazo mayor a 20 semanas. Las características demográficas se describen en la Tabla I. Los elementos clínicos sugerentes de SHE más frecuentes al ingreso fueron: cifras tensionales elevadas ( $\geq 140/90$  mmHg) (93 casos; 64%), clínica de SHE asociado a albuminuria semicuantitativa (+) (34 casos; 23%), o con diagnóstico previo de HTAc (18 casos; 13%).

Los hallazgos del test de albuminuria semicuantitativa tomado al ingreso, clasificados en cruces fueron: negativo (0+) en 40 (27,6%); 1+ en 68 (46,9%); 2+ en 14 (9,7%); 3+ en 12 (8,3%) y 4+ en 11 (7,6%) pacientes, respectivamente (Tabla II).

Para evaluar asociación entre albuminuria

semicuantitativa y proteinuria en 24 horas se dividieron los resultados en 2 grupos, 0 - 1+ y 2 - 4+. Al realizar el análisis de rendimiento del test diagnóstico se evidenció una sensibilidad de 50%, especificidad de 100%, VPP de 100%, VPN de 65,7%, LR+ (no calculable), y un LR- de 0,50. La asociación compuesta (0 - 1+, 2 - 4+) evaluada con Test Exacto de Fisher fue 47,66 ( $p < 0,001$ ). No se evidenciaron casos de proteinuria  $\geq 0,3$  gramos en 24 horas con albuminuria semicuantitativa negativa (Tabla III).

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**  
**DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**  
**Y RESOLUCIÓN DEL PARTO**

Características de la población en estudio	
Edad (años)	26,3 $\pm$ 7,53
Paridad	Rango: 0-7
Edad gestacional al ingreso	31 $\pm$ 6 s
Peso recién nacido	3.289 $\pm$ 675 g
Clínica de ingreso:	
PA $\geq 140/90$ mmHg	93 (64%)
Clínica de SHE+Albuminuria (+)	34 (23%)
Hipertensión arterial crónica	18 (13%)
Vía de parto:	
Vaginal	98 (67,1%)
Fórceps	10 (6,8%)
Cesárea	38 (26,1%)

Posteriormente se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para determinar diferencias en los resultados de proteinuria de 24 horas entre los grupos que diferían en su albuminuria semicuantitativa: negativa (0+) (n=40), 1+ (n=68), 2+ (n=14), 3+ (n=12) y 4+ (n=11). Las distribuciones de las proteinurias de 24 horas no fueron similares para todos los grupos, según la inspección visual de un diagrama de cajas. Las proteinurias de 24 horas fueron significativamente diferentes entre los distintos niveles de albuminuria semicuantitativa,  $\chi^2$  (3 GL)=110,208;  $p<0,001$ . El análisis post hoc reveló diferencias estadísticamente significativas en las proteinurias de 24 horas entre los grupos de albuminuria semicuantitativa: Negativa (0+) y 1+ ( $p<0,001$ ), Negativa (0+) y 2+ ( $p<0,001$ ), Negativa (0+) y 3+ ( $p<0,001$ ), Negativa (0+) y 4+ ( $p<0,001$ ); 1+ y 2+ ( $p<0,001$ ), 1+ y 3+ ( $p<0,001$ ), 1+ y 4+ ( $p<0,001$ ), no hubo diferencias en cualquier otra combinación de grupos.

Al realizar la prueba de correlación de Spearman para distribuciones no paramétricas entre las proteinurias de 24 horas y la albuminuria semicuantitativa se observó una correlación positiva muy alta,  $Rho_s(143)=0,869$  ( $p<0,001$ ).

**Tabla II**  
**DISTRIBUCIÓN DE LA ALBUMINURIA SEMICUANTITATIVA EN FUNCIÓN DE LA PROTEINURIA DE 24 HORAS**

Albuminuria semicuantitativa	Proteinuria <0,3 g/24h	Proteinuria ≥0,3 g/24h	Total
0+	40	0	40
1+	31	37	68
2+	0	14	14
3+	0	12	12
4+	0	11	11
Total	71	74	145

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran una correlación positiva muy alta entre la albuminuria semicuantitativa y la proteinuria de 24 horas. El análisis de asociación resulta positivo y altamente significativo con albuminuria mayor o igual 2+, con una especificidad y VPP que permiten tomar una conducta clínica precoz con baja posibilidad de error. Es importante señalar que el valor de LR+ no es calculable dada la especificidad obtenida de 100% (división por cero), posiblemente relativa en función del n de la muestra.

Es importante destacar además que con un resultado de albuminuria semicuantitativa negativo no se encontraron casos de proteinuria de 24 horas mayor a 0,3 gramos, lo que permite, según nuestros resultados, excluir el diagnóstico de preeclampsia. Las comparaciones entre grupos confirman estos resultados y pueden interpretarse como que un resultado negativo (0+) tiene un 100% de rendimiento para excluir una preeclampsia, un resultado mayor a 2+ tiene un rendimiento de 100% para detectar el diagnóstico y con un resultado de 1+ solamente se predicen un 54% de las preeclampsias, no existiendo diferencias significativas para el diagnóstico cuando la albuminuria es mayor a 2+. Proponemos un esquema de manejo según resultados de proteinuria semicuantitativa (Figura 2).

Nuestros resultados configuran a la albuminuria semicuantitativa como un test diagnóstico de excelente rendimiento, permitiendo afirmar que se podría sustituir una prueba por otra con la ventaja de ser mucho menos complicada en la obtención de la información y que además está disponible de forma casi inmediata. No se encontró en la bibliografía estudios que permitan comparar conclusiones, sin embargo existe evidencia que muestra en embarazadas una gran variabilidad en la excreción de proteínas durante el día, por lo cual cualquier estudio de SHE menor a 24 horas no sería representativo (13).

**Tabla III**  
**CATEGORIZACIÓN COMPUESTA DE ALBUMINURIA 24 HRS Y ANÁLISIS DE EFICACIA DIAGNÓSTICA**

Albuminuria SC	Proteinuria ≥ 0,3 g/24h	Proteinuria < 0,3 g/24h	Total
2 - 4+	37 (A)	0 (C)	37 (A+C)
0 - 1+	37 (B)	71 (D)	108 (B+D)
Total	74 (A+B)	71 (C+D)	145

Sensibilidad:  $A/(A+B) = 37/74 = 0,5$  (50%). Especificidad:  $D/(C+D) = 71/71 = 1$  (100%). VPP:  $A/(A+C) = 37/37 = 1$  (100%). VPN:  $D/(B+D) = 71/108 = 0,657$  (65,7%). LR+:  $Sensibilidad/(1-Especificidad) = 0,5/(1-1) =$  No calculable (división por cero). LR-:  $(1-Sensibilidad)/Especificidad = (1-0,5)/1 = 0,50$ . Test Exacto de Fisher: 47,66  $p<0,001$ .

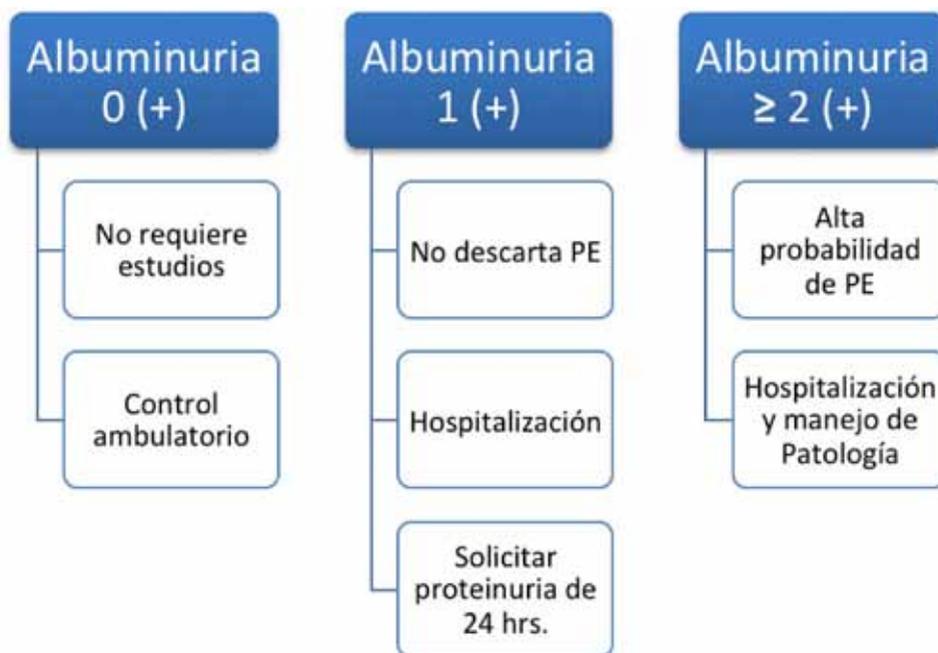


Figura 2. Esquema de manejo según albuminuria semicuantitativa.

Un elemento a considerar es la concordancia diagnóstica inter-observador. Al ser un test semicuantitativo en su esencia, la categorización final puede ser diferente según la experiencia y entrenamiento de quien realiza el test, pudiendo constituir un sesgo importante en este estudio. Se requiere investigación adicional para determinar la homologación de las mediciones en la detección de proteinuria. Ahora el énfasis debe ser mejorar las técnicas de diagnóstico de manera que podamos confirmar la presencia o ausencia de proteinuria superior a un umbral de 0,3 g/24 horas en cualquier entorno clínico, preferiblemente, con una prueba tan simple como albuminuria semicuantitativa. Si esto se hace de forma fiable, la necesidad de una confirmación a través de la proteinuria de 24 horas para un diagnóstico de preeclampsia pudiese convertirse en una cosa del pasado. Los hallazgos de este estudio podrían permitirnos orientar protocolos de manejo y optimizar la administración de los recursos disponibles en ésta y otras instituciones similares del país.

## CONCLUSIÓN

La albuminuria semicuantitativa es un método barato y simple que muestra una asociación significativa con proteinuria  $\geq 0,3$  g/24 horas cuando

el resultado es  $\geq 2+$  y que permitiría descartar el diagnóstico de preeclampsia si la albuminuria resulta negativa. Este resultado permitiría agilizar el manejo de las pacientes con SHE en quienes se sospecha preeclampsia, modificando la conducta clínica, muchas veces retrasada por el estándar dorado actual como es la albuminuria de 24 horas.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy Am J Obstet Gynecol 1998;158:80-3.
2. Donoso Siña E. Reducción de la mortalidad materna en Chile de 1990 a 2000. Rev Panam Salud Pública 2004;15:326-30.
3. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, et al. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. Am J Epidemiol 2002;155:203-9.
4. Eskild A, Romundstad PR, Vatten LJ. Placental weight and birth weight: does the association differ between pregnancies with and without preeclampsia? Am J Obstet Gynecol 2009;201:595.e1-e5.
5. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994;171:984-9.

6. Côté AM, Firoz T, Mattman A, *et al.* The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:625.e1-6.
  7. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:848-52.
  8. McElderry LM, Tarbit IF, Cassells-Smith AJ. Six methods for urinary protein compared. *Clin Chem* 1982;28:356-60.
  9. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:117-23.
  10. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:808-11.
  11. Airoidi, J. Weinstein L. Clinical Significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 2007;62:117-24.
  12. Zweig M H, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561-77.
  13. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:869-72.
-

## Trabajos Originales

# Resultado perinatal de embarazos gemelares atendidos en dos instituciones de alta complejidad en Bogotá, Colombia

Saulo Molina Giraldo, MSc<sup>1</sup>, José María Araméndiz<sup>1</sup>, Sandra Liliana Beltrán A.<sup>1</sup>, José Luis Rojas Arias<sup>1</sup>, Edgar Acuña Osorio<sup>1</sup>, Armicson Felipe Solano Montero.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Terapia, Cirugía Fetal y Fetoscopia, División de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital de San José; Unidad de Medicina Materno Fetal, Fetoscopia y Cirugía Fetal, Clínica Colsubsidio Orquídeas, Centro de Investigación en Salud Colsubsidio – CINCO; Departamento de Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS, Bogotá D.C., Colombia.

## RESUMEN

**Introducción:** Los embarazos múltiples presentan riesgos de diferente naturaleza, frecuencia y severidad, debido a su comportamiento fisiopatológico particular según las características placentarias, impactando directamente en los resultados perinatales. **Objetivo:** Evaluar los resultados perinatales en embarazos gemelares teniendo en cuenta las características maternas, el resultado obstétrico, la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. **Métodos:** Estudio descriptivo de los resultados perinatales de embarazos gemelares en dos instituciones con presencia de grupo de medicina materno fetal, por medio de revisión de historias clínicas maternas y neonatales entre enero de 2009 y diciembre de 2012. **Resultados:** El promedio de edad materna fue  $28,6 \pm 6$  años, se incluyeron 438 gestantes y 885 gemelos de un total de 490 gestaciones múltiples, con nacimiento a las  $34 \pm 4,1$  semanas de edad gestacional. Se presentó morbilidad neonatal severa en 127 casos (14,3%), mortalidad neonatal temprana en 18 casos (2%), admisión a la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal en 282 casos (31,8%), la causa de ingreso más frecuente fueron las complicaciones respiratorias en 275 casos (31%). **Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que el embarazo múltiple en nuestro medio, está asociado a complicaciones maternas, fetales, y neonatales, similar a lo reportado en la literatura, siendo mayores en los embarazos monocoriales biamnióticos. Se enfatiza en los embarazos múltiples, el cuidado prenatal, durante el nacimiento y postnatal, con el fin de mejorar los resultados tanto maternos como perinatales.

**PALABRAS CLAVES:** Gemelos, embarazo múltiples, morbimortalidad perinatal, perinatología

## SUMMARY

**Introduction:** The risk of multiple pregnancies experience different nature, frequency, and severity, given its particular pathophysiological behavior as placental characteristics, directly impacting perinatal outcomes. **Objective:** To evaluate perinatal outcomes in twin pregnancies taking into account maternal characteristics, obstetric outcome, morbidity and fetal and neonatal mortality. **Methods:** Descriptive study of perinatal outcome of twin pregnancies in two institutions with presence of maternal fetal medicine group, through review of maternal and neonatal medical records between January 2009 and December 2012. **Results:** The mean maternal age was  $28.6 \pm 6$  years, 438 pregnant women and 885 twins of a total of 490 multiple pregnancies were included, with birth at  $34 \pm 4.1$  weeks gestational age. Severe neonatal morbidity in 127 cases (14.3 %), early neonatal mortality in 18 cases (2%), admission to the Neonatal Intensive Care Unit in 282 cases (31.8%), the cause was submitted admission were more frequent respiratory complications in 275 cases (31%). **Conclusions:** Our findings suggest that multiple pregnancies in our environment, is associated with maternal, fetal, and neonatal complications, similar to that reported in the literature, being

higher in monochorionic diamniotic pregnancies. So should emphasize prenatal care, during childbirth and postnatal care in multiple pregnancies, in order to improve both maternal and perinatal outcomes.

**KEY WORDS:** *Twins, multiple pregnancy, perinatal morbimortality, perinatology*

## INTRODUCCIÓN

Los embarazos múltiples representan aproximadamente el 1% de los nacimientos, con aumento de sus tasas en las últimas décadas debido a la tendencia femenina de iniciar la gestación a edades tardías, y el uso de métodos de reproducción asistida (1-4). Las gestaciones dobles son los embarazos múltiples más frecuentes (95-98%), sin embargo, representan tan solo el 3% del total de recién nacidos vivos (2,4) y aún así, se relacionan con un 7,5-10% de mortalidad y alrededor del 21% de morbilidad perinatal (3, 5-8) con una alta tasa de compromiso materno y fetal, impactando social, cultural y económicamente en la población a pesar del aumento progresivo en la sobrevivencia global, por lo que los cuidados maternos, fetales y perinatales siguen siendo un reto en la actualidad (9).

Los embarazos múltiples se dividen según la cigocidad y corionicidad dependiendo del momento de la división celular, siendo la corionicidad el aspecto relevante para los resultados perinatales (9,10). Se clasifican en monocigóticos y bicigóticos, teniendo 3 a 10 veces más complicaciones y riesgos los embarazos monocigóticos (6,11,12). Si bien, el riesgo materno es similar, el riesgo fetal es sustancialmente mayor en embarazos monocoriales en comparación con los bicoriales (13,14).

El embarazo múltiple expone a las madres y a su descendencia a riesgos extremadamente altos, especialmente en países en vía de desarrollo. No hay estudios suficientemente grandes sobre los resultados perinatales y maternos del embarazo gemelar en estas poblaciones (15).

El objetivo de este trabajo es evaluar los resultados perinatales en este tipo de embarazos en dos instituciones de referencia con presencia de grupo de alto riesgo obstétrico en un periodo de tres años, teniendo en cuenta el resultado obstétrico, morbilidad, mortalidad fetal y neonatal.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo en el Hospital de San José y la Clínica Colsubsidio Orquídeas entre 01 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2012. Se tomó el universo de la población incluyendo pacientes con embarazo gemelar, sin distinción de corionicidad y cigocidad, valoradas por la unidad de medicina materno fetal de cada institución, identificadas a través de las bases de datos del servicio de estadística, unidad de recién

nacidos, certificados de recién nacidos vivos y de defunción, registros de patología, y de sala de partos. Se realizó revisión de los registros clínicos tanto maternos como de cada uno de los neonatos, extrayendo la información desde la primera valoración institucional hasta el egreso hospitalario, que se consideró de relevancia para el estudio. Se excluyeron pacientes con datos insuficientes.

Las variables usadas comprendieron datos sociodemográficos, antecedentes, datos de la gestación, vía del parto y resultados maternos, fetales y neonatales, enfocados en los resultados maternos (trastornos hipertensivos, síndrome HELLP, diabetes gestacional), resultados perinatales (malformaciones congénitas mayores, restricción del crecimiento intrauterino, síndrome de transfusión feto-fetal, secuencia TRAP), resultados neonatales definiendo morbilidad severa como la presencia de hemorragia intraventricular grado III o IV, enterocolitis necrotizante o requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad neonatal temprana definida como la que se presenta en los primeros 7 días.

Los datos fueron almacenados en una base de datos de Microsoft® Excel® 2011, versión 14.0.0 (100825). El análisis de la información se realizó con el programa STATA versión 12®. Las características sociodemográficas y clínicas se resumen con frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión, según el tipo de variable. El estudio fue aprobado por el Comité de ética de la facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) y el Comité de ética de la Clínica Orquídeas Colsubsidio, considerándola investigación sin riesgo.

## RESULTADOS

Se incluyeron 438 gestantes (429 gestaciones dobles y 9 triples), con un total de 885 gemelos (858 dobles y 27 triples). La prevalencia de los embarazos gemelares en el Hospital de San José fue 1,5% y en la Clínica Orquídeas de 1,7%.

La edad materna promedio fue de  $28,6 \pm 6$  años; 319 pacientes eran multíparas (72,8%), 119 primíparas (27,1%), 1 gestante tenía antecedente de embarazo gemelar (0,1%). Los antecedentes médicos predominantes fueron las patologías endocrinológicas que se presentaron en 49 pacientes (11,1%) siendo la más frecuente el hipotiroidismo; 18 pacientes eran fumadoras (4,1%). Las características sociodemográficas y clínicas de las gestantes se describen en la Tabla I.

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y MATERNAS EN 438 EMBARAZOS MÚLTIPLES**

Variable	n	%
Ocupación:		
Empleada	223	(51,0)
No empleada	136	(31,0)
No declara	73	(17,0)
Sin datos	6	(1,4)
Antecedentes médicos:		
Endocrinológicos	49	(11,1)
Infecciosos	48	(11,0)
Cardiovasculares	15	(3,5)
Malformaciones	4	(1,0)
Antecedentes tóxicos:		
Fumadora	18	(4,1)
Alcohol	5	(1,1)
Ambos	9	(2,0)
Antecedentes gineco-obstétricos:		
Primigestas	119	(27,2)
Multigestas	319	(72,8)
Antecedente de gemelar	1	(0,1)
Tipo de embarazo por ecografía:		
Bicorial Biamniótico	236	(54,0)
Monocorial Biamniótico	192	(44,0)
Monocorial Biamniótico, Monocorial Monoamniótico	6	(1,4)
Tricorial Triamniótico	3	(0,7)
Monocorial Monoamniótico	1	(0,2)
Multiplicidad:		
Doble	429	(98,0)
Triple	9	(2,0)
Patologías maternas:		
Hipertensión en el embarazo	104	(23,8)
Diabetes en el embarazo	32	(7,3)
Síndrome HELLP	17	(3,9)
Vía del parto:		
Cesárea	416	(95,0)
Vaginal	22	(5,0)

Las gestaciones fueron clasificadas según multiplicidad, encontrándose 9 embarazos triples (2%), y según corionicidad y amnionicidad con predominio de los bicoriales biamnióticos en 236 casos (53,8%), seguido de monocorial biamniótico 198 casos (45,2%), monocorial-monoamniótico 1 caso (0,3%) y tricorial-triamniótico 3 casos (0,6%); 328 pacientes tuvieron parto pretérmino (74,8%) y 110 (25,1%) a término. La edad gestacional promedio de finalización del embarazo fue  $34 \pm 4,1$  semanas. La vía del parto más frecuente fue la cesárea en 416 casos (95%).

Las patologías maternas presentadas durante

el embarazo fueron enfermedad hipertensiva en 104 pacientes (23,8%), de las cuales 67 (25,3%) correspondían a preeclampsia severa, 21 (4,8%) a hipertensión gestacional, 7 (1,6%) a hipertensión crónica, 7 (1,6%) a preeclampsia no severa, 2 (0,5%) a hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada. Se presentó síndrome HELLP en 17 casos (3,9%). Diabetes gestacional en 20 casos (4,6%), y diabetes pregestacional en 3 casos (0,7%). Se documentó infección en 42 casos (9,6%), siendo más frecuente la corioamnionitis en 11 casos (2,5%), seguida por infección de vías urinarias en 8 casos (1,9%).

Las patologías fetales encontradas fueron restricción selectiva del crecimiento intrauterino en 58 gestaciones (13,2%), síndrome de transfusión feto-fetal en 22 casos (5,0%), secuencia TRAP en 4 casos (0,9%), y muerte fetal en 34 gestaciones (7,7%). Hubo muerte intrauterina de un feto en 16 embarazos (3,6%) y muerte de ambos fetos en 17 casos (3,8%), con promedio de edad gestacional de 25,1  $\pm$  5,7 semanas (Tabla II).

**Tabla II**  
**CARACTERÍSTICAS DE LAS PATOLOGÍAS FETALES EN 885 FETOS DE EMBARAZOS MÚLTIPLES**

Patología fetal	n	%
Restricción del crecimiento intrauterino selectivo	58	(13,2)
Síndrome de trasfusión feto-fetal	22	(5,0)
Feto acárdico	4	(0,9)
Muerte fetal:	34	(7,7)
- Gestación doble	32	(7,3)
- Gestación triple	2	(0,4)
- Un solo feto	16	(3,6)
- Ambos fetos	17	(3,8)
- Tres fetos	1	(0,2)

La discordancia de peso neonatal entre los gemelos ocurrió en un 20% de los embarazos múltiples, los resultados se expresaron de acuerdo a las semanas de gestación, entre 20-25 semanas (7%), 26-30 semanas (11,1 %), 31-35 semanas (1,37%). No hubo discordancia de pesos en embarazos mayores de 35 semanas.

Las características neonatales se muestran en la Tabla III. Se presentó morbilidad neonatal severa en 127 casos (14,3%), con predominio en el segundo neonato en 105 casos (11,8%). Hubo mayor morbilidad en gestaciones dobles (123 casos; 13,8%), y fue mayor en embarazos monocoriales biamnióticos (64 casos; 7,2%). La mortalidad neonatal temprana se presentó en 18 casos (2%), únicamente en gestaciones dobles, siendo más frecuente en embarazos monocoriales biamnióticos. De los neonatos evaluados se presentó mortalidad temprana en ambos neonatos en 13 casos (1,5%) y en un solo neonato en 5 casos (0,5%).

Requirieron hospitalización en unidad de cuidado intensivo neonatal 282 casos (31,8%), y las causas más frecuentes fueron: disfunción pulmonar en 275 casos (31%), bajo peso en 55 casos (6,2%) y sepsis en 44 casos (4,9%). Las malformaciones mayores se presentaron en 22 casos (2,5%), siendo las más frecuentes las múltiples asociaciones que se presentaron en 3 casos (0,3%).

## DISCUSIÓN

Los resultados perinatales de los embarazos gemelares continúan siendo un reto para la medicina materno fetal, por su asociación con una alta morbi-mortalidad materno y perinatal, siendo de vital importancia su identificación y manejo temprano (2,15-17).

En esta serie la prevalencia de gestaciones múltiples es de 1,5% en el Hospital de San José y 1,7% en la Clínica Colsubsidio Orquídeas en un periodo de tres años, siendo menor a las publicadas en las guías de práctica clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social correspondientes al 3% (2), pero similares a lo reportado por Vayssière y cols en Francia en 2008 de 1,5% (18). Sin embargo, se conoce que la tasa de embarazo gemelar varía según la raza, la edad materna, y la situación geográfica, reportándose tasas entre 1,8 a 3,2% (3).

La edad materna promedio de presentación del embarazo múltiple en nuestro estudio fue de 28 años, similar a lo reportado en otros estudios en donde el 87% se presentaron entre 18-35 años de edad (15). La multiparidad también ha sido asociada como factor de riesgo para embarazo múltiple (15); en nuestro estudio el 72,8% de los embarazos gemelares se presentó en multíparas, encontrándose predominio de gestaciones dobles (98%), similar a lo reportado por Ananth y Chauhan (95%) (4).

El embarazo múltiple se ha asociado a altas tasas de parto pretérmino, que se han reportado hasta del 60% (4,15). En este estudio, encontramos tasas más altas (74,8%), con edad gestacional promedio de finalización del embarazo de 34 semanas, acorde a lo reportado por Lee (19). Siendo la vía del parto más frecuente la cesárea (95%), mucho mayor a lo reportado en la literatura (15), esto es debido a la aplicación del protocolo institucional en el que los embarazos múltiples se finalizan por cesárea. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el parto vaginal se ha reportado en otras series hasta en el 57% (15).

El embarazo gemelar tiene mayor probabilidad de complicaciones maternas como trastornos hipertensivos, diabetes, anemia, parto pretérmino, hemorragia posparto y mortalidad materna (1,15,20,21). En nuestro estudio, las complicaciones maternas más frecuentes fueron los trastornos hipertensivos del embarazo en sus diferentes presentaciones (23,8%), similar a lo reportado por Young y Wylie con tasas hasta del 20% (21), seguida por diabetes gestacional, aunque estudios previos son contradictorios en cuanto al riesgo de diabetes gestacional en embarazos múltiples (21).

**Tabla III**  
**CARACTERÍSTICAS NEONATALES EN 885 NEONATOS**

Peso neonatal (g)	$\bar{X}$	$\pm$ DE
- Neonato 1	1997,5	618,7
- Neonato 2	1969,5	627,7
- Neonato 3	1298,4	705,5
Varías	n	%
Discordancia de pesos fetales	88	20
Morbilidad neonatal severa	127	(14,3)
Malformación fetal mayor	22	(2,5)
Mortalidad neonatal temprana	18	(2,0)
Un solo neonato	5	(0,5)
Ambos neonatos	13	(1,5)
Sin información	3	(0,3)
Diagnósticos clínicos neonatales en UCIN	n	%
- Disfunción pulmonar	275	(31,0)
- Bajo peso	55	(6,2)
- Riesgo metabólico	20	(2,2)
- Sepsis	44	(4,9)
- Pretérmino	14	(1,5)
- Remitido	6	(0,6)

El embarazo múltiple esta asociado con mayor frecuencia a resultados adversos y complicaciones perinatales, siendo la prematuridad la principal causa (1,5). Otras complicaciones son: anomalías fetales, bajo peso al nacer, parálisis cerebral, retraso en el desarrollo psicomotor, alteraciones en el comportamiento, así como enfermedad pulmonar y muerte entre el 2-7% de los casos (5,16,22) y las dependientes de la corionicidad como síndrome de transfusión feto-fetal (STFF), restricción selectiva de crecimiento intrauterino y secuencia TRAP (1).

En nuestro estudio, se encontró restricción selectiva del crecimiento intrauterino en el 13,2% de los casos, similar a lo reportado por Valsky y cols con rangos entre 11,3-19%, tomando como criterio diagnóstico la diferencia de pesos fetales mayor del 25% (23). El STFF se presentó en el 5%, inferior a lo reportado en la literatura (10-15%) (1). La secuencia TRAP se presentó en el 0,9% acorde con lo reportado por Chaloui y cols con presentación en el 1% de los embarazos monocoriales (13). Las malformaciones fetales mayores se presentaron en el 2,5% y la muerte fetal en el 7,7% similar a lo reportado en la literatura (16,22).

Se presentó morbilidad neonatal severa en 127 casos (14,3%), similar a lo reportado por Gezer y

cols (8), con tasas de 15,4%, a pesar de las altas tasas de prematuridad que encontramos en nuestra población de 74,8% comparado con el 53,3% reportado en ese estudio. La morbilidad neonatal fue más frecuente en el segundo gemelo en 105 casos (12%), acorde a lo descrito en la literatura, en donde históricamente se han reportado peores resultados en el segundo gemelo (6), el 14% (123 casos) se presentó en embarazos dobles, siendo mayor en embarazos monocoriales biamnióticos en 64 casos (7%), similar a lo reportado en estudios previos (8).

Los nacimientos por embarazos gemelares generan una alta proporción de partos pretérmino y aumento en la demanda de los servicios de cuidados intensivos neonatales (4,15). En este estudio, el ingreso a la unidad de cuidado intensivo neonatal se requirió en 282 casos (31,8%), siendo la causa más frecuente el síndrome de dificultad respiratoria en el 31% de los casos, seguida de bajo peso al nacer y sepsis en 6,2 y 4,9% respectivamente, similar a lo reportado en estudios previos, en donde el ingreso a unidad de cuidado intensivo neonatal se requirió en el 28% de los casos y la principal causa de ingreso fue el síndrome de dificultad respiratoria (8). En nuestro estudio, se presentó mortalidad

neonatal temprana en 18 casos (2%), inferior a lo reportado en el estudio de Turquía, en donde se encontraron tasas de mortalidad neonatal temprana de 4,5% (8).

En nuestro conocimiento esta es la serie más grande de gestaciones múltiples en Latinoamérica, se estudiaron variables maternas, fetales y neonatales lo que permite establecer los resultados maternos y perinatales del embarazo múltiple. Se incluyeron todos los embarazos gemelares sin distinción de corionicidad y cigocidad, y es el primer estudio que establece la prevalencia de las complicaciones de estas gestaciones en nuestro país. Sin embargo, como limitaciones se presentaron dificultades por pérdida de información, dado por el carácter retrospectivo del estudio, pero consideramos que esto no invalida sus resultados.

## CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que el embarazo múltiple en nuestro medio está asociado a complicaciones maternas, fetales y neonatales, similar a lo reportado en la literatura, siendo mayores en los embarazos monocoriales biamnióticos. Se debe enfatizar el cuidado prenatal, durante el nacimiento, y cuidado postnatal en los embarazos múltiples, con el fin de mejorar los resultados maternos y perinatales en nuestra población.

## REFERENCIAS

- Bricker L. Optimal antenatal care for twin and triplet pregnancy: the evidence base. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(2):305-17.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y manejo del embarazo múltiple. Evidencias y recomendaciones. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-628-13. Mexico, D.F.: IMSS; 2013. p. 98.
- Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):305-15.
- Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol* 2012;36(3):156-61.
- Black M, Bhattacharya S. Epidemiology of multiple pregnancy and the effect of assisted conception. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):306-12.
- Ingram Cooke RW. Does neonatal and infant neurodevelopmental morbidity of multiples and singletons differ? *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):362-6.
- Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Single twin demise: consequence for survivors. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):319-26.
- Gezer A, Rashidova M, Güralp O, Oçer F. Perinatal mortality and morbidity in twin pregnancies: the relation between chorionicity and gestational age at birth. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(2):353-60.
- Wimalasundera RC. Selective reduction and termination of multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):327-35.
- Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):336-41.
- Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martínez JM, *et al*. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(1):28-34.
- Sau A, Weber M, Shennan AH, Maxwell D. Antenatal detection of arteriovenous anastomoses in monochorionic twin pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100(1):56-9.
- Chalouhi GE, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Essaoui M, Quibel T, Ville Y. Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):349-56.
- Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, *et al*. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 1):353-60.
- Vogel JP, Tortoni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, *et al*. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One* 2013;8(8):e70549.
- Torres-Torres C, Perez-Borbon G, Benavides-Serralde JA, Guzman-Huerta ME, Hernandez-Andrade E. Prevalence and complications of monochorionic diamniotic twin pregnancy. *Ginecol Obstet Mexico* 2010;78(3):181-6.
- D'Antonio F, Bhide A. Early pregnancy assessment in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(2):201-14.
- Vayssière C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D, *et al*. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156(1):12-7.
- Lee YM. Delivery of twins. *Semin Perinatol* 2012;36(3):195-200.
- Knox E, Martin W. Multiples clinic: a model for antenatal care. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):357-61.
- Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012;36(3):162-8.
- Rand L, Eddleman KA, Stone J. Long-term outcomes in multiple gestations. *Clin Perinatol* 2005;32(2):495-513, viii.
- Valsky DV, Eixarch E, Martínez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):342-8.

## Trabajos Originales

# Características de la educación sexual escolar recibida y su asociación con la edad de inicio sexual y uso de anticonceptivos en adolescentes chilenas sexualmente activas

Electra González A. MSc<sup>1a</sup>, Temístocles Molina G.<sup>1b</sup>, Carolina Luttgés D.<sup>1c</sup>

<sup>1</sup>Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>a</sup>Asistente Social. <sup>b</sup>Bioestadístico. <sup>c</sup>Psicóloga.

## RESUMEN

*Antecedentes:* La educación sexual integral en el contexto escolar es uno de los pilares fundamentales para prevenir embarazos e infecciones de transmisión sexual en adolescentes. *Objetivo:* Analizar las características de la educación sexual escolar recibida y su asociación con la edad de inicio sexual y uso de anticonceptivo en adolescentes consultantes en un centro de salud sexual y reproductiva. *Método:* Estudio analítico de corte transversal realizado en 1.232 adolescentes mujeres de nivel socioeconómico medio y bajo atendidas en un centro de salud sexual y reproductiva durante 2007-2011. La información fue obtenida desde una entrevista estructurada aplicada al ingreso. *Resultados:* El 92,8% reportó haber recibido alguna forma de educación sexual en el colegio, un 51,6% reconoció el colegio como principal fuente de información en métodos anticonceptivos. Tener como fuente principal de conocimiento en métodos anticonceptivos el colegio fue asociado a inicio sexual más tardío y uso de método anticonceptivo. *Conclusión:* Los resultados del estudio muestran que dada la prevalencia de conocimientos anticonceptivos (92,8%) y que solo el 1% de las adolescentes que había recibido educación sexual en sus respectivos colegios se había embarazado podemos afirmar que la educación sexual recibida por las adolescentes del estudio fue al menos adecuada.

PALABRAS CLAVE: **Educación sexual, anticoncepción, inicio sexual, adolescentes**

## SUMMARY

*Background:* Comprehensive sex education in the school context is one of fundamental pillars to prevent pregnancy and sexually transmitted infections in adolescents. *Aim:* to analyze the characteristics of the sexuality information received in school and its association with age of sexual initiation and contraceptive use in adolescents consulting a center for sexual and reproductive health. *Methods:* Analytical cross-sectional study performed in 1,232 adolescent women of medium and low socio-economic status attending to a sexual and reproductive health center during 2007-2011. Information was obtained from a structured interview applied at first visit. *Results:* 92.8% reported receiving some form of sex education at school, 51.6% recognized the school as the main source of information on contraception. Having as a main source of knowledge in school contraceptives was associated with later sexual initiation and contraceptive use. *Conclusion:* The study results show that given the contraceptive prevalence (92.8%) knowledge and that only 1% of adolescents who had received sex education in their schools had been pregnant can say that sex education received by adolescents study was at least adequate.

KEY WORDS: **Sex education, contraception, sex initiation, adolescents**

## INTRODUCCIÓN

Reducir el embarazo adolescente y las infecciones de transmisión sexual (ITS) incluido el VIH/SIDA son metas de políticas públicas en nuestro país pero hasta ahora las estrategias han sido insuficientes y poco efectivas (1).

En Chile, como en muchos países desarrollados, los y las adolescentes están iniciando actividad sexual a edades más tempranas que en generaciones anteriores. La evidencia científica muestra que el inicio de la actividad sexual a más temprana edad puede tener consecuencias psicológicas, sociales y económicas negativas (2,3). Por otro lado, el inicio sexual temprano expone a los y las adolescentes a tener comportamientos sexuales de riesgo, entre ellos, múltiples parejas sexuales (que pueden ser secuenciales, a lo largo de la vida, o que éstas sean concurrentes o simultáneas), o a ser inconsistentes en sus prácticas sexuales más seguras (uso de anticonceptivos). La combinación de estos factores los y las ponen en riesgo de una variedad de problemas que incluyen los embarazos no planeados y la adquisición de infecciones de transmisión sexual (3-7).

Para promover actitudes y comportamientos más saludables es fundamental la educación en sexualidad escolar, la cual busca entregar a niños, niñas y personas jóvenes, el conocimiento, las competencias y los valores que les permitan asumir responsabilidad sobre su vida sexual y social. Una educación en sexualidad planteada desde un enfoque integral, con énfasis en prevención del embarazo adolescente, ITS, VIH/SIDA, está relacionada con un comienzo más tardío de la actividad sexual, un menor número de parejas sexuales y un uso más amplio y sistemático del preservativo. Además, contribuye a mejorar las actitudes hacia las personas que viven con VIH y puede reducir el estigma y la discriminación (8-10).

En países desarrollados, principalmente europeos, como Suiza y los países nórdicos que tienen una larga historia de educación sexual en el sistema educacional, demuestran una tendencia sostenida de baja tasas de embarazo adolescente y bajas tasas de ITS en adolescentes, reconociendo que hay otros factores sociales, familiares, culturales y de servicios de salud que pueden influir en sus tasas de fecundidad (11,12).

Sin embargo, introducir programas de educación sexual en el sistema escolar en países más conservadores como es el caso de Chile, produce muchas resistencias debido a que los detractores argumentan que el sexo y la sexualidad son asuntos privados que no deben ser discutidos en público y menos con los niños pequeños (13,14,15).

A pesar que está probado que el temprano acceso a la información en sexualidad es la mejor estrategia, no solo de impedir las ITS, embarazos no

planeados, abortos inseguros, violencia sexual, entre otros, en nuestro país la educación en sexualidad en los colegios ha sido hasta ahora un proceso inadecuado, fragmentado, mínimo y tardío (16-20).

En 1993 se formula una Política de Educación Sexual en Chile pero no fue explícitamente obligatoria dentro del ordenamiento jurídico chileno. La implementación de los programas quedó a merced de la libertad de enseñanza de cada escuela.

En los años 1990 y 1996 se implementaron las Jornadas de Conversación sobre Afectividad y Sexualidad, JOCAS. Apoyada técnica y financieramente por UNFPA, que tuvo un gran impacto a nivel cultural, social y mediático. A pesar de las dificultades y resistencia por los sectores más conservadores, las JOCAS se mantuvieron hasta el 2000. Su cobertura había superado los 600 liceos en el país.

En 2005 el Ministerio de Educación creó una comisión especial para implementar el Plan de Educación en Sexualidad y Afectividad 2005-2010 el cual consideró el tema de Afectividad y Sexualidad dentro de los Objetivos Fundamentales Transversales a nivel del Marco Curricular Obligatorio. Estos objetivos ya habían sido insertos tanto en la Educación Básica en 1996, como en la Educación Media en 1998, y posteriormente en las Bases Curriculares para la Educación Parvularia en 2002. Sin embargo, el cumplimiento de estos objetivos no tuvo el impacto esperado ni la cobertura del plan anterior (20,21). En 2010 recién se implementó por ley la obligatoriedad de la Educación Sexual Escolar, aunque solo para la enseñanza media. Es importante destacar que el cumplimiento de la Ley 20.418, compromete tanto al Ministerio de Educación como al de Salud en materia de educación sexual (22).

Aun cuando esta información en sexualidad escolar haya sido fragmentada, mínima y tardía, es posible que algún impacto tenga en las actitudes y comportamientos sexuales en las adolescentes de nuestro país. Este conocimiento puede ser esencial para promover con mayor fuerza la instalación de programas de educación sexual escolar integrales, adecuados y tempranos.

El objetivo de este estudio fue analizar las características de la educación sexual escolar recibida y su asociación con la edad de inicio de la actividad sexual y el uso de anticoncepción en mujeres adolescentes consultantes en un centro de salud sexual y reproductiva universitario.

## MATERIAL Y MÉTODO

Diseño de estudio transversal analítico, que analizó las características de la educación en sexualidad recibida y su asociación con la edad de inicio de la actividad sexual y con el uso de métodos anticonceptivos, previo al ingreso al Centro

de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente (CEMERA). La población del estudio fueron mujeres adolescentes entre 12 y 19 años de la Región Metropolitana que consultaron en CEMERA durante el periodo 2007-2011. CEMERA es el primer y más importante centro de atención integral en salud sexual y reproductiva para adolescentes en el país, situado en la capital de Chile, que tiene como principal objetivo posponer el primer embarazo. El estudio obtuvo la información de la entrevista estructurada, diseñada para propósitos de investigación que aplicó la investigadora principal al ingreso de cada adolescente y que fueron ingresados a una base de datos. A todas las adolescentes se les explicó la modalidad de atención y se les solicitó permiso explícito para utilizar los antecedentes que quedaron registrados en la entrevista para fines de investigación, asegurando el resguardo de la confidencialidad y anonimato de los datos. Lo anterior fue formalizado mediante firma del consentimiento informado especialmente diseñado para estos efectos.

Durante el periodo 2007 a 2011, 3.814 adolescentes consultaron en el CEMERA. Fueron incluidas en este estudio aquellas adolescentes que reportaron haber tenido información en sexualidad en el colegio y habían iniciado actividad sexual coital. Cumplidos los criterios de elegibilidad la población final fue de 1.232 adolescentes.

Las variables sociodemográficas estudiadas fueron: edad al momento de la entrevista, actividad (estudia, no estudia), escolaridad (curso actual), rendimiento escolar (medido por promedio de notas del último curso aprobado), aspiraciones académicas futuras, nivel socio-económico (usando la escala modificada de Graffar adaptada a Chile) (23).

Las variables relacionadas con las características de información en sexualidad analizadas fueron: con quien conversa sobre sexualidad, información en sexualidad en la niñez recibida en el hogar (sí/no), cuáles fueron las principales fuentes de información en MAC, información de sexualidad en el colegio (sí/no), curso en que recibió la primera información en sexualidad (1º básico a 4º medio), primer tema de sexualidad recibido. Nivel de conocimiento de métodos anticonceptivos (bueno, regular, malo). Nivel de conocimiento de métodos de prevención de ITS (bueno, regular, malo). Las variables dependientes fueron: edad de inicio sexual y uso de método anticonceptivo previo al ingreso al CEMERA (sí/no).

El plan de análisis consistió primero en identificar las variables sociodemográficas y de comportamiento de la población en estudio; luego relacionar las características de la información en sexualidad recibida y edad de inicio sexual como las características de la información en sexualidad recibida y uso previo de método anticonceptivo.

*Análisis estadístico.* Para evaluar la asociación entre las variables de interés y el uso previo de método anticonceptivo se aplicó la prueba estadística de Chi cuadrado. Para evaluar las diferencias de medias entre las variables de interés y la variable edad de inicio sexual se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas: T de Student, Test de Mann-Whitney, Análisis de Varianza (ANOVA) con post hoc Scheffe y Kruskal-Wallis. Para los análisis estadísticos se utilizó el software STATA 10.0.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. La confidencialidad y manejo de la información fue resguardada rigurosamente.

## RESULTADOS

Los resultados corresponden a 1.232 adolescentes mujeres entre 12 y 19 años. La edad promedio a la entrevista fue de 15,7 años, con un promedio de escolaridad de 10 años, el rendimiento escolar alcanzó a un 5,5 en la escala de 1 a 7. El 64,5% tenía como aspiraciones académicas seguir estudios superiores. En cuanto al nivel socioeconómico, el 5,3% pertenece al nivel alto, el 57,2% al nivel medio y 37,5 % al nivel bajo. Las adolescentes eran estudiantes de colegios municipalizados o particular subvencionado de la Región Metropolitana.

El promedio de edad de inicio de la actividad sexual fue de 15 años. El 50,5% reporta haber usado algún tipo de anticoncepción previo ingreso al CEMERA. El 29,4% conversa temas de sexualidad solo con amigos/as, 34% lo hace con la madre o el padre. El 97% refiere conocer la mayoría de los métodos anticonceptivos y el 84,9% conoce el condón como método más efectivo para la prevención de ITS. El 92,8% de las adolescentes reportan que recibieron información en sexualidad en el colegio mientras que casi el 48% la recibió también en la familia. En relación a la principal fuente de información sobre métodos anticonceptivos, un 51,6% reporta que fue el colegio y un 18% los padres (Tabla I).

El 35,8% de las adolescentes reporta que el 7º básico fue el curso en que recibieron los primeros temas en sexualidad, le sigue el 8º básico con un 22,4% y 6º básico con un 12,9% (Figura 1). El 43% de las adolescentes reporta que el primer tema abordado en el colegio fue sobre prevención de embarazo e infecciones de transmisión sexual, el 37,9% señala que fueron aspectos biológicos y de reproducción, un 9,7% afectividad y pololeo y 9,4% indica otros (Tabla I). En 7º y 8º básico el tema que más se aborda es prevención de embarazo e infecciones de transmisión sexual (Figura 2).

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS DE LAS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO**

Variables	Categorías	n	%
Motivo de ingreso	Anticoncepción	1019	82,7
	Embarazo	12	1,0
	Ginecología	138	11,2
	Medicina adolescente	36	2,9
	Salud mental	27	2,2
Uso de anticonceptivos al inicio de la actividad sexual	No	595	49,5
	Si	608	50,5
Con quien conversa sobre sexualidad	Madre/padre	396	34,0
	Familiares	272	23,4
	Amigos/as	342	29,4
	Pololo	61	5,2
	Otro	93	8,0
Conocimiento sobre métodos anticonceptivos	Todos los métodos anticonceptivos	1163	97,0
	Solo anticonceptivos orales	14	1,2
	Solo condón	10	0,8
	No conoce	12	1,0
Conocimiento prevención de infecciones de transmisión sexual (ITS)	Uso condón	1012	84,9
	Pareja conocida	11	0,9
	No conoce	169	14,2
Fuente principal de conocimiento de métodos anticonceptivos	Colegio	596	51,6
	Padres	207	17,9
	Amigos	133	11,5
	Medios de comunicación	101	8,7
	Familiares	53	4,6
	Profesionales de salud/otro	66	5,7
Recibió información sobre sexualidad en casa	Si	539	47,8
	No	588	52,2
Recibió información sobre sexualidad en el colegio	Si	1043	92,8
	No	81	7,2
Primeros temas recibidos	Prevención embarazo/anticoncepción	365	43,0
	Aspectos biológicos y reproductivos	322	37,9
	Afectividad/pololeo	82	9,7
	Otros	80	9,4

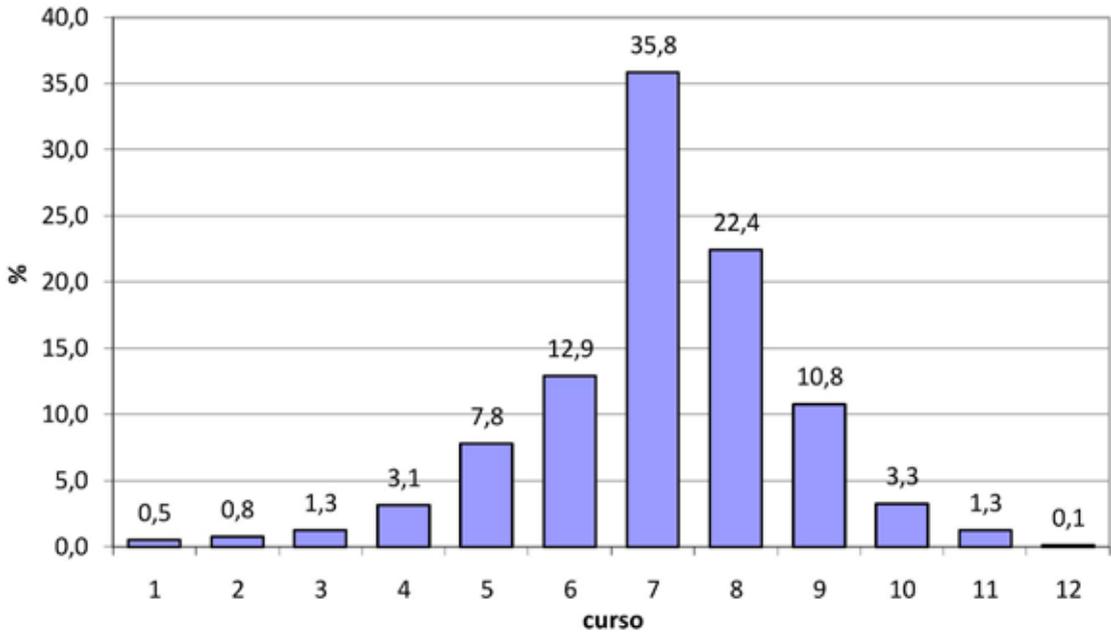


Figura 1. Distribución % del curso en que recibe información en sexualidad en el colegio.

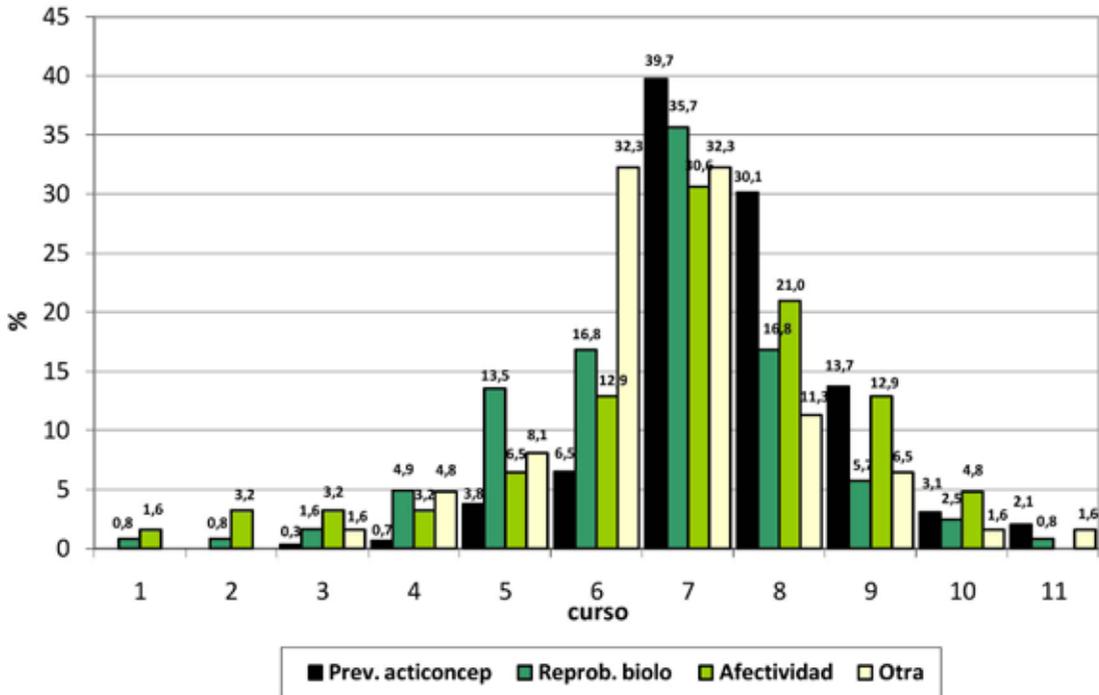


Figura 2. Distribución % de los temas tratados en Educación Sexual por curso en que la reciben

Al cruzar tiempo transcurrido entre la información en sexualidad recibida en el colegio y la edad de inicio de la actividad sexual se puede observar que el 15,9% de las adolescentes recibió esta información al momento o posterior al inicio de la actividad sexual (Figura 3). En las menores de 15 años, este porcentaje correspondió a un 25,3% mientras en las mayores de 15 años fue un 14,7%, diferencia

estadísticamente significativa ( $p=0,00$ ) (Figura 4). No hubo diferencia al cruzar por nivel socioeconómico. Al analizar a las adolescentes con uso previo de métodos anticonceptivos (MAC), el 13,6% había recibido información sexual escolar tardía, mientras en que en las que no usaron MAC previo, esta cifra correspondió a 20,8% ( $p=0,00$ ) (Figura 5).

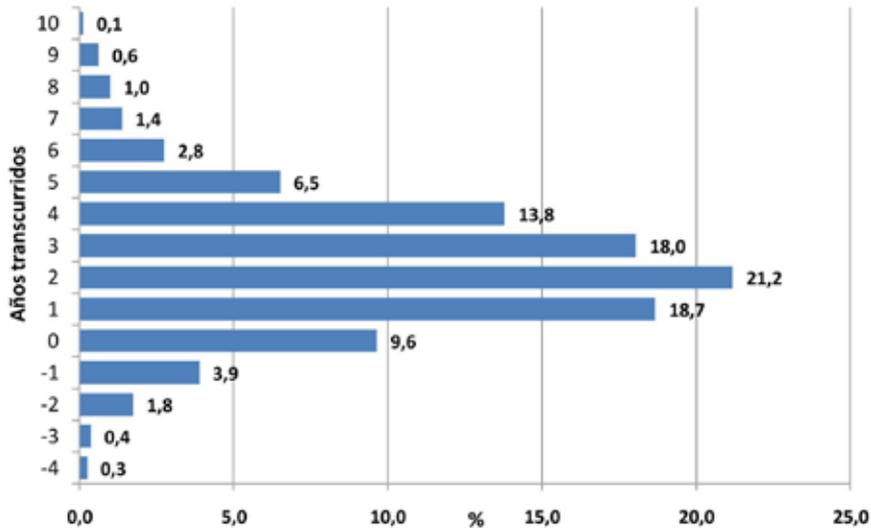


Figura 3. Frecuencia (%) de años transcurridos entre la información en sexualidad recibida e inicio de la actividad sexual.

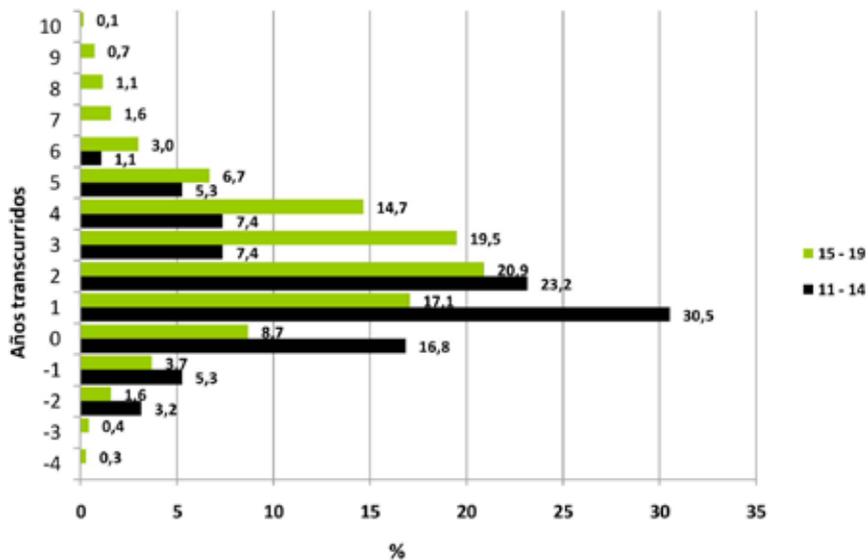


Figura 4. Frecuencia (%) de años transcurridos entre información en sexualidad recibida e inicio de actividad sexual por grupo de edad.

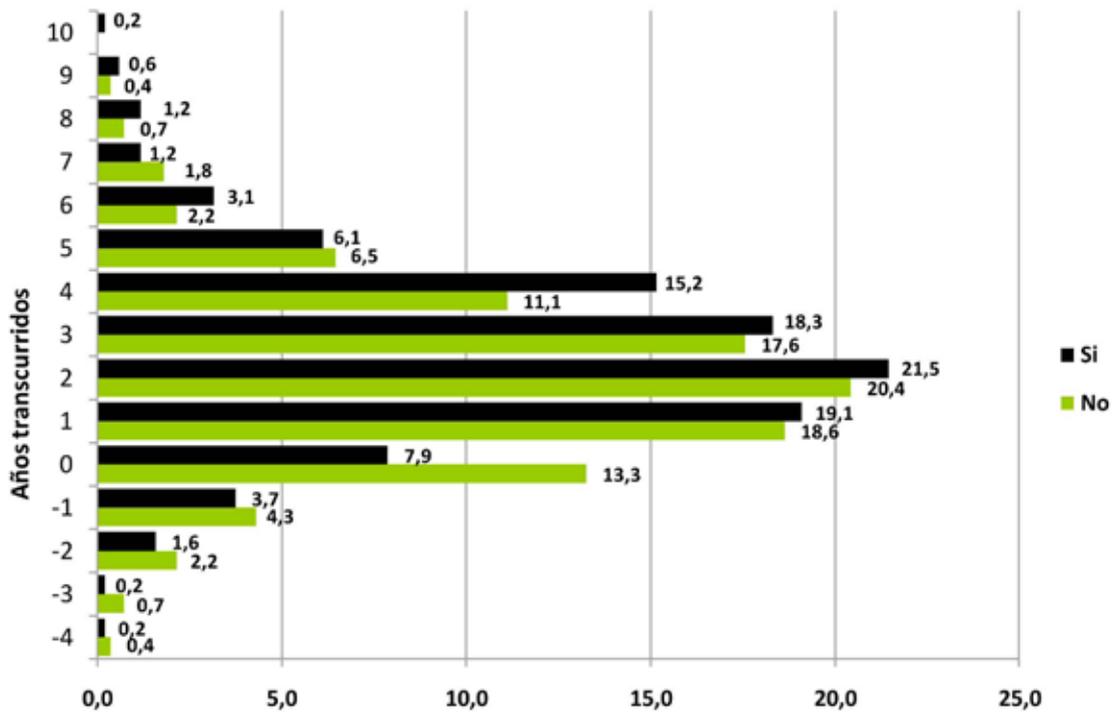


Figura 5. Frecuencia (%) de años transcurridos entre información en sexualidad recibida e inicio sexual según uso o no uso de anticonceptivo al inicio de la actividad sexual.

El análisis bivariado muestra que las variables asociadas a menor edad de inicio de la actividad sexual fueron no ser estudiantes, tener como aspiraciones educacionales solo terminar enseñanza media. Mientras que, las variables asociadas al inicio sexual más tardío fueron: conversar de sexualidad con otros, reconocer el condón como método de prevención de ITS, tener el colegio como principal fuente de información sobre métodos anticonceptivos.

No mostró diferencias en el inicio sexual, nivel socioeconómico, nivel de conocimiento de MAC, tener información sobre sexualidad en la familia, tener información sexual en el colegio, el curso en que se impartió el primer tema de sexualidad y los temas abordados en el colegio (no mostrado en Tabla).

Las variables asociadas al uso de MAC previo fueron, haber recibido información de sexualidad en el colegio, reportar un buen nivel de conocimiento de MAC, haber recibido información sexual en enseñanza media y mayor edad. El resto de las variables estudiadas no mostró diferencia en el uso o no uso de MAC al inicio de la actividad sexual (no mostrado en Tabla).

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestra investigación permiten establecer que la educación sexual recibida por adolescentes en sus centros educacionales ha permitido que el 92,8% tenga algún conocimiento sobre sexualidad y que el 51,6% reconoce que el colegio ha sido su principal fuente de información sobre métodos anticonceptivos. Tener como fuente principal de conocimientos en métodos anticonceptivos el colegio fue asociado al inicio sexual más tardío y a uso de método anticonceptivo inmediatamente al inicio de la actividad sexual. Estos resultados son relevantes dado que la educación sexual escolar junto con servicios de salud amigables y accesibles son dos estrategias fundamentales en la prevención del embarazo adolescente e infecciones de transmisión sexual, especialmente VIH-SIDA (8,9,10).

De acuerdo a la información reportada por las entrevistadas, la educación sexual recibida no fue sistemática ni sostenida en el tiempo ya que los temas principalmente fueron impartidos en la asignatura de Ciencias Naturales y Biología en 7° básico, y después en Orientación en 2° medio.

Por otro lado, si bien dos tercios de ellas reportan haber recibido los primeros temas entre 6° y 8° básico, es decir cuando ellas tenían entre 12 y 14 años y cuando cambios del desarrollo puberal tan importantes como la menarquia, por ejemplo, ya habían ocurrido, esta fue recibida a tiempo si consideramos que el promedio de edad de inicio de la actividad sexual fue a los 15 años para esta población. Es importante además destacar que si bien la ley 20.418 solo obliga a impartir educación sexual a contar del primer ciclo de enseñanza media, observamos que la mayoría de los colegios la impartió entre 6° y 8° básico, es decir, más temprano de lo que la ley obliga.

El énfasis en los primeros contenidos recibidos en el colegio fue la prevención de embarazo (anticoncepción) y de ITS lo cual se asoció a inicio sexual más tardío y a uso de anticonceptivos en la población estudiada lo que fue concordante con lo reportado en la literatura (8,9,10). Es decir, aun cuando la educación sexual escolar recibida pudo haber sido fragmentada y no sistemática, mostró asociación con los comportamientos sexuales de las adolescentes estudiadas.

Las limitaciones del estudio fue la imposibilidad de establecer la calidad y la extensión de la educación recibida, por la diversidad en las formas en que ésta fue impartida, (clases, charlas, talleres), en diferentes asignaturas y por quienes la impartieron (profesores del establecimiento escolar, profesionales de salud u por otros externos al colegio).

Por otro lado, considerando que el inicio sexual es un fenómeno multifactorial, el presente estudio solo se centró en la educación sexual recibida en el colegio. Los resultados son aplicables a adolescentes mujeres de la Región Metropolitana que solicitaron atención en salud sexual y reproductiva en un centro especializado, no pueden ser generalizados a la población adolescente de ambos sexos ni de otras regiones.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, nuestros hallazgos son relevantes ya que las participantes son estudiantes de colegios municipalizados o particular subvencionado, por lo que corresponde a una población especialmente vulnerable y en necesidad de intervenciones destinadas a prevenir el inicio sexual temprano y aunque sabemos que los comportamientos sexuales son multifactoriales, la educación sexual escolar es una de las estrategias fundamentales para promover comportamientos sexuales más saludables como inicio sexual más tardío, menos parejas sexuales y un uso más efectivo y sistemático de métodos anticonceptivos efectivos (16,17).

## CONCLUSIÓN

Dada la prevalencia de conocimientos anticonceptivos (92,8%) y que solo el 1% de las

adolescentes que había recibido educación sexual en sus respectivos colegios se había embarazado, podemos afirmar que la educación sexual recibida por las adolescentes del estudio fue al menos adecuada.

## REFERENCIAS

1. De Bruyn M. Jóvenes en riesgo: Los adolescentes y la salud sexual, *Agenda Salud*, 2001;23:1-8. Isis Internacional, Santiago, Chile
2. González E, Molina T, Montero A, Martínez V. Comportamientos sexuales y diferencias de género en adolescentes usuarios de un sistema público de salud universitario. *Rev Med Chile* 2007;135:1261-69.
3. O'Donnell L, Donnell R C, Stueve A. Early sexual initiation and subsequent sex-related risks among urban minority youth: The Reach for Health Study. *Fam Plann Perspect* 2001;33:268-75.
4. Hofferth S. Factors affecting initiation of sexual intercourse. In: *Risking the future: Adolescent sexuality, pregnancy and childbearing*, Washington, DC: National Academy Press 1987;1:7-35.
5. SERNAM. Análisis de las conductas de las/os adolescentes Región Metropolitana, 1997, No. 53. Santiago, Chile,
6. Molina R, Molina T, González E. Madres niñas-adolescentes de 14 años y menos: Un grave problema de salud pública no resuelto en Chile. *Rev Med Chile* 2007;135:79-86.
7. González E, Molina T, Montero A, Martínez V, Leyton C. Factores asociados a la continuidad del uso anticonceptivo en adolescentes solteras nulíparas. *Rev Med Chile* 2009;137:1187-92.
8. Fernández L, Bustos M, González L, Palma D, Villagrán J, Muñoz S. Creencias, actitudes y conocimientos en educación sexual. *Rev Med Chile* 2000;128:574-83.
9. Gascón JA, Navarro B, Gascón FJ, Pérula de Torres LA, Jurado A, Montes G. Sexualidad y fuentes de información en población escolar adolescente. *Med Fam* 2003;4:124-9
10. Barbón Pérez O. Fuentes de información sobre educación sexual en adolescentes estudiantes de enfermería. *Rev Cub Higiene Epid* 2001;49:238-46.
11. Narring F, Michaud PA, Sharma V. Demographic and behavioural factors associate with adolescent pregnancy in Switzerland. *Fam Plann Perspect* 1996;28:232-6.
12. Berthoud R, Robson K. The outcomes of teenage motherhood in Europe, Innocenti Working Paper n° 86, 2001, UNICEF Innocenti Research Centre, Florence, Italy.
13. Romero RJ, Lora MN, Cañete R. Adolescentes y fuentes de información de sexualidad: preferencias y utilidad percibida. *Aten Primaria* 2001;27:12-7
14. Phillips K, Martinez A. Sexual and reproductive health education: contrasting teachers health partners and former students perspectives. *Can J Public Health* 2010;101:374-9.

15. Ruiz-Canela M, López del Burgo C, Carlos S, Calatrava M, Osorio A, Irala J. Familia, amigos y otras fuentes de información asociadas al inicio de las relaciones sexuales en adolescentes de El Salvador. *Rev Panam Salud Pública* 2012;31:54-61.
  16. Serrano I, Lete I, Coll C, Rabat A, Bermejo R, Martínez J, Doval JL, Pérez-Campos E, Dueñas JL. Anticonceptivos y fuentes de información sobre sexualidad y anticoncepción en la juventud española: resultados de una encuesta nacional. *Rev Iberoam Fert Rep Hum* 2012;29:28-34.
  17. Kirby D. Abstinence, sex and STD/HIV education programs for teens: their impact on sexual behavior, pregnancy and sexually transmitted disease. *Ann Rev Sex Res* 2007;18:143-77.
  18. Kim C, Free C. Recent Evaluations of the peer-led approach in adolescent sexual health education: a systematic review. *Perspect Sex Reprod Health* 2008;40:144-51.
  19. Haghund A K, Fehring J R. The association of religiosity, sexual education and parental factors with risky sexual behaviors among adolescents and young adults. *J Relig Health* 2010;49:460-72.
  20. Gaspar M, Reis M, Ramiro L, Borile M, Berner E, Vásquez S, González E, et al. Educação sexual em Portugal e em varios países da America Latina. *Psic Saúde & Doenças* 2009;10:149-58.
  21. González E. Educación en sexualidad, afectividad desde una perspectiva de género. Paris E, Sánchez I, Beltramino D, Copto A. Meneghello (ed). En: *Pediatría*, 6ª ed. Tomo I, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana 2013; cap 36, pp 293-7
  22. Ley 20.418, Diario Oficial del 28 Enero 2010.
  23. Álvarez M, Muzzo S, Ivanovic D. Escala para medición del nivel socioeconómico en el área de salud. *Rev Med Chile* 1985;113:243-9.
-

## Trabajos Originales

# Espermocultivo: crecimiento bacteriano del eyaculado y su relación con los parámetros seminales

Jennifer Puerta Suárez<sup>1</sup>, Aracelly Villegas Castaño<sup>2</sup>, Gabriel J. Serna Quintana<sup>3</sup>, Alonso Martínez<sup>2</sup>, Johanna Romero Palacio<sup>3</sup>, Mariluz Giraldo<sup>4</sup>, Ángela Cadavid<sup>1</sup>, Walter Cardona Maya.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo Reproducción, <sup>2</sup>Grupo Bacterias y Cáncer, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. <sup>3</sup>Laboratorio Clínico PROLAB S.A.S. <sup>4</sup>Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Colombia.

## RESUMEN

**Antecedentes:** En el semen, algunos microorganismos pueden encontrar las condiciones óptimas para sobrevivir, ocasionando daños a los espermatozoides y desencadenando procesos de infertilidad o infecciones del tracto reproductivo. Entender el papel de los microorganismos aislados en el semen, contribuye a mejorar el diagnóstico de casos de infertilidad donde la única causa aparente son los procesos infecciosos. **Objetivo:** Describir y correlacionar los parámetros seminales y el crecimiento bacteriano del eyaculado. **Métodos:** Identificación de los microorganismos aislados en 43 espermocultivos-clínicos y 28 espermocultivos-investigación. Se realizó conteo de las unidades formadoras de colonia a los espermocultivos-investigación y análisis de las características espermáticas. **Resultados:** Se obtuvo crecimiento bacteriano en 14 (32,6%) de los espermocultivos-clínicos y 15 (53,6%) de los espermocultivos-investigación. Los microorganismos aislados fueron *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus* spp coagulasa negativo, *Klebsiella pneumoniae* y microbiota mixta. En este estudio se observó abundante crecimiento de cocos aerobios. Finalmente, no se encontró asociación entre la disminución en la calidad de los parámetros seminales y los microorganismos. **Conclusiones:** La presencia de bacterias en el semen no afecta la calidad seminal.

**PALABRAS CLAVE:** *Spermatozoides, bacterias, infección, microbiota, cultivo de semen*

## SUMMARY

**Background:** Microorganisms can find the optimal conditions for survival in semen, causing damage to the spermatozoa and triggering processes of infertility or reproductive tract infections. Therefore, understanding the role of the microorganisms present in semen can help to improve the diagnosis of infertility cases where the only apparent cause is infectious processes. **Objective:** To describe and correlate semen parameters and bacterial growth in ejaculate. **Methods:** Identification of microorganisms isolated in 43 clinical spermocultures and 28 research spermocultures. We assessed colony-forming unit counts and sperm characteristics of research spermocultures. In addition, semen parameters were evaluated in each ejaculate. **Results:** Bacterial growth was obtained in 14 (32.6%) of the 43 clinical spermocultures and 15 (53.6%) of the 28 research spermocultures. The isolated microorganisms were *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus coagulase negative*, *Klebsiella pneumoniae* and mixed microbiota. Finally, in this study a large growth of aerobic cocci was observed. We did not find association between the decline in the quality of semen parameters and microorganisms. **Conclusion:** The presence of bacteria in semen does not affect semen quality.

**KEY WORDS:** *Spermatozoa, bacteria, infection, microbiota, spermocultures*

## INTRODUCCIÓN

Los microorganismos habitan gran diversidad de ambientes y colonizan a los seres humanos. Producto de esta interacción, los humanos se adaptan a ciertos estímulos; sin embargo, no todas estas relaciones son benéficas (1). El contenido y la variedad de la microbiota que nos defiende de infecciones por microorganismos patógenos y nos ayuda al metabolismo de nutrientes (2), difiere entre hombres y mujeres, característica que está relacionada con las diferencias anatómicas, por ejemplo, en el caso de la uretra, la cual mide hasta cinco veces más en los hombres y contiene abundantes cantidades de IgA, IgG e IgM, forman una barrera de defensa y evitan la adhesión e invasión microbiana. Estas características permiten explicar porque en las mujeres se presenta mayor frecuencia de infecciones urinarias (3).

El tracto urinario tiene mecanismos de defensa contra la colonización por determinados microorganismos: la descamación, la orina y los péptidos antimicrobianos (urea, IgA y factores antiadhesinas como la proteína de Tamm-Horsfall) (4). De otro lado, la alta concentración de zinc y de péptidos antimicrobianos como fosfolipasa A, lisozima, espermina y espermidina presentes en las secreciones prostáticas o en el plasma seminal, inhiben el crecimiento bacteriano (3,5).

La microbiota uretral y del tracto reproductivo está determinada por factores como la madurez y la actividad sexual, el número de compañeros(as) y el tipo de relación sexual (anal, oral o genital) (3). En los individuos no circuncidados, el prepucio favorece la humedad y reduce la descamación del espacio prepucial convirtiéndose en un área cálida y húmeda con un pH neutro o ligeramente alcalino y con concentraciones de oxígeno reducidas (3), condiciones idóneas para el crecimiento bacteriano y viral (6).

En contraste, la infertilidad, que afecta al 10% de las parejas de la población general, en donde el factor masculino juega un papel importante, se ha observado que del 8 al 35% de los problemas se relacionan con infecciones que causan obstrucción, daño celular, daño testicular, epididimitis y orquitis (7,8). Un ejemplo, de lo anterior son las infecciones por *Chlamydia trachomatis* que generan inflamación de la glándula prostática y epididimitis. Sin embargo, los efectos de esta infección sobre la calidad espermática no son claros (7, 9-11), mientras que algunos estudios demuestran que esta infección reduce la movilidad, la viabilidad, la concentración y la morfología espermáticas (9,11), otros investigadores no reportan ningún efecto deletéreo sobre la calidad seminal (10). Finalmente, se plantea si el espermatozoide humano sirve como vehículo

para transportar agentes patógenos al tracto reproductivo femenino, como ocurre con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (12-15).

En el semen, algunos microorganismos encontrarían las condiciones óptimas para sobrevivir, esto ocasionaría daños a los espermatozoides después de la eyaculación por algún efecto directo sobre la membrana plasmática espermática o por efectos indirectos inducidos por los factores solubles producto del metabolismo bacteriano, desencadenando procesos de infertilidad o infecciones en el tracto reproductivo femenino. Por lo tanto, determinar los efectos que tienen los microorganismos al estar en contacto con el semen, contribuiría a mejorar el diagnóstico de casos de infertilidad donde la única causa aparente son los procesos infecciosos.

El objetivo del presente trabajo es describir la presencia de bacterias en el semen humano, además de correlacionar los parámetros seminales y el crecimiento bacteriano del eyaculado.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una descripción de los microorganismos aislados en espermocultivos-clínicos de 43 muestras obtenidas de pacientes entre los años 2007 y 2013 remitidos por el médico tratante al Laboratorio Clínico Prolab S.A.S. Medellín, Colombia (<http://www.prolab.com.co>). Las muestras se cultivaron en agar sangre, chocolate y MacConkey, e incubadas durante 72 horas a 37°C/5%CO<sub>2</sub>. En las muestras con crecimiento bacteriano, se determinó el género y la especie del germen aislado y el perfil de resistencia a antibióticos. A la muestra inicial se le realizó un extendido para ser coloreado empleando la tinción de Gram.

Posteriormente, se realizaron 28 espermocultivos-investigación en las instalaciones del Grupo Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, entre mayo de 2013 y agosto de 2014. Las muestras obtenidas por masturbación fueron donadas por voluntarios aparentemente sanos en un recipiente estéril luego de dos a cinco días de abstinencia sexual. El promedio de edad de los voluntarios fue de 29 años (rango: 20 a 56 años) y cada individuo firmó un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Antioquia, después de leer y entender el propósito de la investigación. Se incluyeron 19 voluntarios con fertilidad desconocida, 5 voluntarios fértiles, 2 voluntarios con diagnóstico de varicocele y 2 infértiles, en este último grupo, un voluntario se había practicado la vasectomía. Después del proceso de licuefacción, 10 µL del eyaculado se sembraron en agar chocolate por el método de agotamiento, los cultivos se incubaron durante 24 a 48 horas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub>.

Posteriormente se realizó el conteo de las unidades formadoras de colonias (UFC) de cada muestra y los microorganismos aislados se identificaron por pruebas bioquímicas. Paralelamente, a cada muestra de semen se le realizó la evaluación de los parámetros seminales de acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Manual de Laboratorio para la Examinación y Procesamiento del Semen Humano del 2010 (16), excepto la concentración espermática que fue determinada usando la cámara de Makler (17).

El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva empleando la mediana y el rango intercuartílico representando cada variable. Se aplicó el test de Kruskal Wallis para las comparaciones entre los diferentes grupos en el programa estadístico Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA).

## RESULTADOS

De los 43 espermocultivos-clínicos de muestras de semen realizados entre los años 2007 y 2013, catorce (32,6%) presentaron crecimiento bacteriano. Las especies más frecuentes fueron *E. faecalis* (n=4), *M. morgani* (n=1), *E. coli* (n=3) y crecimiento mixto de bacterias (n=6). La edad promedio de los pacientes de este grupo fue de 38 años (rango: 20 a 66 años).

A través de la coloración de Gram se detectó la presencia de microorganismos en 13 muestras, de las cuales se confirmó la presencia del agente infeccioso por cultivo en 5 muestras; en las restantes el cultivo no permitió aislar ningún microorganismo. Se observó reacción leucocitaria en 7 del total de las muestras, en 3 de ellas hubo crecimiento bacteriano y se observó presencia de microorganismos al Gram, en las 4 restantes no fue posible correlacionar la reacción leucocitaria con la presencia de algún microorganismo, ni en el cultivo ni al Gram. En los cultivos con crecimiento mixto no se realizó identificación de los microorganismos ni antibiograma.

Los antibiogramas para los aislamientos de *E. faecalis* fueron sensibles a ampicilina, nitrofurantoina y ciprofloxacina. Los cultivos con crecimiento de *E. coli* presentaron sensibilidad a las cefalosporinas, los carbapenems, aztreonam, ciprofloxacina y gentamicina. El aislamiento de *M. morgani* fue sensible a los antibióticos amikacina, cefepime, ciprofloxacina, gentamicina y a los carbapenems.

De los espermocultivos-investigación realizados en 28 voluntarios en el Grupo Reproducción, el 53,6% (n=15) presentó crecimiento de algún microorganismo. El promedio de recuento bacteriano fue de  $7,1 \times 10^3$  UFC/mL de eyaculado (rango entre 0 a  $5 \times 10^4$  UFC/mL). En la Tabla I se describen los

**Tabla I**  
**MICROORGANISMOS AISLADOS EN LOS ESPERMOCULTIVOS Y SU FRECUENCIA**

Microorganismo	Espermocultivo	
	Clínico	Investigación
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	1
<i>Escherichia coli</i>	3	1
<i>Morganella morgani</i>	1	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	1
<i>Staphylococcus</i> spp. coagulasa negativo	-	8
Microbiota mixta	6	4
Total	14	15

aislamientos bacterianos provenientes de los espermocultivos clínicos y de investigación.

Las Figuras 1-4 muestran la mediana y el rango intercuartílico para los parámetros seminales: volumen (Figura 1), concentración (Figura 2), viabilidad (Figura 3) y movilidad tanto tipo I como tipo II (Figura 4) de los cuatro grupos: hombres con fertilidad desconocida, hombres fértiles, hombres infértiles y hombres con varicocele de las muestras positivas (+) y negativas (-) para el cultivo.

En la Figura 1, se observa que en el grupo de los hombres fértiles con cultivos positivos hay un aumento en el volumen seminal respecto a los fértiles con cultivo negativo, esta situación es inversa en los hombres con varicocele. Tanto en los hombres fértiles como en los infértiles, la concentración espermática es mayor en quienes presentan crecimiento bacteriano en el eyaculado, contrario a lo que sucede en los hombres con varicocele y en hombres de la población con fertilidad desconocida (Figura 2). En los individuos de los grupos de hombres fértiles, infértiles y con varicocele que presentan crecimiento bacteriano en el eyaculado también presentan mayor movilidad espermática (Figura 3). La viabilidad espermática fue mayor en los hombres fértiles e infértiles con cultivos positivos (Figura 4) y el número de UFC/mL de eyaculado fue mayor en los infértiles que en los otros grupos, seguido de los hombres fértiles y con varicocele y por último los voluntarios de la población con fertilidad desconocida (Figura 5). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros seminales de los individuos con cultivos positivos comparados con los negativos.

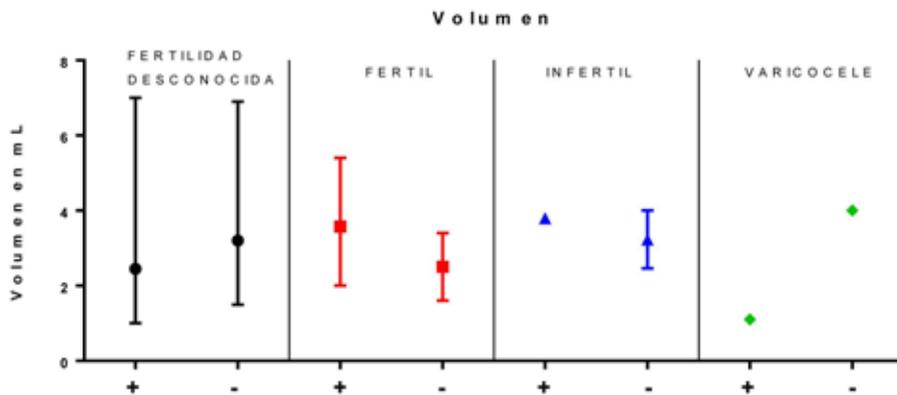


Figura 1. Volumen seminal y su relación con el crecimiento bacteriano del eyaculado.

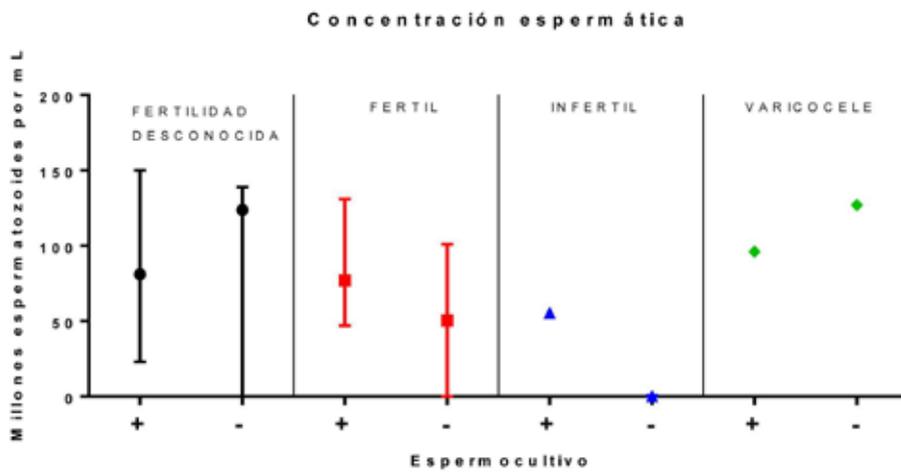


Figura 2. Concentración espermática y su relación con el crecimiento bacteriano del eyaculado.

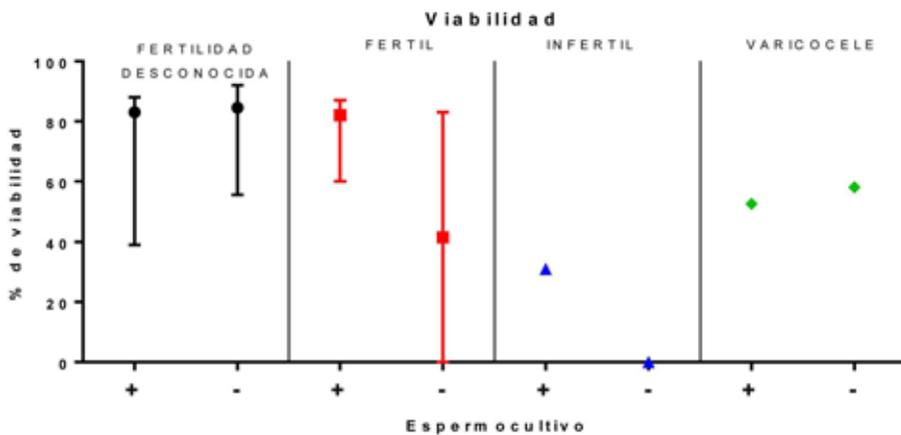


Figura 3. Viabilidad espermática, relación con el crecimiento bacteriano del eyaculado. Viabilidad espermática, relación con el crecimiento bacteriano del eyaculado.

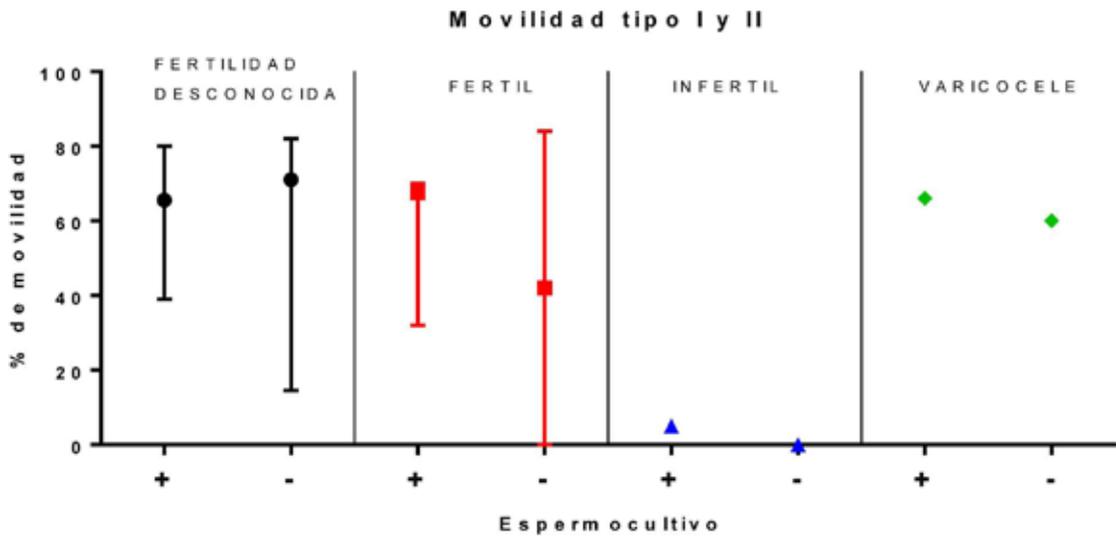


Figura 4. Movilidad I más II, relación con el crecimiento bacteriano del eyaculado.

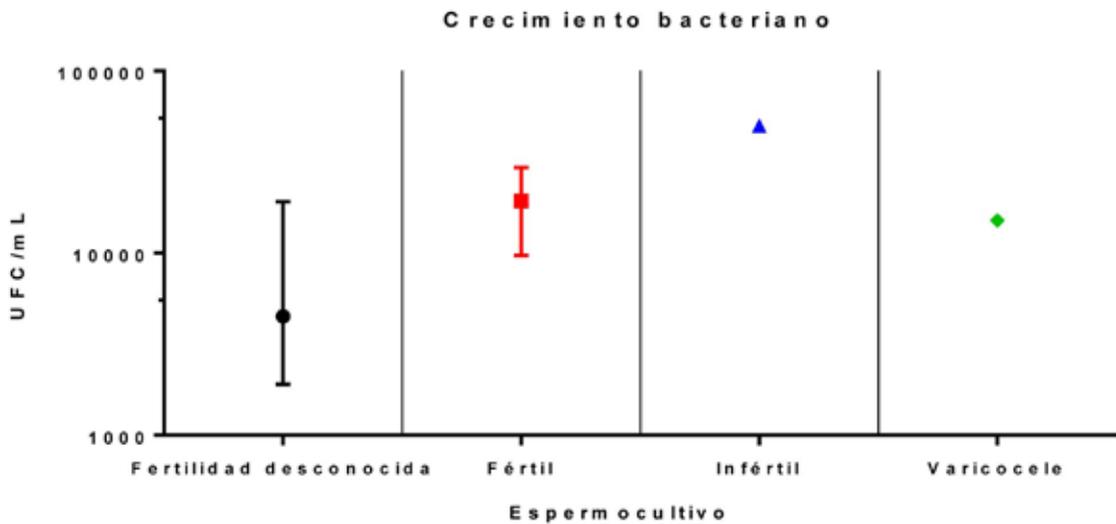


Figura 5. Unidades formadoras de colonia por mL de eyaculado.

Con relación a los parámetros seminales, un donante infértil presentó oligoastenoteratozoospermia y el cultivo bacteriano fue negativo; un individuo con fertilidad desconocida presentó disminución en el volumen; 4 individuos presentaron azoospermia: un fértil, un infértil, un individuo con fertilidad desconocida y como era

de esperarse el voluntario vasectomizado. Un individuo del grupo con fertilidad desconocida y uno del grupo de infértiles presentaron disminución de la movilidad espermática. Los 20 individuos restantes presentaron parámetros seminales normales según el límite inferior de referencia propuesto por la OMS (16).

## DISCUSIÓN

El presente estudio describe la presencia de microorganismos presentes en el semen, incluso en hombres con fertilidad probada, sin afectar las características seminales y su presencia puede estar asociada a contaminaciones provenientes de la microbiota uretral o de la piel, los cuales no necesariamente serían causantes de procesos infecciosos. Estos resultados coinciden parcialmente con los datos obtenidos por Moretti y cols, quienes reportan que la contaminación bacteriana seminal es catalogada como frecuente, sin embargo, estos autores encontraron que los microorganismos contribuyen al deterioro de la calidad espermática (18).

Durante la eyaculación, los espermatozoides pasan a través de los conductos eyaculadores y se mezclan con los fluidos de la vesícula seminal, la próstata y las glándulas bulbouretrales para formar el semen que es transportado hasta la uretra, el cual ha sido catalogado como un medio para la transmisión de microorganismos entre hombres y mujeres, e incluso algunos de éstos pueden interferir con el éxito reproductivo (2). Entre los principales microorganismos que afectan la calidad espermática se incluyen *E. coli* (18,19), *E. faecalis* (20), *U. urealyticum* (21, 22), *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* (9,11) y *M. hominis* (23).

Este estudio encontró crecimiento bacteriano que demuestra que el semen no es un fluido completamente estéril y muchas de estas bacterias están relacionadas con la microbiota de la uretra, la orina y la piel, lo que sugiere que éstas en el semen tendrían múltiples orígenes, entendiéndose como microbiota los microorganismos que usualmente habitan una zona anatómica, donde se multiplican y conviven con su huésped sin causarle daño o incluso beneficiándolo. El tracto reproductivo masculino es un sitio que presenta una gran diversidad con relación a la microbiota, por ejemplo, se conoce que de allí se logra aislar *Staphylococcus coagulans* negativos, *S. aureus*, *Streptococcus* del grupo viridans, *Corynebacterium* spp, *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos y *Enterobacter* spp (3).

Existen varios métodos para estudiar la presencia de bacterias en el semen, no obstante, presentan limitantes como la dificultad en el cultivo de algunos microorganismos, la caracterización de la microbiota y el proceso de obtención de la muestra, por ejemplo, el diagnóstico de prostatitis se realiza empleando la prueba de los cuatro vasos de Meares y Stamey y que incluye un masaje prostático con obtención de muestras fraccionadas de orina antes y después del procedimiento y líquido seminal,

pero algunos pacientes rechazan este tipo de procedimientos (24).

El espermocultivo surge como una alternativa al diagnóstico de procesos infecciosos del tracto reproductivo masculino a pesar de presentar un alto subdiagnóstico de entidades como la prostatitis bacteriana. Un estudio de Mendoza y cols (24), evaluó la sensibilidad del espermocultivo en el diagnóstico de prostatitis bacteriana crónica y encontró que la técnica tiene una sensibilidad de sólo el 10% comparada con la prueba de Meares y Stamey, donde el microorganismo más aislado fue *S. aureus*, seguido por *E. coli*, *E. agglomerans*, *E. faecalis*, *K. oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *P. vulgaris* y *S. epidermidis*.

Diferentes grupos bacterianos en alto número, están presentes en las muestras de semen tanto de individuos fértiles, infértiles y de voluntarios sanos, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos analizados, sin embargo, otros estudios como el realizado por Hou y cols (25), reportan que la presencia de bacterias como *Anaerococcus* spp. afecta la calidad seminal y se ha descrito que las infecciones agudas y crónicas pueden generar inflamación en el tracto reproductivo masculino afectando la espermatogénesis (26); además se ha propuesto que cada vez más hombres infértiles sufren de inflamación aguda o crónica del tracto genitourinario, en ausencia de síntomas (22). Bacterias anaerobias estrictas como *Anaerococcus* spp son cultivadas en medios diferentes a los usados en este estudio y en atmósfera de anaerobiosis, esto podría explicar porque se observan microorganismos en el Gram pero no se logran cultivar en las condiciones aquí empleadas. Otra explicación posible a la presencia de bacterias en el Gram no confirmadas por cultivo es el inicio de terapia antibiótica previa toma de la muestra.

Aunque muchos autores reportan disminución de la calidad en los parámetros seminales en individuos con infecciones clínicas o subclínicas (9,11,27) esta interacción es aun controversial. En pacientes con prostatitis crónica son aisladas bacterias como *E. coli*, *C. freundii*, *S. aureus*, *E. faecalis* y *S. epidermidis* (28); algunos de éstos encontrados en las muestras analizadas en este estudio, sin embargo, la cantidad de UFC difiere, porque se considera infección cuando se obtienen más de 105 UFC. No obstante, solo se realizó búsqueda de microorganismos aerobios, por lo que queda por definir el papel de los agentes anaerobios e intracelulares.

En este estudio se observó crecimiento de cocos aerobios que acorde con lo reportado por

Metha y cols corresponden al 50% de las bacterias presentes en muestras de semen, en especial de hombres de parejas infértiles (29).

## CONCLUSIÓN

Aunque se encontró asociación entre la disminución en la calidad de los parámetros seminales y los microorganismos, no se puede descartar que esta relación dependa del microorganismo presente en el eyaculado o quizás del número de muestras analizadas, por lo que la presencia de bacterias anaerobias e intracelulares debe ser investigada.

**Agradecimientos:** Por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS (111556933373) y a la Estrategia de Sostenibilidad 2014-2015 Grupo Reproducción, JPS fue 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.
- Puerta-Suárez J, Giraldo M, Cadavid ÁP, Cardona-Maya W. Infecciones bacterianas del tracto reproductivo masculino y su papel en la fertilidad. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2014;79(3):209-17.
- Wilson M. *Bacteriology of humans: an ecological perspective*: John Wiley & Sons; 2009.
- Chromek M, Slamová Z, Bergman P, Kovács L, Podracká Lu, Ehrén I, *et al*. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006;12(6):636-41.
- Malm J, Sørensen O, Persson T, Frohm-Nilsson M, Johansson B, Bjartell A, *et al*. The human cationic antimicrobial protein (hCAP-18) is expressed in the epithelium of human epididymis, is present in seminal plasma at high concentrations, and is attached to spermatozoa. *Infect Immun* 2000;68(7):4297-302.
- 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.
- Liu J, Wang Q, Ji X, Guo S, Dai Y, Zhang Z, *et al*. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* infections, and semen quality in infertile and fertile men in China. *Urology* 2014;83(4):795-9.
- Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, *et al*. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140(1):3-11.
- 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.
- Zaneveld LJ, Waller DP, Anderson RA, Chany C, 2nd, Rencher WF, Feathergill K, *et al*. Efficacy and safety of a new vaginal contraceptive antimicrobial formulation containing high molecular weight poly(sodium 4-styrenesulfonate). *Biol Reprod* 2002;66(4):886-94.
- Dohle GR. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract. *Andrologia* 2003;35(5):321-4.
- Cardona Maya W, Rugeles M, Cadavid AP. [Interactions between human spermatozooids and human immunodeficiency virus]. *Actas Urol Esp* 2009;33(3):223-6.
- Cardona-Maya W, Velilla PA, Montoya CJ, Cadavid A, Rugeles MT. In vitro human immunodeficiency virus and sperm cell interaction mediated by the mannose receptor. *J Reprod Immunol* 2011;92(1-2):1-7.
- Cardona-Maya W, Velilla P, Montoya CJ, Cadavid A, Rugeles MT. Presence of HIV-1 DNA in spermatozoa from HIV-positive patients: changes in the semen parameters. *Current HIV Res* 2009;7(4):418-24.
- Cardona-Maya W, Lopez-Herrera A, Velilla-Hernandez P, Rugeles MT, Cadavid AP. The role of mannose receptor on HIV-1 entry into human spermatozoa. *Am J Reprod Immunol* 2006;55(4):241-5.
- WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition, 2010. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf).
- Cardona-Maya W, Berdugo J, Cadavid A. [Comparing the sperm concentration determined by the Makler and the Neubauer chambers]. *Actas Urol Esp* 2008;32(4):443-5.
- Moretti E, Capitanini S, Figura N, Pammolli A, Federico MG, Giannerini V, *et al*. The presence of bacteria species in semen and sperm quality. *J Assis Reprod Genet* 2009;26(1):47-56.
- Diemer T, Weidner W, Michelmann H, Schiefer HG, Rován E, Mayer F. Influence of *Escherichia coli* on motility parameters of human spermatozoa in vitro. *Int J Androl* 1996;19(5):271-7.
- Merino G, Carranza-Lira S, Murrieta S, Rodriguez L, Cuevas E, Moran C. Bacterial infection and semen characteristics in infertile men. *Arch Androl* 1995;35(1):43-7.
- Toth A, Lesser ML. *Ureaplasma urealyticum* and infertility: the effect of different antibiotic regimens on the semen quality. *J Urol* 1982;128(4):705-7.
- Fraczek M, Kurpisz M. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *J Androl* 2007;28(2):325-33.
- Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, *et al*. *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis* 2007;7(1):129.
- Mendoza Díaz N, Aguirre Castañeda R, Del Castillo Mori A. Evaluación de la sensibilidad del cultivo de semen en el diagnóstico de prostatitis bacteriana crónica. *Rev Med Hered* 2004;15(1):37-43.
- Hou D, Zhou X, Zhong X, Settles ML, Herring J, Wang L, *et al*. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil Steril* 2013;100(5):1261-9.
- Sanocka-Maciejewska D, Ciupińska M, Kurpisz M.

- 
- Bacterial infection and semen quality. *J Reprod Immunol* 2005;67(1):51-6.
27. Sanocka-Maciejewska D, Ciupinska M, Kurpisz M. Bacterial infection and semen quality. *J Reprod Immunol* 2005;67(1-2):51-6.
28. Mendoza Díaz N. Evaluación de la sensibilidad del cultivo de semen en el diagnóstico de prostatitis bacteriana crónica. *Rev Med Hered* 2004;15(1):37-43.
29. Mehta R, Sridhar H, Kumar B, Kumar T. High incidence of oligozoospermia and teratozoospermia in human semen infected with the aerobic bacterium *Streptococcus faecalis*. *Reprod Biomed online* 2002;5(1):17-21.
-

## Trabajos Originales

# Menarquia temprana y su asociación con conductas de riesgo en adolescentes

Ingrid Leal F.<sup>1a</sup>, Valeria Stuardo A.<sup>2b</sup>, Temístocles Molina G.<sup>1c</sup>, Electra González A.<sup>1d</sup>

<sup>1</sup>Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente (CEMERA), <sup>2</sup>Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>a</sup>Matrona, MSc. <sup>b</sup>Matrona, MSc, PhD. <sup>c</sup>Bioestadístico, MSc. <sup>d</sup>Asistente Social, MSc.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La pubertad no está necesariamente asociada a un desarrollo psicosocial equivalente. La falta de madurez y las características de la adolescencia podrían favorecer la aparición de conductas de riesgo. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la edad de la menarquia y presencia de conductas de riesgo en adolescentes. **Método:** Diseño de corte transversal. La muestra incluyó adolescentes postmenárquicas. El instrumento fue una encuesta semiestructurada. Se realizó análisis descriptivo bivariado y multivariado. **Resultados:** La muestra correspondió a 1844 adolescentes, la mediana de edad fue de 16 años y 12 años para la menarquia. El 57% provino de nivel socioeconómico medio, el 98% estaba escolarizada y 52% vivía con ambos padres. El 35,1% presentó menarquia temprana. El abuso sexual se presentó en 26,0% en el grupo de menarquia temprana y en 21,4% en el de menarquia no temprana. El inicio de actividad sexual antes de los 15 años se presentó en un 39,4% y en 22,3% de adolescentes con menarquia temprana y no temprana respectivamente (OR: 1,88; IC95%: 1,46-2,43), asociándose con disfuncionalidad familiar (OR: 2,08; IC95%: 1,45-2,99) y ausencia de los padres (OR: 1,74; IC95%: 1,09-2,76). La frecuencia de consumo de alcohol se asoció a disfuncionalidad familiar severa (OR: 2,00; IC95%: 1,34-3,00). **Conclusión:** La menarquia temprana se asoció al inicio precoz de actividad sexual. Es importante promover comportamientos seguros desde edades tempranas y acompañar a las niñas en su proceso de maduración.

**PALABRAS CLAVES:** *Menarquia, adolescencia, conductas de riesgo*

## SUMMARY

**Background:** Puberty is not necessarily associated with an equivalent psychosocial development. The lack of maturity and characteristics of adolescence may promote the emergence of risk behaviors. **Objective:** To determine the association between age at menarche and presence of risk behaviors in adolescents. **Method:** Cross-sectional design study. The sample included postmenarchal adolescents. The instrument was a semistructured survey. Bivariate and multivariate descriptive analysis. **Results:** The sample consisted of 1844 adolescents, the median age was 16 years and 12 years for menarche. 57% came from middle socioeconomic level, 98% attended school and 52% lived with both parents. 35.1% had early menarche. Sexual abuse occurred in 26.0% in the group of early menarche and 21.4% for no early menarche. The onset of sexual activity before age 15 occurred in 39.4% and 22.3% of adolescents with early and no early menarche respectively (OR: 1.88; 95%CI: 1.46-2.43), associated with family dysfunction (OR: 2.08; 95%CI: 1.45-2.99) and absence of parents (OR: 1.74; 95%CI: 1.09-2.76). The frequency of alcohol consumption was associated with severe family dysfunction (OR: 2.00; 95%CI: 1.34-3.00). **Conclusion:** Early menarche was associated with early onset of sexual activity. It is important to promote safe behavior from an early age and escort girls in their maturation process.

**KEY WORDS:** *Menarche, adolescence, risk behaviors*

## INTRODUCCIÓN

En Chile, la menarquia muestra desde el siglo XIX hasta la década de los setenta, una tendencia secular, similar a la de países desarrollados (1,2,3). Las razones que la explicarían son: la reducción de las enfermedades, la mejor nutrición y el aumento de la obesidad infantil (4,5).

Existen cambios cerebrales durante la pubertad que explicarían parte las conductas de riesgo. Por otro lado, la mayoría de los adolescentes atraviesan esta etapa sin experimentar dificultades (6,7). Así las conductas riesgosas no se distribuyen aleatoriamente y se concentran en un subconjunto más vulnerable.

Dentro de las teorías que explicarían la asociación entre la edad de la menarquia y conductas de riesgo, está que el desarrollo puberal se presenta durante la adolescencia inicial (10 a 13 años), caracterizado por rápidos cambios físicos, lo que llevaría a una inadecuada autopercepción, asociado al impulso de experimentación y búsqueda de identidad, donde los pares toman gran importancia, habiendo un distanciamiento de la familia. Así, aquellas adolescentes que se desarrollan primero, presentan un retraso de la madurez psicosexual en relación a la física (8,9). Otra explicación, a la luz de estudios sobre el desarrollo del cerebro y pubertad, sugieren que las habilidades cognitivas para hacer frente a roles sociales complejos, no se inician sincrónicamente con la pubertad, lo que generaría estrés para las adolescentes, aumentando los problemas de conducta (10). De acuerdo con esta perspectiva, las adolescentes son más vulnerables para las conductas de riesgo a principios de la adolescencia, ya que en esta etapa se acentúan las diferencias visibles entre las que se desarrollan primero y las que aún no han iniciado el proceso. A medida que las que se desarrollan primero se equiparan con las que se desarrollaron después, la relación entre la pubertad temprana y los problemas de comportamiento desaparecerían (11,9). Se ha asociado la menarquia temprana a variables como: relaciones sexuales precoces, embarazos adolescentes, infecciones de transmisión sexual, episodios de embriaguez y uso de tabaco y drogas (3,9,12,13,14). Los efectos a largo plazo del inicio temprano de la menarquia pueden relacionarse con áreas del desarrollo con consecuencias hasta la adultez.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la edad de la menarquia y presencia de conductas de riesgo en adolescentes consultantes en el Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente (CEMERA) entre los años 2005 a 2010. Se trabajó con el concepto de menarquia temprana ( $\leq 11$  años).

## PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño de corte transversal. La muestra correspondió a adolescentes entre 12 a 19 años postmenárgicas, consultantes en el CEMERA entre los años 2005 y 2010. El instrumento de recolección correspondió a una encuesta semi-estructurada. Los datos fueron ingresados en base de datos.

La variable edad de menarquia se trabajó de forma continua para estimar, en promedio, la edad de inicio de la conducta de riesgo través de la prueba de t de Student. Luego se dicotomizó en temprana y no temprana. Las variables dependientes fueron: inicio sexual precoz (antes o después de los 15 años), número de parejas sexuales (número de parejas distintas con las que ha mantenido relaciones sexuales coitales), consumo y frecuencia de uso de tabaco (consumo diario o semanal y menos), consumo y frecuencia de uso de alcohol (2 veces a la semana o más y semanal o menos). Las variables sociodemográficas correspondieron a: nivel socio-económico (clasificación de acuerdo al esquema de Graffar), escolaridad (último curso escolar completo), dinámica familiar (puntaje Apgar), estructura familiar (presencia en el hogar de ambos padres, uno de sus padres o ninguno de ellos), antecedente abuso sexual (auto reporte). La comparación de proporciones se realizó según prueba de ji cuadrado. La medida de fuerza de asociación fue evaluada por Odds Ratio a través de regresión logística univariada y multivariada. Se consideraron valores  $p < 0,05$ , con sus intervalos de confianza. Se controló por variables confusoras.

## RESULTADOS

La muestra correspondió a 1844 adolescentes, la mediana y el promedio de edad fue de 16 años (rango: 12 - 19 años), la mediana de la menarquia fue de 12 años (rango: 9 a 15 años) y el promedio 12,07 años (IC: 12,00 - 12,12) con una desviación estándar de 0,03 años. El 35,08% presentó menarquia temprana ( $\leq 11$  años). La distribución de factores sociodemográficos fue similar en ambos grupos. El antecedente de abuso sexual se presentó en un 25,47% en el grupo de menarquia temprana y en un 21,42% en las adolescentes de menarquia no temprana. Los resultados del análisis descriptivo se resumen en la Tabla I.

En cuanto a las conductas de riesgo, la mediana de edad de inicio de consumo de tabaco, alcohol y drogas fue menor en las adolescentes con menarquia temprana. La mediana para inicio de relaciones sexuales fue de 15 años para ambos grupos. La descripción de las conductas de riesgo se resume en la Tabla II.

**Tabla I**  
**DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN COVARIABLES**

Variable	Menarquia temprana (n: 647)	Menarquia no temprana (n: 1197)	Total adolescentes (n: 1844)
Edad a la encuesta (media)	15,58 años	16,02 años	16 años
Nivel socio-económico:			
Alto	29 (4,75%)	45 (3,97%)	74 (4,24%)
Medio	348 (57,05%)	657 (57,94%)	1005 (57,63%)
Bajo	233 (38,20%)	432 (38,10%)	665 (38,13%)
Escolaridad:			
Básica	95 (14,71%)	87 (7,29%)	182 (9,89%)
Media	551 (85,29%)	1106 (92,63%)	1657 (90,05%)
Dinámica familiar:			
Funcional	404 (62,54%)	715 (60,03%)	1119 (60,91%)
Disfunción moderada	161 (24,92%)	323 (27,12%)	484 (26,35%)
Disfunción severa	81 (12,54%)	153 (12,85%)	234 (12,74%)
Estructura de familia:			
Biparental	344 (53,17%)	624 (52,17%)	968 (52,52%)
Monoparental	266 (40,19%)	467 (39,05%)	727 (39,45%)
Otra tipo de familia	43 (6,65%)	105 (8,78%)	148 (8,03%)
Antecedentes de abuso sexual	162 (25,47%)	251 (21,42%)	413 (22,84%)

**Tabla II**  
**DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN VARIABLES CONDUCTUALES**

Variable	Menarquia temprana (n: 647)	Menarquia no temprana (n: 1197)	Total adolescentes (n: 1844)
Consumo de tabaco	376 (64,16%)	717 (64,42%)	1093 (64,33%)
Consumo de alcohol	372 (63,48%)	746 (67,09%)	1118 (65,84%)
Consumo de drogas	204 (35,29%)	377 (34,06%)	581 (34,48%)
Edad inicio consumo de tabaco (media)	13 años	14 años	14 años
Edad inicio consumo de alcohol (media)	14 años	15 años	15 años
Inicio actividad sexual	528 (83,02%)	953 (79,95%)	1477 (81,02%)
Edad inicio actividad sexual (media)	15 años	15 años	15 años
Actividad sexual precoz (<15 años)	208 (39,39%)	213 (22,34%)	421 (28,43%)
Una pareja sexual	377 (71,54%)	682 (71,79%)	1059 (71,70%)
Dos parejas sexuales	114 (21,63%)	182 (19,16%)	296 (20,04%)
Tres o más parejas sexuales	36 (6,83%)	86 (9,05%)	122 (15,88%)

La Tabla III muestra el análisis de comparación entre los promedios de edad de inicio de cada conducta de riesgo, según grupo de menarquia. Para este análisis se utilizó T de Student. Se observa un

promedio de edad de inicio de conductas de riesgo, levemente menor en las adolescentes con menarquia temprana, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en las tres conductas ( $p=0,005$ ).

**Tabla III**  
**PROMEDIO DE EDAD DE INICIO DE CONDUCTAS DE RIESGO SEGÚN EDAD DE LA MENARQUIA**

Variable	Menarquia temprana (n: 647) Años	Menarquia no temprana (n: 1197) Años	Total adolescentes (n: 1844) Valor p
Consumo de tabaco	13,33	13,90	0,000
Consumo de alcohol	14,06	14,61	0,000
Consumo de drogas	14,25	14,66	0,025
Actividad sexual	14,83	15,34	0,000

En el análisis bivariado se observa que la mayoría de las adolescentes han iniciado actividad sexual (81,01%), no encontrándose diferencias de acuerdo a la edad de la menarquia ( $p=0,111$ ). En cuanto al número de parejas sexuales, no se encontró diferencia de acuerdo a la edad de la menarquia. Se observó mayor frecuencia de tres o más parejas sexuales en adolescentes con antecedente de abuso sexual ( $p=0,002$ ).

No se observó diferencias significativas entre edad de la menarquia y consumo de tabaco ( $p=0,916$ ). No hubo asociación entre frecuencia de consumo de tabaco y edad de la menarquia.

Para el consumo de alcohol no se encontró diferencias significativas de acuerdo a la edad de la menarquia. La frecuencia de consumo de alcohol fue significativamente más alta en adolescentes con disfunción familiar severa y antecedente de abuso sexual (Tabla IV).

Para cada conducta de riesgo, se realizaron modelos de regresión por separado. Así al ajustar por todas las covariables, el factor de riesgo edad de la menarquia temprana, aumenta la probabilidad de tener sexo precoz en 1,88 veces (88% más). También resultan significativas las covariables: Edad, es decir, por cada año de aumento en la edad, el riesgo de iniciar actividad sexual precozmente disminuye un 56,7%. En adolescentes con escolaridad básica el riesgo de iniciar actividad sexual precozmente disminuye un 40,4%. En adolescentes con disfunción familiar severa el riesgo de iniciar actividad sexual precozmente aumenta un 108%. En adolescentes con estructura familiar diferente a la bi o mono parental, el riesgo de iniciar actividad sexual precozmente aumenta un 74% (Tabla V).

**Tabla IV**  
**RESUMEN ANÁLISIS BIVARIADO DE LAS CONDUCTAS DE RIESGO**

Covariables	Inicio actividad sexual	Actividad sexual precoz	Número parejas sexuales	Consumo de tabaco	Consumo de alcohol	Frecuencia consumo tabaco	Frecuencia consumo alcohol
Edad de la menarquia temprana	0,111	0,000	0,216	0,916	0,136	0,560	0,604
Nivel socio-económico bajo	0,611	0,055	0,580	0,356	0,079	0,356	0,057
Disfunción familiar severa	0,003	0,009	0,061	0,000	0,001	0,768	0,006
Estructura familiar sin padres	0,959	0,002	0,101	0,278	0,628	0,574	0,230
Abuso sexual	0,011	0,054	0,002	0,005	0,009	0,613	0,023

**Tabla V**  
**INICIO DE ACTIVIDAD SEXUAL PRECOZ. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA**

VARIABLES	Odds Ratio	Error estándar	Valor Z	Valor p	Intervalo de confianza
Edad menarquia temprana	1,88	0,24	4,86	0,000	1,46-2,43
Edad	0,43	0,02	-12,51	0,000	0,38-0,49
NSE medio	1,08	0,35	0,25	0,803	0,56-2,06
NSE bajo	1,26	0,42	0,71	0,477	0,65-2,43
Escolaridad	0,59	0,13	-2,22	0,027	0,37-0,94
Disfunción familiar moderada	1,04	0,16	0,32	0,751	0,77-1,41
Disfunción familiar severa	2,08	0,38	3,97	0,000	1,45-2,99
Familia monoparental	1,20	0,16	1,39	0,164	0,92-1,58
Otra familia	1,74	0,41	2,36	0,018	1,09-2,76
Abuso sexual	1,74	0,19	1,63	0,104	0,95-1,70

NSE: nivel socioeconómico. Valor p del modelo = 0,000

En cuanto al consumo de tabaco y alcohol, la variable edad de la menarquia no fue significativa ( $p=0,162$  y  $p=0,661$  respectivamente). Sin embargo, resultó significativa la covariable edad, así por cada año que aumenta la edad la probabilidad de tener un consumo frecuente de tabaco es de 19%, ajustado por todas las covariables. Las variables edad, disfunción familiar severa y abuso sexual, resultaron significativas como factores de riesgo para el consumo frecuente de alcohol, aumentando esta probabilidad en un 30%, 200% y 50% respectivamente.

## DISCUSIÓN

La asociación entre la edad de la menarquia y el uso de sustancias e inicio de actividad sexual ha sido atribuida a factores biológicos, psicológicos y sociales. Es ampliamente reconocido que la pubertad tiene una naturaleza multidimensional, siendo un proceso no lineal, con ritmos cambiantes. Ellis y cols postulan que las niñas tienen condiciones para adaptarse, detectar y codificar la información sobre los niveles de apoyo y adversidad de su entorno en etapas tempranas, calibrando la magnitud y la activación de respuesta a distintos estresores, los cuales podrían adelantar el desarrollo puberal como atrasarlo, dependiendo del tipo de estresor y el momento en que se presente (15).

La mediana de edad de la menarquia, así como una proporción de adolescentes con menarquia temprana es similar a la reportada en otros estudios (35,08%) (4,3,16,17). Esta disminución de la edad de la menarquia también podría explicar la menor variabilidad observada en cuanto a su distribución.

La distribución de variables sociodemográficas fue similar en ambos grupos. La frecuencia de familias con alto grado de disfuncionalidad y con estructura, es diferente a la biparental, y fueron antecedentes relevantes al estar señalados dentro de la literatura como estresores y relacionados con el inicio temprano de la pubertad y conductas de riesgo (18).

Es importante el alto porcentaje de abusos sexuales reportados, llegando al 22,8% y siendo ligeramente mayor en las adolescentes con menarquia temprana. Este antecedente ha sido fuertemente asociado a menarquia temprana. Aunque no está claro el mecanismo, sobre todo porque los estudios no han podido determinar la temporalidad de los eventos de esta asociación (19,20,21). En el análisis bivariado se encontró asociación entre abuso sexual e inicio precoz de la actividad sexual, número de parejas sexuales, consumo de tabaco y frecuencia de consumo de alcohol, lo cual pone al antecedente de abuso sexual como una de las variables que se asocia más frecuentemente con alguna conducta de riesgo.

Las conductas de riesgo estudiadas, presentaron en esta población una proporción similar a lo descrito a nivel nacional, siendo algo diferente la conducta sexual. Esto último se relacionaría, con las características del centro de donde provino la población estudiada, cuyo enfoque es la salud sexual y reproductiva, representando a una población específica y más vulnerable dentro de la población adolescente total.

El análisis de promedios de edad de inicio de las conductas de riesgo mostró una pequeña diferencia, siendo relevante desde un punto de vista clínico (21). En el análisis bivariado se encontró

asociación entre la edad de la menarquia y el inicio precoz de la actividad sexual estos resultados coinciden con diversos estudios a nivel internacional (8,3,13,14).

También resultaron ser factores de riesgo del inicio precoz de la actividad sexual, el provenir de una familia con disfunción severa y tener una estructura familiar en la cual no estén presentes ninguno de los padres. Estos hallazgos son plausibles, conociendo que la dinámica familiar, como la ausencia de los padres pueden ser estresores relevantes actuando como aceleradores de la pubertad (15).

Los datos señalan que el inicio de las relaciones sexuales es posterior a la menarquia, lo que nos da indicios de la direccionalidad de esta asociación. Para otras variables de la conducta sexual, como número de parejas sexuales, no se encontró diferencia, según edad de la menarquia. Sin embargo, sí se encontró asociación entre el número de parejas sexuales y el antecedente de abuso sexual, siendo por lo tanto esta variable, probablemente, más determinante en el número de parejas sexuales que la edad de la menarquia. Cabe destacar que el inicio precoz de las relaciones sexuales conlleva riesgo de embarazos no deseados e infecciones de transmisión sexual, siendo el primero uno de los problemas de salud pública más relevantes, especialmente preocupante es el aumento de los embarazos en las adolescentes menores de 15 años (22).

En este estudio no se encontró asociación entre la edad de la menarquia y conductas de consumo y/o frecuencia de consumo de tabaco o alcohol, a diferencia de lo encontrado en otras investigaciones (10,12,23,25). Sin embargo, coinciden estos resultados con otras investigaciones, donde tampoco se encontró asociación, o la medida de asociación referida incluyó el valor de nulidad (3,24). Es posible que la población del presente estudio, siendo más homogénea en aspectos socioculturales, no haya revelado la posible asociación de las conductas de riesgo con la edad de la menarquia, o bien esta variable toma más relevancia en otras culturas y sociedades que la estudiada aquí. Otra posible explicación para no haber encontrado asociación, sería que el efecto de la precocidad de la edad de la menarquia sobre las conductas de riesgo, que se disipa a medida que se avanza en la edad. Al incluirse dentro de la población, adolescentes en distintas etapas, podría haber sesgado la asociación. Cabe destacar la asociación entre consumo frecuente de alcohol y disfunción familiar severa, 100% más de riesgo versus familias funcionales, y abuso sexual 50% más de riesgo versus adolescentes sin este antecedente. Estas asociaciones han sido descritas en otros estudios, demostrando la influencia del componente social y familiar en la conducta de los y las adolescentes (3,18).

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra que la población de estudio corresponde a una población específica consultante. Sin embargo, representa a una población de relativo difícil acceso. Por otro lado, la información utilizada fue recogida desde una fuente secundaria, encontrándose registros incompletos, principalmente en lo referente a consumo y frecuencia de uso de drogas, razón por la cual no se pudo utilizar esta información para el análisis, que se había planteado en un comienzo. Por otro lado, una fortaleza de este estudio es ser uno de los primeros estudios en Chile que investiga la relación de la menarquia con conductas de riesgo, entregando una primera impresión de lo que ocurre con la asociación de estas variables.

Es importante tener presente que la morbilidad y mortalidad en el grupo de adolescentes se relaciona con las conductas de riesgo, las que de mantenerse pueden llegar a la adultez. Esto pone de manifiesto la necesidad de realizar actividades de promoción y prevención de salud a edades más tempranas, así como acompañar a las niñas en su proceso de desarrollo durante la adolescencia, incorporando en los currículum de formación en las escuelas, programas de educación sobre el papel de la pubertad en la salud, promoviendo el desarrollo de habilidades sociales para un mejor afrontamiento y transición de la etapa de la adolescencia. También es relevante la promoción de la educación sexual, que actualmente en nuestro país se imparte a contar de la enseñanza media, que a la luz de los resultados de este estudio, se debería iniciar durante los primeros ciclos de la enseñanza básica.

## CONCLUSIÓN

Este estudio se suma a la evidencia que muestra la asociación entre la edad de la menarquia y ciertas conductas de riesgo, en particular el inicio precoz de las relaciones sexuales, la cual se asocia a importantes problemas de salud pública en Chile, como es el embarazo adolescente y las infecciones de transmisión sexual. Se propone continuar con estudios prospectivos que ayuden a aclarar el papel que juega la temporalidad del inicio de la pubertad en eventos sociales y psicológicos durante la etapa de la adolescencia.

## REFERENCIAS

1. Zainab A, Babay C. Age at menarche and the reproductive performance of Saudi women. *Ann Saudi Med* 2004;24(5):354-6.
2. Rokade SA, Mane AK. A study of age at menarche, the secular trend and factors associated with it. *The Internet Journal of Biological Anthropology* 2008;3(2). Disponible en: <https://ispub.com/IJBA/3/2/7469>.
3. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssiére C, Jouret B,

- Arnaud C, Godeau E. Factors associated with early menarche: results from the French health behaviour in school-aged children (HBSC) study. *BMC Public Health* 2010;10:175.
4. Hernández MI, Unanue N, Gaete X, Cassorla F, Codner E. Edad de la menarquia y su relación con el nivel socioeconómico e índice de masa corporal. *Rev Méd Chile* 2007;135:1429-36.
  5. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, Sharpe RM, Skakkebaek NE, Toppari J. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008;121 Suppl 3:S218-30.
  6. Oliva A. Desarrollo cerebral y asunción de riesgos durante la adolescencia. *Apuntes de Psicología* 2007;25:239-54.
  7. Committee on the Science of Adolescence; Board on Children, Youth and Families; Institute of Medicine and National Research Council. *THE Science of Adolescent Risk-Taking: Workshop Report*. Washington, DC: 2011. Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/12961.html>
  8. Downing J, Bellis MA. Early pubertal onset and its relationship with sexual risk taking, substance use and anti-social behaviour: a preliminary cross-sectional study. *BMC Public Health* 2009;9:446.
  9. Tanner-Smith EE. Negotiating the early developing body: pubertal timing, body weight, and adolescent girls' substance use. *J Youth Adolesc* 2010;39:1402-16.
  10. Kaltiala-Heino R, Koivisto A-M, Marttunen M, Fröjd S. Pubertal timing and substance use in middle adolescence: a 2-year follow-up study. *J Youth Adolesc* 2011;40:1288-301.
  11. Jessor R. Risk behavior in adolescence: A psychosocial framework for understanding and action. *J Adolesc Health* 1991;12:597-605.
  12. Lanza ST, Collins LM. Pubertal timing and the onset of substance use in females during early adolescence. *Prev Sci* 2002;3:69-82.
  13. Glynn JR, Kayuni N, Floyd S, Banda E, Francis-Chizororo M, Tanton C, *et al.* Age at menarche, schooling, and sexual debut in northern Malawi. *PloS One* 2010;5(12):e15334.
  14. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Age of menarche and psychosocial outcomes in a New Zealand birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50(2):132-40.
  15. Ellis BJ, Shirtcliff EA, Boyce WT, Deardorff J, Essex MJ. Quality of early family relationships and the timing and tempo of puberty: effects depend on biological sensitivity to context. *Dev Psychopathol* 2011;23(1):85-99.
  16. Al-Sahab B, Ardern CI, Hamadeh MJ, Tamim H. Age at menarche in Canada: results from the National Longitudinal Survey of Children & Youth. *BMC Public Health* 2010;10(1):736.
  17. Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr* 2005;147(6):753-60.
  18. Jean RT, Wilkinson AV, Spitz MR, Prokhorov A, Bondy M, Forman MR. Psychosocial risk and correlates of early menarche in mexican-american girls. *Am J Epidemiol* 2011;173(10):1203-10.
  19. Boynton-Jarrett R, Harville EW. A prospective study of childhood social hardships and age at menarche. *Ann Epidemiol* 2012;22(10):731-7.
  20. Boynton-Jarrett R, Wright RJ, Putnam FW, Lividoti Hibert E, Michels KB, Forman MR, *et al.* Childhood abuse and age at menarche. *J Adolesc Health* 2013;52(2):241-7.
  21. Henrichs K., McCauley H., *et al.*: Early menarche and childhood adversities in a nationally representative sample. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014(1):14.
  22. Gómez PI, Molina R, Zamberlin N. Factores relacionados con el embarazo y la maternidad en menores de 15 años en América Latina y el Caribe. FLASOG. Luis Tavara L, editor. Medicina. Lima; 2011.
  23. González EM, Montero A, Martínez V. Comportamientos sexuales y diferencias de género en adolescentes usuarios de un sistema público de salud universitario. *Rev Méd Chile* 2007;135:1261-9.
  24. Al-Sahab B, Ardern CI, Hamadeh MJ, Tamim H. Age at menarche and current substance use among Canadian adolescent girls: results of a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012;12(1):195.
  25. Lien L, Haavet OR, Dalgard F. Do mental health and behavioural problems of early menarche persist into late adolescence? A three year follow-up study among adolescent girls in Oslo, Norway. *Soc Sci Med* 2010;71(3):529-33.
-

## Trabajos Originales

# Embarazo en pacientes con lesión medular

Verónica Serrano de la Cruz D.<sup>1</sup>; Alicia Martínez V.<sup>1</sup>; María José Núñez V.<sup>1</sup>;  
Laura Giménez R.<sup>1</sup>; Vicente Diago A.<sup>1</sup>; Alfredo Perales M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área de la Salud de la Mujer, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las gestaciones en pacientes con daño medular representan un reto para la obstetricia. Las complicaciones más frecuentes son las infecciones de las vías respiratorias y de las vías urinarias, y la más grave la hiperreflexia autonómica. El parto vaginal es posible en lesiones por debajo de T5, pero por encima de ese nivel, la imposibilidad de percibir las contracciones, de identificar el trabajo de parto y realizar pujos lleva a la necesidad de una cesárea programada. **Objetivo:** Exponer nuestra experiencia y revisar el manejo más adecuado de la embarazada parapléjica. **Métodos:** Estudio retrospectivo en el periodo 2003-2014. Hubo 10 pacientes con 24 gestaciones: 6 abortos espontáneos, un 1 aborto inducido, quedando para el análisis 17 gestaciones (1 embarazo gemelar). La evaluación es independiente a la etiología o localización de la lesión. Se analiza las complicaciones perinatales y maternas. **Resultados:** La edad media fue 33 años. La edad gestacional media al parto fue 37 semanas: 12 de término (70,59%), 4 de pretérmino (23,53%) y una desconocida (5,88%). Hubo 10 cesáreas (58,82%) y 7 partos vaginales (41,18%). Peso medio neonatal de 2940 g, ninguno con retraso de crecimiento intrauterino. **Conclusiones:** Nuestra experiencia muestra una alta tasa de prematuridad y de cesáreas, pero con buenos resultados maternos y perinatales, que hace permisible que estas pacientes puedan cumplir su deseo genésico, superando su discapacidad.

**PALABRAS CLAVE:** *Paraplejía, embarazo, pronóstico materno-perinatal*

## SUMMARY

**Background:** The pregnancies in patients with spinal cord injury represent a challenge for obstetrics. The most common complications are infections of the respiratory and urinary tract, and the most severe is the autonomic hyperreflexia. Vaginal delivery is possible in lesions below T5, but above that level the inability to perceive contractions, to identify labor and perform straining leads to the need for a scheduled cesarean. **Objective:** To describe our experience and review the most appropriate management of paraplegic pregnant. **Methods:** Retrospective study in the period 2003-2014. There were 10 patients with 24 pregnancies: 6 spontaneous abortions, 1 induced abortion, leaving 17 for analysis pregnancies (one twin pregnancy). The evaluation is independent of the etiology or location of the lesion. Perinatal and maternal complications were analyzed. **Results:** The mean age was 33 years. The mean gestational age at delivery was 37 weeks: 12 to term (70.59%), 4 preterm deliveries (23.53%) and one unknow. There were 10 cesarean sections (58.82%) and 7 vaginal deliveries (41.18%). Average birth weight of 2940 g, none with intrauterine growth restriction. **Conclusions:** Our experience shows a high rate of prematurity and cesarean section, but with good maternal and perinatal outcomes, which makes it permissible for these patients can fulfill their procreative desire, overcoming his disability.

**KEY WORD:** *Paraplegia, pregnancy, maternal perinatal outcome*

## INTRODUCCIÓN

Las gestaciones en pacientes con daño medular se están convirtiendo en un reto cada vez más frecuentes en el trabajo de los obstetras. Pueden producirse a cualquier nivel medular, desde la zona cervical a la sacra, siendo la localización de la lesión lo que determina qué sistemas se verán afectados.

Como resultado, las pacientes pueden ser tetrapléjicas, cuando se pierde la actividad motora y sensitiva en el tronco, brazos y piernas, o parapléjicas, cuando la pérdida se limita al tronco y los miembros inferiores (1,2). La deambulacion se ve afectada y esa incapacidad para movilizarse puede afectar la capacidad respiratoria, el flujo cardiovascular, la continencia urinaria, la movilidad de la vejiga, el manejo del peso, la consistencia ósea y la salud mental, lo que implica compromiso de la calidad de vida de la paciente.

En EEUU más de 11.000 casos de lesión medular ocurren cada año, afectando la mitad de ellos a población entre 15 y 25 años, alcanzando a 3000 mujeres en edad fértil (2). En el caso de pacientes jóvenes, la causa más frecuente son los accidentes del tráfico. Actualmente este tipo de lesiones, gracias al avance en el tratamiento de la lesión aguda, la rehabilitación y los esfuerzos por integrar a estas mujeres, ha permitido que un mayor número estén completamente adaptadas a las necesidades sociales y de la vida diaria, de modo que se plantean su deseo de ser madres.

En los últimos 20 años se ha observado un aumento del número de pacientes afectadas de lesión medular que requieren atención obstétrica. Pese a su discapacidad, las mujeres con este tipo de lesiones tienen la función reproductora y sexual totalmente conservada, en contraste con lo que sucede en los varones con este tipo de afectación (3). El embarazo en este tipo de mujeres es posible como en cualquier otra, pero se trata de embarazos de alto riesgo y requiere un abordaje multidisciplinar (4). En estas circunstancias es elemental una planificación adecuada para decidir el momento de la búsqueda de una gestación.

La frecuencia de embarazos en estas pacientes sigue siendo baja con respecto a la población sana, y a consecuencia de la falta de experiencia, las conductas obstétricas no son uniformes. El objetivo de nuestro estudio es exponer nuestra experiencia en embarazadas parapléjicas y revisar el manejo materno-perinatal.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de las gestaciones en pacientes con lesiones medulares que fueron seguidas en nuestro hospital entre los años 2003 y 2014. Se recabaron 10 pacientes con daño medular con 24 gestaciones, analizamos 17 gestaciones (se excluyen 6 abortos espontáneos y una interrupción voluntaria del embarazo). Fueron evaluadas,

independientemente de su etiología o localización de la lesión. Hemos recogido la causa y nivel lesional, la edad de la paciente en el embarazo, el año de la gestación, la historia obstétrica, la edad gestacional al parto, las complicaciones durante la gestación, parto y puerperio, el tipo de finalización, la analgesia en el parto y los resultados perinatales.

## RESULTADOS

En el período analizado se han manejado 24 gestaciones en 10 pacientes. La edad materna media fue 33 años (rango: 23-41 años). Una finalizó en interrupción voluntaria del embarazo, 6 fueron abortos espontáneos en gestaciones iniciales, 12 gestaciones finalizaron a término (una de ellas gemelar bicorial biamniótica), 4 pretérmino (en uno de los casos desconocemos la edad gestacional de finalización).

Las complicaciones maternas observadas fueron 3 infecciones del tracto urinario (2 a repetición), 2 casos con alto riesgo de trombosis y necesidad de profilaxis antitrombótica, 1 caso de hipotiroidismo gestacional y 1 de diabetes gestacional. Otra de las gestaciones sufrió amenaza de parto pretérmino, rotura prematura de membranas pretérmino y requirió finalizar el embarazo a las 36 semanas por fiebre materna. Finalmente, el caso más complicado aconteció en una gestante parapléjica secundaria de un mielomeningocele, con insuficiencia renal crónica que se agravó por preeclampsia y obligó a finalizar el embarazo a las 33 semanas mediante cesárea.

En 10 pacientes se interrumpió el embarazo por cesárea (8 programadas y 2 de urgencia). Siete mediante parto vaginal (6 partos espontáneos y un vacuum extractor). La analgesia durante el parto fue en 8 casos anestesia general (47,06%), en 2 casos raquídea (11,76 %), en 2 pacientes epidural (11,76 %) y en 5 local (29,41%). La edad gestacional media al parto fue de 37 semanas (rango: 33-41 semanas): 12 a término (70,59%), 4 de pretérmino (23,53%) y en uno de los casos desconocemos la edad gestacional a la que se finalizó el embarazo (5,88%). Se obtuvieron 18 recién nacidos con peso medio de 2940 gramos (rango: 2030-3650 g), ninguno pequeño para edad gestacional ni afecto de retraso de crecimiento intrauterino.

En la Tabla I se presentan los datos sobre la etiología y nivel de la lesión medular.

## DISCUSIÓN

En la actualidad, no existe acuerdo basado en ensayos clínicos en las recomendaciones para el cuidado óptimo de estas pacientes durante el embarazo. Hasta el momento el conocimiento se basa en series de casos y estudios casos control (1). Una revisión sobre el manejo de las complicaciones urológicas no pudo extraer conclusiones útiles para la práctica clínica por el mismo motivo la literatura es limitada (5).

**Tabla I**  
**ETIOLOGÍA Y NIVEL DE LA LESIÓN EN**  
**10 EMBARAZADAS PARAPLÉJICAS**

Etiología de la lesión
5 accidentes de tráfico (50%)
1 accidente laboral (10%)
1 accidente deportivo (10%)
2 tumores medulares (20%)
1 iatrógena (10%)
Nivel de la lesión
Paciente 1. T12-L5
Paciente 2. T2
Paciente 3. T4
Paciente 4. T7 izquierda, T10 derecha
Paciente 5. T5
Paciente 6. T4 izquierda, T8 derecha
Paciente 7. Desconocido
Paciente 8. T12
Paciente 9. T10
Paciente 10. Desconocido

Desde que la paciente plantea el deseo de ser madre, hay que insistir en la necesidad de planificar el embarazo adecuadamente, porque se trata de una gestación de alto riesgo, y se requiere valorar los tratamientos y necesidades de la paciente previa a la gestación.

Al igual que en la población general, hay que dar una serie de recomendaciones generales y optimizar en medida de lo posible la situación física y mental de la paciente previa a la gestación. Salvo que haya indicación por antecedentes personales y/o familiares, no es necesario hacer un estudio genético, porque las lesiones medulares maternas no incrementan el riesgo de alteraciones de ese tipo, luego el proceder será idéntico al de la población general.

Ansiedad y depresión son dos complicaciones frecuentes en este tipo de mujeres tanto en el embarazo como en el año posterior a la maternidad. No hay consenso en cuanto al manejo de estas complicaciones, pero es evidente que la utilización de antidepresivos está contraindicada por teratogenia fetal y por interaccionar con otros fármacos pudiendo aumentar la espasticidad. La primera línea de tratamiento en estos casos son la acupuntura y la terapia cognitivo conductual (1).

La valoración y modificación de los tratamientos habituales de la paciente previa a la gestación es obligatoria, la medicación para el control del dolor, la espasticidad, la regulación de la tensión arterial,

la profilaxis de la infección de la orina y la depresión, no son adecuados durante el embarazo, por lo cual hay que sustituirlos o retirarlos de forma anticipada. Si la paciente ha tomado tratamientos antiepilépticos es necesario suplir previo a la gestación y durante la misma la carencia de ácido fólico con 4 mg diarios, para intentar evitar los defectos del tubo neural. Es útil administrar suplementos de hierro, porque la existencia de anemia bien ferropénica, megaloblástica o por trastornos crónicos es habitual.

Debido a la tendencia habitual de estas pacientes al estreñimiento, y al posible agravamiento de la situación con el embarazo y el tratamiento con hierro es conveniente tomar algunas medidas. La evacuación intestinal con supositorios o con ayuda de estimulación digital, ejercicios de evacuación o determinadas pautas dietéticas puede ser insuficiente para mantener el ritmo intestinal habitual previo. Para conseguirlo, puede ser necesario añadir o aumentar la dosis de ablandadores de heces suaves, agentes aumentadores de volumen y laxantes. El manejo del estreñimiento es importante, no sólo por las molestias que puede causar a la paciente, sino porque la incapacidad de evacuar o la impacción de heces puede desencadenar hiperreflexia autónoma. Ocasionalmente se requiere manejo multidisciplinar de la paciente para conseguir controlar esta situación (1).

Las complicaciones más frecuentemente asociadas a este tipo de embarazos son la anemia (deficiencia de hierro, deficiencia de folato, anemia por enfermedad crónica, insuficiencia renal crónica), infecciones del tracto urinario, úlceras por decúbito, contracturas musculares, estreñimiento, trombosis venosa profunda (TVP), compromiso respiratorio, parto de pretérmino y síndrome de disreflexia autonómica. En nuestra casuística tuvimos ITUs de repetición, riesgo de TVP, insuficiencia renal y aumento de la prematuridad.

Debido a la tendencia a la espasticidad y las contracturas, los ejercicios de refuerzo de la musculatura en los miembros superiores puede estar recomendados en la mayoría de los pacientes, pero es conveniente valorar de forma personalizada cada caso para pautar el tipo de ejercicios que puede ser útil en función de la localización y el grado de lesión medular (3).

Las úlceras de decúbito se asocian al mantenimiento de una postura de forma mantenida, y se localizan habitualmente en muslos, espalda y nalgas. El embarazo aumenta el riesgo de úlceras por el aumento de peso, la sequedad de la piel y el cambio de puntos de presión en la pelvis. Debe comprobarse la integridad de la piel de la gestante diariamente en su domicilio y al final de cada valoración por la matrona o el tocólogo. Existen una serie de medidas higiénico dietéticas que pueden disminuir la tendencia a la producción de úlceras (1).

Preservar la función renal de estas pacientes, incluso fuera del embarazo, es un reto importante pues la elevada presión intracavitaria vesical a consecuencia de la baja compliance de la vejiga y la hiperactividad del detrusor llevan a hidronefrosis y este es la principal causa de deterioro renal en estas pacientes. Los principales problemas urinarios de estas gestantes son las infecciones de orina y la incontinencia. Las infecciones del tracto urinario (ITU) son más frecuentes en este grupo de pacientes, y así se refleja en nuestra casuística. Esta predisposición se debe a dos motivos: la enfermedad de base que sufren y la predisposición que supone el embarazo para infecciones de este tracto. Pero no sólo eso, a consecuencia del aumento de infecciones del tracto urinario, sobre todo de las crónicas, el riesgo de parto pretérmino aumenta. En general, en las pacientes con lesiones medulares no parece que los partos de pretérminos sean más frecuentes (3), aunque es evidente que el riesgo de infecciones urinarias incrementado en este grupo podría ocasionarlo, como en nuestros casos que está ligeramente aumentada. Es necesario dar consejos higiénicos para prevenir las infecciones, y conviene detectar y tratar la bacteriuria asintomática con analítica, sedimento, urinocultivo y antibiograma de orina mensualmente. Deben administrarse las pautas más cortas de tratamiento antibiótico posibles, aunque siempre como mínimo 7 días, para evitar seleccionar bacterias y causar resistencia. De forma profiláctica puede utilizarse la nitrofurantoína en el tercer trimestre para la bacteriuria crónica, si no se ha utilizado previamente en el embarazo. Hasta el momento no hay acuerdo en cuanto al manejo de las infecciones urinarias crónicas en estas gestantes.

Otro problema habitual para ellas, es el manejo de la incontinencia que es bastante complejo durante la gestación, ya que la mayoría de los tratamientos que se utilizan para este problema, no son seguros en el embarazo. Si los episodios de urgencia o incontinencia que sufren las pacientes aumentan durante el embarazo puede usarse bethanechol.

Debe evitarse el sondaje permanente, siendo preferibles los intermitentes, aunque es cierto que puede ser necesario para evitar el síndrome de hiperreflexia autónoma en el primer o tercer trimestre (1). No hay datos suficientes de seguridad en la gestación acerca de la estimulación de la raíz anterior, la neuromodulación sacra, el aumento del tamaño de la vejiga o la administración de toxina botulínica, aunque en este último hay algunos casos publicados que no han demostrado ningún problema con su uso en parapléjicas (5).

La función pulmonar de base de las pacientes con lesión espinal que desean gestar debería ser estudiada para identificar aquellas que pueden necesitar asistencia respiratoria en el parto (3,4).

La capacidad de expansión pulmonar se ve limitada durante el embarazo por ganancia de peso, la curvatura espinal y la musculatura que afectan a la movilidad del diafragma, siendo este uno de los elementos más importantes en la respiración junto con los músculos cervicales, intercostales y abdominales. Además, las lesiones por encima de T10 tienen abolido incluso el reflejo tusígeno. Es recomendable hacer test de función respiratoria seriados durante la gestación, especialmente a aquellas mujeres que tienen afectada la región cervical. Si la capacidad vital alcanza valores por debajo de 13 ml/kg a 15 ml/kg de peso pueden requerir incluso ventilación asistida. Otras medidas que pueden ayudar a las pacientes son la fisioterapia pulmonar, el uso de incentivadores pulmonares, el entrenamiento de los músculos accesorios respiratorios. Por otro lado, la posición en supino mejora la función respiratoria pero no es recomendable en estas gestantes porque puede provocar hipotensión y consecuentemente afectación fetal. Este conjunto de circunstancias hace que las infecciones del tracto respiratorio sean las más frecuentes en este grupo de pacientes y por supuesto, una causa considerable de morbimortalidad, llegando a desencadenar neumonía, atelectasia y edema pulmonar en algunas ocasiones, por lo que ante el mínimo síntoma o signo de infección, la paciente debe consultar y recibir el tratamiento adecuado para evitar un compromiso grave o una hospitalización (1). Pese a que la complicación más frecuente en estas gestaciones según consta en la literatura son las infecciones de vías respiratorias altas, en ningún caso en nuestra serie se produjeron.

La dilatación venosa como consecuencia de los niveles de progesterona, los cambios que se producen en la coagulación y la inmovilidad hacen que el riesgo de trombosis venosa profunda esté elevado en estas pacientes. Algunos estudios muestran una frecuencia del 8% en este grupo en comparación con el 0,1% en las gestantes sanas. Ciertos ejercicios pasivos de movimiento, elevación de las piernas, y el uso de medias de descompresión pueden disminuir el riesgo. No hay evidencia para recomendar trombotrombolisis universal durante el embarazo y el puerperio en las pacientes con lesión medular, la evaluación y recomendaciones debe realizarse individualmente (en nuestra casuística solo lo requirieron trombotrombolisis 2 pacientes) (3).

El dolor puede presentarse en cualquier gestante, pero debemos prestar especial atención a este tipo de pacientes porque muchas de ellas han sufrido, asociada a la lesión de la médula espinal, fracturas pélvicas, remodelación de las estructuras óseas, uso de tornillos o algún tipo de adhesivo en intervenciones previas. Generalmente, el paracetamol, seguro en el embarazo, no suele mejorar el dolor en estas pacientes. Una consulta con el neurólogo y el anestesiólogo al inicio del embarazo puede

ser útil en estas pacientes para manejar el dolor durante la gestación (1).

El manejo del dolor es importante, pero no es menos relevante la ausencia de este, la falta de sensibilidad de estas pacientes por debajo de la zona medular que tienen afectada conlleva que sean incapaces de percibir las contracciones y de identificar los primeros síntomas de inicio de parto. La capacidad de detectar el dolor producido por las contracciones depende de la altura a la que esté dañada la médula espinal. Mujeres con lesiones por debajo de T11 pueden percibirlo (3). Mujeres con lesiones entre T5 y T11 no pueden percibirlo, y deben ser monitorizadas para evitar un parto no controlado. Este tipo de pacientes puede sospechar que están alcanzando periodo activo de parto porque sufren espasmos flexores y espasticidad cuando alcanzan esta fase. Además el adiestramiento para realizar palpación uterina y detectar contracciones, el control con monitores en domicilio, la realización de tactos vaginales semanales a partir de cierta edad gestacional o el ingreso cerca de la fecha de término de la gestación pueden evitar esa situación. La percepción de un modo u otro de las contracciones en aquellas mujeres con lesiones por debajo de T5 hacen posibles los pujos y por tanto el parto vaginal si las condiciones son favorables y no lo impide ninguna otra condición obstétrica. En lesiones sobre T4 o por encima, la vía del parto será cesárea en todos los casos, porque no perciben las contracciones ni tienen capacidad de realizar pujos (3). En este grupo de pacientes la incidencia de cesáreas está muy aumentada, llegando al 58,82% en nuestra serie.

La complicación más grave de la gestante con lesión espinal es la hiperreflexia autónoma que se produce hasta en el 90% de las pacientes con lesión por encima de T6, y el 50% de estas incrementan la frecuencia de estos episodios en el embarazo (1), en lesiones medulares por debajo de esa región también se producen aunque no con tanta frecuencia. Se desencadena por irritación o distensión del cérvix, vagina, vejiga o intestino que produce una hiperactividad simpática por debajo del nivel de la lesión a consecuencia de que esa porción de la médula está desconectada del control hipotalámico. La clínica consiste en hipertensión maligna (no cursa con proteinuria a diferencia de la preeclampsia y es importante diferenciarlas porque habitualmente la tensión arterial se normaliza cuando cede el estímulo desencadenante), pérdida de la consciencia, cefalea occipital severa, midriasis, espasmos en los músculos de las extremida-

des inferiores, congestión nasal, eritema facial, sudoración, piloerección, bradicardia o taquicardia y arritmias. Puede producirse también vasoconstricción útero-placentaria conduciendo a hipoxia fetal. Es imprescindible la monitorización de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial de las pacientes porque accidentes cerebrovasculares, hemorragia interventricular e infarto de miocardio pueden producirse. Este síndrome puede prevenirse mediante la administración de analgesia epidural hasta T10, incluso si la paciente no percibe dolor y mantenerla hasta 24 horas posparto. Por ese motivo, es necesario garantizar a la paciente una consulta con el equipo de anestesia previa al parto, para garantizar tenerlo todo previsto en el momento oportuno. Por otro lado, la simple colocación de una sonda Foley puede ser una medida profiláctica muy útil ya que asegura el vaciamiento continuo de la vejiga y evita la sobredistensión que puede desencadenar este evento (2). Si se produjese, es importante asegurarse de que la sonda está bien colocada y que drena adecuadamente evitando la sobredistensión de la vejiga, además, si la paciente no hubiese recibido anestesia epidural aún, puede ser útil colocarla en posición de sedestación, retirar las prendas ajustadas alrededor del cuello, evacuar el recto y administrar nitroglicerina en parche o en pasta. Si fuese necesario puede administrarse medicación antihipertensiva (nunca inhibidores del eje renina angiotensina, ese tipo de tratamiento podría descompensarlas hemodinámicamente). En un caso publicado se observó beneficio al administrar sulfato de magnesio a una mujer con esta complicación, pero la experiencia es insuficiente. En el puerperio otro estímulo que puede desencadenar la hiperreflexia autónoma es la lactancia materna con lo cual es necesario un control estricto durante los primeros días posparto y posteriormente, pero el riesgo no supera el beneficio que implica la lactancia materna de modo que se recomienda también en parapléjicas (1). En nuestra serie no hubo pacientes con hiperreflexia autónoma.

Habitualmente, los resultados obstétricos y perinatales obtenidos son muy positivos (en nuestra serie 18 recién nacidos sanos), lo que alienta a las pacientes y las anima a ser madres, esto hace que el número de gestantes en estas condiciones esté aumentando y son más frecuentes que hace 10-15 años.

Dada la bibliografía revisada y la casuística manejada en nuestro centro proponemos directrices para el manejo de estas pacientes, que se presentan en la Tabla II.

**Tabla II**  
**RECOMENDACIONES DURANTE EL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO EN EMBARAZADAS PARAPLÉJICAS**

Preconcepcional	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Optimizar estatus físico y mental.</li> <li>- Estudio genético si así lo determinan otros antecedentes personales o familiares.</li> <li>- Estudio de la función pulmonar.</li> <li>- Valoración y modificación si precisa de los tratamientos habituales.</li> <li>- Ácido fólico 4 g/día si tiene tratamiento con fármacos antiepilépticos.</li> </ul>
Gestacional	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios de función pulmonar seriados: Fisioterapia pulmonar, uso de incentivadores pulmonares, entrenamiento de músculos accesorios respiratorios. Si la función pulmonar es &lt;13-15 ml/kg de peso puede requerir incluso ventilación asistida. Debe instruirse a la paciente a consultar ante cualquier indicio de infección respiratoria para recibir tratamiento adecuado y precoz.</li> <li>- Riesgo de trombosis venosa profunda: Ejercicios pasivos de movimientos, elevación de miembros inferiores, uso de medias de compresión. Valorar recomendación de profilaxis antitrombótica con heparina de manera individualizada.</li> <li>- Manejo del dolor: Consulta a neurología y anestesia al inicio del embarazo.</li> <li>- Ansiedad y depresión: Terapia cognitivo conductual, acupuntura.</li> <li>- Estreñimiento: Evacuación intestinal con supositorios, estimulación digital, ejercicios de evacuación, pautas dietéticas. Si es insuficiente añadir o aumentar dosis de ablandadores de heces suaves, agentes aumentadores de volumen y laxantes. Ocasionalmente requiere manejo multidisciplinar.</li> <li>- Espasticidad y contracturas: Ejercicios de refuerzo de la musculatura en los miembros superiores pueden estar recomendados. Individualizar.</li> <li>- Úlceras de decúbito: Se recomienda cambiar de postura frecuentemente dentro de la silla de ruedas, evitar la ropa con cremalleras, costuras o botones con áreas que hagan presión sobre la piel, hidratación abundante (al menos 8 vasos de agua al día), aumentar el consumo de calorías proteicas, utilizar humidificadores evitando la sequedad ambiental, limitar los baños y duchas con agua caliente, uso diario abundante de cremas hidratantes y lubricantes, colocar almohadillas de gel en zonas de presión, cambiar de postura los miembros elevándolos utilizando los brazos evitando arrastrarlos, crear un acolchado con almohadas entre los puntos de presión (rodillas y tobillos) durante el decúbito, masajear las zonas de presión, administrar 2000 UI/ día de vitamina D durante la gestación (recientemente recomendada, parece útil en mantener la integridad de la piel), utilizar una silla de ruedas de mayor tamaño que se adapte al nuevo peso y circunferencia de la mujer y asientos de gel o espuma que disminuyen la presión en la zona sacra y los muslos.</li> <li>- ITU: Consejos higiénico dietéticos, detectar y tratar la bacteriuria asintomática (analítica, sedimento, urinocultivo y antibiograma de orina mensual), utilizar pautas antibióticas cortas pero nunca menores de 7-14 días, nitrofurantoína profiláctica durante el tercer trimestre.</li> <li>- Incontinencia: Sondajes intermitentes en primer y segundo trimestre y permanente el tercer trimestre. Puede usarse bethanecol.</li> <li>- Preparación al parto: Instruir en la palpación y detección de contracciones.</li> <li>- Parto: Monitorización de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Sonda Foley. Administrar anestesia epidural hasta T10 incluso si no percibe dolor y mantenerla hasta 24 horas posparto para evitar el síndrome de hiperreflexia autónoma.</li> <li>- Lesiones sobre T5: Cesárea electiva.</li> <li>- Lesiones entre T5 y T11: No perciben contracciones, ingreso cerca de la fecha de término para evitar un parto no programado. Es posible el parto vaginal.</li> <li>- Lesiones por debajo de T11: Perciben contracciones. Es posible el parto vaginal.</li> <li>- Síndrome de hiperreflexia autónoma: Administrar anestesia epidural, posición de sedestación, comprobar correcta colocación de sonda Foley, retirar prendas ajustadas alrededor del cuello, evacuar recto, administrar nitroglicerina. Si no fuese suficiente, puede administrarse tratamiento antihipertensivo (nunca IECAS). Valorar administración de sulfato de magnesio.</li> </ul>
Puerperio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomendar lactancia materna.</li> <li>- Riesgo de trombosis venosa profunda: Ejercicios pasivos de movimientos, elevación de miembros inferiores, uso de medias de compresión. Valorar recomendación de profilaxis antitrombótica con heparina de manera individualizada.</li> </ul>

## CONCLUSIONES

Las mujeres con lesiones medulares generalmente tienen buenos resultados obstétricos aunque sus gestaciones son de alto riesgo y requieren una atención multidisciplinaria. La gestación debe ser planificada por la necesidad de una valoración respiratoria exhaustiva y de modificaciones en su tratamiento habitual. La complicación más grave es la hiperreflexia autonómica, pudiendo incluso llevar a la muerte de la madre y el feto. La necesidad de profilaxis antitrombótica debe valorarse individualmente. Una adecuada preparación física y mental para la gestación desde la consulta preconcepcional, junto con un abordaje multidisciplinario durante la gestación, el parto y el puerperio, hacen posible que gestantes parapléjicas puedan cumplir su deseo genésico, superando su discapacidad y alcanzando el gratificante objetivo de ser madre.

## REFERENCIAS

1. Pardina B, Meje T, Villalonga A, Navarro M, García CH, *et al.* Embarazo y parto en la mujer con lesión medular en fase crónica. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2011;48:93-6.
2. Barbara D. Challenges in the management of the pregnant woman with spinal cord injury. *J Perinat Neonat Nurs* 2013;27:225-31.
3. Sánchez-Alcalá EM. Gestantes con discapacidad: a propósito de un caso de mujer con lesión medular. *Matronas Prof* 2013;14:24-7.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: Number 275, September 2002. Obstetric management of patients with spinal cord injury. *Obstet Gynecol* 2002;100:625.
5. Pannek J, Bertschy S. Mission impossible? Urological management of patients with spinal cord injury during pregnancy: a systematic review. *Spinal Cord* 2011;49:1028-32.

## Casos Clínicos

# Rotura uterina en gestante de 13 semanas. Embarazo ectópico intersticial

María Gador Manrique F.<sup>1</sup>, Rosario Redondo A.<sup>1</sup>, Luís Delgado M.<sup>1</sup>, Valois González A.<sup>1</sup>  
Leonardo Mauro Aisa<sup>1</sup>, Longinos Aceituno V.<sup>1</sup>

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital La Inmaculada, Huércal-Overa. Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería, Servicio Andaluz de Salud. Almería, Andalucía. España.

### RESUMEN

El embarazo ectópico intersticial es una entidad rara pero con una elevada tasa de mortalidad. El diagnóstico puede resultar difícil y tardío, dada la localización del embarazo en una porción intrauterina de la trompa de Falopio. La gestación puede evolucionar de manera asintomática hasta el segundo trimestre de la gestación, y debutar con una rotura uterina y shock hipovolémico por la proximidad del saco gestacional a la arteria uterina. El tratamiento suele consistir en una resección cornual por vía laparoscópica, aunque se individualizará en función de cada caso, primando ante todo la clínica de la paciente. Se expone el caso de un embarazo ectópico intersticial que debutó con rotura uterina a las 13 semanas de gestación.

**PALABRAS CLAVE:** *Embarazo ectópico intersticial, rotura uterina, mortalidad materna*

### SUMMARY

Interstitial ectopic pregnancy is a rare but with a high mortality rate entity. Diagnosis can be difficult and late, given the location of the pregnancy in an intrauterine portion of the fallopian tube. Pregnancy can evolve asymptomatic until the second trimester, and debuting with uterine rupture and hypovolemic shock due to the proximity of the gestational sac to the uterine artery. Treatment usually consists of a laparoscopic cornual resection, although it will be individualized according to each case, giving priority to the patient clinic condition. The case of an interstitial ectopic pregnancy who presented with uterine rupture at 13 weeks of gestation is presented.

**KEY WORDS:** *Interstitial ectopic pregnancy, uterine rupture, maternal mortality*

### INTRODUCCIÓN

Pese al incremento de la incidencia de las gestaciones ectópicas en los últimos años, debido principalmente al aumento en las técnicas de reproducción asistida, mayor frecuencia de enfermedad pélvica inflamatoria y mayores antecedentes de cirugía pélvica, el avance en métodos diagnósticos (ecografía, determinación de beta hCG) ha permitido que el diagnóstico pueda realizarse de

manera precoz, pudiéndose realizar un tratamiento más conservador y disminuyendo las tasas de mortalidad.

No ocurre así en el caso del embarazo ectópico intersticial, ya que al localizarse en una porción de la trompa de Falopio alojada en el espesor del miometrio, con una gran vascularización, puede, por un lado, crecer de manera asintomática hasta más avanzada la gestación que en las demás localizaciones de embarazos ectópicos, y por otro, causar

una hemorragia masiva por la detección del cuadro tras la rotura uterina en ese nivel (1).

El embarazo intersticial supone del 2 al 4 % de todos los embarazos ectópicos, y presenta una alta tasa de mortalidad materna, del 2 al 2,5 % (dos veces mayor que las demás localizaciones), lo cual está en relación con la frecuente detección tardía del cuadro dada la dificultad que en ocasiones supone el diagnóstico (2).

El objetivo de esta comunicación es presentar un caso clínico de un embarazo ectópico intersticial que debutó con un cuadro de abdomen agudo y shock hipovolémico, en una paciente sin factores de riesgo a las 13 semanas de gestación.

### Caso clínico

Paciente de 32 años, cursando una gestación de 13 semanas. Entre sus antecedentes gineco-obstétricos destaca un aborto espontáneo a las 8 semanas de gestación dos años antes, que no requirió de legrado. Menarquia a los 16 años. Con antecedentes personales de obesidad y sin antecedentes quirúrgicos.

Gestación conseguida de manera espontánea. La primera visita obstétrica se realizó una semana antes (12 semanas) encontrándose la paciente asintomática, en la ecografía se visualiza saco gestacional intrauterino con embrión con actividad cardíaca (AC) positiva, longitud cráneo-caudal (CRL) de 61 mm (acorde a 12 semanas), sin malformaciones aparentes, translucencia nucal (TN): 2,0 mm. Beta hCG y PAPP-A dentro del rango de la normalidad. Riesgo combinado de Síndrome de Down: 1/91 (pendiente de informar a la paciente y ofrecerle prueba diagnóstica prenatal para estudio cromosómico).

Acude a urgencias por dolor abdominal muy intenso generalizado de tipo cólico, que va en aumento, desde hace unas horas, localizado principalmente en hipogastrio, acompañado de vómitos. Al examen se encuentra en regular estado general. Consciente, orientada, pálida, sudorosa. PA: 80/60, FC: 115 x'. Abdomen distendido, muy doloroso en reposo y a la palpación superficial y profunda de manera difusa, Blumberg dudoso. Sin metrorragia. Al examen pélvico el cuello uterino estaba cerrado, y doloroso a la movilización.

La ecografía abdominal y transvaginal fue muy dificultosa por dolor y obesidad. Se aprecia feto con CRL acorde a semana 13 SG con actividad cardíaca presente, de difícil visualización por anhidramnios. Abundante líquido libre abdominal y material ecogénico mal definido alrededor de útero.

El hemograma reveló una hemoglobina de 10,9 g/dL, hematocrito de 34%, leucocitos 23.100 (84% neutrófilos). Las pruebas de coagulación fueron normales.

Ante el diagnóstico de abdomen agudo en

gestante de 13 semanas, se indica y realiza intervención urgente. Inmediatamente a la entrada en quirófano la paciente presenta shock hipovolémico, con hemoglobina de 4,9 g/dL, hematocrito de 15%.

La intervención se inicia mediante laparoscopia, pero dada la inestabilidad hemodinámica de la paciente y el abundante hemoperitoneo que dificulta la correcta visualización de la cavidad pélvica, se decide conversión a laparotomía previéndose una intervención más rápida. Tras la apertura de la cavidad abdominal se extraen gran cantidad de coágulos y sangre, cuantificándose en 2,5 litros de hemoperitoneo. Se visualiza feto y placenta en cavidad abdominal y rotura de útero de unos 4 cm en tercio lateral derecho de fondo uterino (cuerno uterino derecho) con acceso a cavidad endometrial (Figuras 1 y 2). Anejos normales. Se realiza extracción del feto y placenta de la cavidad abdominal (Figura 3), resección de zona afecta y limpieza de restos deciduocoriales con legrado a través de la rotura uterina. La hemostasia se consigue con electrocoagulación y puntos hemostáticos. Se realiza histerorrafia de miometrio con tres capas de puntos sueltos dobles y sutura continua en serosa uterina. Se respetan ambas trompas ya que no muestran compromiso. Durante la intervención se transfunden 4 concentrados de hematíes y uno de plasma fresco.

El posoperatorio cursa sin incidencias, se administran otros 4 concentrados de hematíes y uno de plasma fresco por anemia aguda. Es dada de alta, tras buena evolución, al tercer día postoperatorio.

La anatomía patológica informa feto de sexo masculino de 13 semanas de gestación, biometrías corporales acordes a edad gestacional. Edad tisular acorde a edad gestacional. Congestión vascular generalizada. Placenta y membranas con presencia de amplias áreas hemáticas y autólisis intensa. Cordón sin alteraciones relevantes.

En el control posquirugía, la paciente se encuentra asintomática, la exploración es normal y la ecografía transvaginal muestra útero y anexos sin alteraciones.

### DISCUSIÓN

Un embarazo ectópico intersticial puede progresar sin sintomatología hasta su debut con una rotura uterina, habiéndose descrito casos diagnosticados incluso en la semana 16. Está descrito que hasta el 50% de los embarazos ectópicos intersticiales se manifiestan con una rotura uterina (3).

El embarazo crece en una porción de la trompa intrauterina, en la que existe una gran cantidad de miometrio que lo rodea, complaciente y con una gran vascularización. Ello permite que se dilate de forma indolora y que el embarazo pueda progresar hasta una edad gestacional más avanzada que el resto de los embarazos ectópicos localizados en otras porciones de la trompa de Falopio.



Figura 1. Rotura uterina en tercio lateral derecho de fondo uterino.



Figura 2. Rotura uterina con acceso a cavidad endometrial.



Figura 3. Feto de 13 semanas extraído desde cavidad abdominal.

Por otro lado, la porción intramural de la trompa está muy cercana a la arteria uterina, motivo por el que la rotura uterina a dicho nivel puede resultar en una hemorragia incontrolable, representando una elevada morbilidad y alta tasa de mortalidad, cifrándose hasta en un 2,5% de los casos.

Los factores de riesgo del embarazo ectópico cornual no difieren de los del resto de embarazos ectópicos (antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria, cirugía pélvica previa, malformación uterina, salpingectomía unilateral, portadora de dispositivo intrauterino, técnicas de reproducción asistida, etc.), y la clínica engloba un amplio espectro de manifestaciones: desde cuadros asintomáticos hasta shock hipovolémico, abarcando todos los síntomas que se presentan en los demás embarazos tubáricos (amenorrea, dolor abdominal, metrorragia, etc.). Analíticamente, la hormona beta-hCG puede presentar valores acordes a la edad gestacional (4).

La ecografía tiene un papel fundamental en el diagnóstico, aunque ésta suele resultar difícil y en muchas ocasiones se puede diagnosticar erróneamente una gestación de localización intrauterina normal, ya que el saco gestacional se encuentra, aunque excéntrico, a nivel intrauterino.

Existen tres criterios ecográficos para el diagnóstico de embarazo ectópico intersticial: 1. Cavidad endometrial vacía. 2. Saco gestacional excéntrico en relación a cavidad endometrial. 3. Lecho miometrial delgado. Pese a la presencia de estos tres criterios, se plantea el diagnóstico diferencial con útero septado, útero didelfo y útero bicorne (5). El diagnóstico, por tanto, no es fácil, habiéndose descrito incluso falsos negativos tras la realización de una laparoscopia diagnóstica.

En nuestro caso, la paciente no manifestó ningún tipo de síntoma hasta la semana 13, los valores de beta hCG correspondían a la edad gestacional, y no presentaba ningún factor de riesgo para embarazo ectópico. Durante la primera visita obstétrica no había ninguna sospecha de embarazo ectópico y la ecografía realizada no resultó diagnóstica. Todo ello propició que el diagnóstico se retrasara y no se produjese hasta el debut en forma de abdomen agudo y rápida evolución a shock hipovolémico.

La ecografía realizada en urgencias ante el cuadro clínico de la paciente, tampoco resultó diagnóstica, dada la dificultad técnica por el dolor de la paciente y la mala transmisión ultrasónica por la obesidad, la gran cantidad de hemoperitoneo en forma de coágulos y el anhidramnios. Tanto el hemoperitoneo como el anhidramnios eran consecuencia de la rotura uterina que se estaba produciendo inmediatamente al ingreso, no antes, ya que el producto de la gestación aún estaba vivo, y la inestabilidad hemodinámica no llegó a reflejarse en la analítica realizada al ingreso.

Es importante resaltar la importancia de la clínica, que prima sobre la analítica. En este caso, la clínica que presentaba la paciente, pese a una analítica no comprometida, fue lo que propició la rápida actuación que permitió que el shock hipovolémico se produjese con la paciente ya en quirófano, evitándose un posible fatal desenlace.

Como en los demás tipos de embarazos ectópicos, es posible el tratamiento médico o el quirúrgico, individualizándose cada caso. Aproximadamente, el 35% de las mujeres con embarazo ectópico son susceptibles de tratamiento médico, de las cuales el tratamiento será exitoso en casi el 90%, siempre que las pacientes sean seleccionadas adecuadamente (6). El manejo expectante también es posible en casos muy seleccionados de embarazos intersticiales no viables y con valores decrecientes de beta-hCG (7).

Está indicado el tratamiento médico con metotrexate cuando el diagnóstico es temprano, siendo el tratamiento de elección en pacientes asintomáticas que desean conservar la fertilidad. Son candidatas a tratamiento médico aquellas pacientes que cumplan los siguientes criterios (8): estabilidad hemodinámica, posibilidad de seguimiento postratamiento, concentración de beta-hCG < 5000 mU/mL, embarazo ectópico <3-4 cm y no presencia de actividad cardíaca. Los siguientes criterios son contraindicaciones absolutas para instaurar tratamiento médico con metotrexate (9): inestabilidad hemodinámica, signos de ruptura del embarazo ectópico, anormalidad hematológica (renal o hepática), inmunodeficiencia, hipersensibilidad al metotrexate, coexistencia con gestación intrauterina viable (gestación heterotópica), imposibilidad de control posterior a la administración del metotrexate.

En el caso de los embarazos ectópicos intersticiales, ni los valores de beta-hCG ni el diámetro del saco gestacional son buenos predictores de respuesta al tratamiento, ya que la rotura de estos embarazos ectópicos depende de la proximidad a la pared uterina.

El tratamiento quirúrgico suele consistir en una resección cornual o, en algunos casos en los que no se puede controlar la hemorragia, una histerectomía (10). Siempre que sea posible está indicada la realización de la intervención menos agresiva con vistas a un futuro embarazo. En algunos casos de gestaciones cornuales pequeñas (inferiores a 4 cm) se podría plantear la cuernostomía, evitándose así la resección cornual, ya que la probabilidad de rotura uterina en gestaciones posteriores es significativamente menor (11). También están descritos casos en la literatura de embarazos ectópicos intersticiales tratados con embolización de las arterias uterinas (12). La vía de acceso de primera elección es la laparoscópica, aunque si la

paciente presenta inestabilidad hemodinámica está justificada la realización de una laparotomía si se prevé una más rápida hemostasia y así resolución del cuadro (13).

En el caso que nos ocupa, el tratamiento médico no era una opción, ya que el diagnóstico no fue temprano. La vía de acceso fue la laparoscopia dada la estabilidad hemodinámica en el momento de ingreso en quirófano, aunque tuvo que ser reconvertida a laparotomía por el shock hipovolémico que presentó la paciente inmediatamente tras el comienzo de la intervención, ya que el acceso abierto nos pareció mejor opción para una más rápida actuación ante el hallazgo laparoscópico de un hemoperitoneo abundante. La técnica quirúrgica no precisó cirugía radical al conseguir cohibir la hemorragia con puntos hemostáticos. Fue suficiente con la resección de la porción cornual donde se ubicaba el embarazo, limpieza de restos abortivos mediante legra grande y posterior histerografía con varias capas de puntos. El postoperatorio cursó sin incidencias, administrándose un total de 8 concentrados de hematíes y 2 de plasma fresco. La paciente se encontraba asintomática en la revisión posquirúrgica realizada un mes después.

En relación al pronóstico reproductivo de la paciente, la literatura expone una incidencia de recidiva de embarazo ectópico del 15%, no existiendo diferencias tras la realización de tratamiento médico o quirúrgico (14). No hay estudios concluyentes sobre la posibilidad de embarazo tras la resección cornual por embarazo ectópico intestinal, aunque sí se recomienda la realización de una cesárea electiva en caso de gestación posterior (15).

## CONCLUSIÓN

La presentación del embarazo ectópico intersticial es una entidad muy poco frecuente, pero con una alta tasa de mortalidad materna. Por su ubicación intrauterina en una zona muy vascularizada y complaciente, el embarazo pueda progresar hasta entrada la gestación en el segundo trimestre. Ello, unido a la dificultad diagnóstica por poder confundirse ecográficamente el ectópico con un embarazo intrauterino, supone una demora diagnóstica y una mayor tasa de mortalidad en relación a los demás tipos de gestaciones ectópicas. Dicha tasa no está disminuyendo como ocurre con el resto. El manejo convencional es la resección cornual o histerectomía, aunque en casos asintomáticos se puede optar por el tratamiento médico. La vía de acceso de elección es la laparoscopia, aunque la laparotomía queda justificada en una paciente con inestabilidad hemodinámica. El tratamiento oportuno dependerá de la clínica, analítica, experiencia del cirujano y deseo genésico de la paciente.

**REFERENCIAS**

1. Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. *Obstet Gynecol* 2004;103:1218-23.
2. Tulandy T. Clinical manifestations, diagnosis, and management of ectopic pregnancy. UpToDate, 2014.
3. Chan LY, Fok WY, Yuen PM. Pitfall in diagnosis of interstitial pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82: 867-70.
4. Gallegos F, Pavéz C, Jara M, Jesam C, Montero JC, Bustos JC. Embarazo ectópico intersticial complicado: urgencia ginecológica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70:414-7.
5. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, *et al.* Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:15-29.
6. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol* 2005;105:1052-7.
7. Poon LC, Emmanuel E, Ross JA, Johns J. How feasible is expectant management of interstitial ectopic pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:317-21.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006; 86:S96.
9. Medical management of ectopic pregnancy. ACOG Practice Bulletin 94. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008.
10. Soriano D, Vicus D, Mashiach R, *et al.* Laparoscopic treatment of cornual pregnancy: a series of 20 consecutive cases. *Fertil Steril* 2008; 90: 839-43.
11. Zarhi J, Campaña C, Brito R, Stuardo P, Schalper J. Manejo laparoscópico conservador del embarazo ectópico cornual. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68:36-41.
12. Takeda A, Koyama K, Imoto S, Mori M, Sakai K, Nakamura H. Successful management of interstitial pregnancy with fetal cardiac activity by laparoscopic-assisted cornual resection with preoperative transcatheter uterine artery embolization. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:305-8.
13. Murphy AA, Nager CW, Wujek KK, *et al.* Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril* 1992;57: 1180-5.
14. Larrain D, Marengo F, Bourdel N, *et al.* Proximal ectopic pregnancy: a descriptive general population-based study and results of different management options in 86 cases. *Fertil Steril* 2011; 95: 867-71.
15. Luengo-Tabernero A, Zornoza-García V, Luengo-Harto S, Lajas-Susañó JA. Embarazo ectópico cornual. Tratamiento eficaz con dosis única de metotrexato. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2009;36:190-2.

## Casos Clínicos

# Tumor neuroendocrino en cérvix uterino: reporte de caso

*Ither Sandoval-Díaz<sup>1</sup>, Ronald Hernández-Alarcón<sup>1,2</sup>, Fernando Palacios-Cuervo<sup>a</sup>, Andrea Calderón-Rivera<sup>a</sup>, Fátima Espinal-Reyes<sup>a</sup>, Esperanza Torres-Arones<sup>1</sup>, Andrea Delgado-Elías.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. <sup>3</sup>Médico Gineco-Obstetra. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Alumno/a, Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.

## RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos de cuello uterino son extremadamente raros. Las mujeres con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cuello uterino tienen mayor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos, invasión linfovascular, recurrencia y peor pronóstico en comparación con aquellos con otros tipos de neoplasias cervicales. Se presenta el caso de una mujer de 58 años, con un tiempo de enfermedad de seis años antes del ingreso, caracterizado por sangrado vaginal irregular posmenopáusica, además de sintomatología relacionada a anemia crónica. En el examen ginecológico, se evidenció tumoración de 4 cm que ocupaba tercio superior de vagina y protruía por el cérvix. Fue diagnosticado como mioma abortivo y enviada a estudio anatomopatológico. El resultado fue carcinoma neuroendocrino de células pequeñas grado III en el 90% y carcinoma epidermoide en el 10%. La paciente fue sometida a histerectomía radical más salpingo-ooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica bilateral y para-aortica. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica encontró endometrio y miometrio comprometido por neoplasia maligna. Parametrios, anexos y ganglios linfáticos se encontraron libres de neoplasia. A la microscopía el resultado fue carcinoma neuroendocrino grado III (carcinoma de células pequeñas, infiltrante), con extensa embolia linfovascular. El estudio de inmunohistoquímica arrojó sinaptofisina positivo en las áreas con diferenciación neuroendocrina.

**PALABRAS CLAVE:** *Cáncer cérvico-uterino, carcinoma neuroendocrino, carcinoma de células pequeñas*

## SUMMARY

Neuroendocrine tumors of the cervix are extremely rare. Women diagnosed with small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix have a higher frequency of metastases in the lymph nodes, lymphovascular invasion, recurrence and worse prognosis compared to those with other types of cervical neoplasia. We report the case of a 58-year-old female, with a history of six years of postmenopausal irregular vaginal bleeding, in addition to symptoms related to chronic anemia. Gynecological examination showed a tumor of 4 cm that occupied the upper third of the vagina and protruded through the cervix initially diagnosed as an abortifacient myoma, and sent to histopathology study. 90% of the tumor was small cell neuroendocrine carcinoma grade III, and the remaining 10% was squamous cell carcinoma. The patient underwent into a radical hysterectomy plus bilateral salpingo-oophorectomy, and bilateral pelvic and para-aortic lymphadenectomy. Histopathologic examination of the surgical specimen found endometrium and myometrium compromised by malignancy. Parametrium, annexes and lymph nodes were free of neoplasia. At microscopy, the result

was a grade III neuroendocrine carcinoma (small cell carcinoma, infiltrating), with extensive lymphovascular emboli. The immune-histochemical study showed synaptophysin positive in areas with neuroendocrine differentiation.

**KEY WORDS:** *Cervico uterine cancer, neuroendocrine carcinoma, small cell carcinoma*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo y ocupa el segundo lugar en incidencia en mujeres, después del cáncer de mama (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que aparecen 500.000 casos nuevos por año, de los cuales el 80% ocurren en países en desarrollo (2). En el Perú, el cáncer de cérvix es la neoplasia de mayor prevalencia en mujeres (3). Los tipos histológicos más comunes del cáncer de cérvix son el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma, teniendo como principal etiología la infección con el Virus Papiloma Humano (HPV). Otros tipos histológicos incluyen el carcinoma adenocarcinoma, tumor neuroendocrino y el carcinoma indiferenciado.

Los tumores neuroendocrinos son comúnmente encontrados en el tracto gastrointestinal y en los pulmones, y son poco frecuentes en el cuello uterino. La clasificación del carcinoma neuroendocrino del cuello del útero incluye cuatro subtipos histológicos: carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, tumor carcinoide clásico, y tumor carcinoide atípico (4). Cada una de las cuatro categorías histológicas puede estar asociada a un cáncer in situ, carcinoma invasivo de células escamosas o adenocarcinoma de cuello uterino (5).

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cuello uterino tiene mayor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos, invasión linfocelular, recurrencia y peor pronóstico en comparación con otros tipos de neoplasias cervicales (6). En las últimas décadas, se ha reportado un aumento de la incidencia de estos tumores, lo que puede ser reflejo de una mayor disponibilidad de herramientas diagnósticas. Pese a ello, los tumores neuroendocrinos del cuello uterino siguen siendo considerados raros, incluyendo limitados datos prospectivos para guiar las decisiones terapéuticas, e información limitada sobre la supervivencia a largo plazo (5), sobre todo en países en desarrollo.

El objetivo de esta comunicación es dar a conocer el diagnóstico y manejo de una paciente con carcinoma neuroendocrino del cuello uterino.

### Caso clínico

Mujer de 58 años, nulípara, sin antecedentes de importancia, quien presenta un tiempo de

enfermedad de 6 años de inicio insidioso y curso progresivo, con episodios agudos de ginecorragia. El cuadro se inicia 6 años antes de su ingreso presentando sangrado vaginal 2 años después de la menopausia de la paciente y cursó de manera intermitente con una duración de 3 a 4 días cada 4 meses. Tres semanas antes de su ingreso la paciente refiere ginecorragia persistente y profusa, mareos, sensación de desvanecimiento y palidez, por lo cual, acude a emergencia donde se decide su hospitalización.

En el examen físico se encontró una paciente en regular estado general, con obesidad mórbida y palidez de piel y mucosas. El resto del examen no mostró alteraciones significativas. En el examen ginecológico se encontró genitales externos de acuerdo a edad con huellas de sangrado reciente. A la especuloscopia se evidenció tumoración de 4 cm de diámetro aproximadamente, superficie regular, sangrante al roce, color rojo vinoso que ocupa canal vaginal en tercio superior no dejando observar el cuello uterino. Al tacto vaginal se palpó tumoración algo friable con pedículo de aproximadamente 0,5 cm que ingresa a canal endocervical, no pudiéndose delimitar útero y anexos por obesidad y discomfort de la paciente. Se concluyó el diagnóstico de mioma abortivo y anemia crónica. La tumoración fue extraída por torsión sin intercurencias y enviada a anatomía patológica (Figura 1).



*Figura 1.* Foto macroscópica, se aprecia nódulo miomatoso de superficie arremolinada, la flecha señala área irregular correspondiente a componente carcinomatoso.

La ecografía transvaginal mostró un útero retroverso de 78 x 52 x 44 mm, miometrio heterogéneo con múltiples imágenes nodulares hipoeicoicas en cara anterior y posterior, línea endometrial mal definida por interposición de las mismas, fondo de saco de Douglas libre, ovarios involutivos sin alteraciones ecográficas. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se encontró útero con miomas pequeños (mayor de 3 cm de diámetro entre cuerpo y cuello) y con algunos focos adenomiósicos.

Los exámenes de laboratorio mostraron una glucosa de 110 mg/dL, urea 17,3 mg/dL, creatinina 0,41 mg/dL, anticuerpos para VIH no reactivo, y hemoglobina de 5,7 mg/dl con microcitosis e hipocromía en el frotis de sangre periférica.

El informe de anatomía patológica de la tumoración calificada como mioma abortivo fue carcinoma neuroendocrino de células pequeñas grado III en el 90 % y carcinoma epidermoide en el 10 %. La paciente fue sometida a histerectomía radical, salpingo-ooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica bilateral y para-aórtica. En los hallazgos intraoperatorios no se encontró líquido libre en cavidad, útero de 10 cm en anteversoflexión con superficie deformada por presencia de miomas intramurales que alteran la arquitectura uterina, la mayor de 2 cm en cara anterior. Ambos anexos sin alteraciones macroscópicas. Fondo de saco anterior y posterior libre. No se palpan adenopatías pélvicas ni para aórticas, los parametrios normales.

El estudio anatomopatológico del útero mostró a la macroscopia endometrio y miometrio comprometido por neoplasia maligna. La microscopía

concluyó un carcinoma neuroendocrino grado III (carcinoma de células pequeñas, infiltrante) nacido de la parte alta del canal endocervical de 1,5 cm de extensión, 1,2 cm de profundidad, con extensa embolia linfovascular (Figura 2). En el estudio de inmunohistoquímica arrojó sinaptofisina positivo en áreas con diferenciación neuroendocrina y cromogranina negativo (Figura 3).

La paciente evolucionó favorablemente siendo dada de alta para inicio de radioterapia, acudiendo a una sesión luego de lo cual no vuelve a retornar a la institución para seguimiento y continuidad de tratamiento.

## DISCUSIÓN

La presentación del caso reportado expuso una sintomatología de sangrado vaginal anormal y una tumoración simulando un diagnóstico de mioma abortivo. La clínica de estos tumores suele presentarse con síntomas abdomino-pélvicos como sangrado o flujo vaginal, dolor pélvico opresivo en la pelvis como fue el caso de la paciente reportada. Es raro que las pacientes sean asintomáticas o que resulte de un hallazgo ginecológico casual tras la prueba de Papanicolaou (7). Cabe resaltar que este tumor tiene alta incidencia de metástasis temprana por lo que el primer síntoma podría ser un síndrome paraneoplásico o consuntivo. En el caso reportado, a pesar del mal pronóstico por el tipo celular, no se encontró metástasis, y el principal motivo de consulta fue el sangrado vaginal y la sintomatología asociada a la anemia.

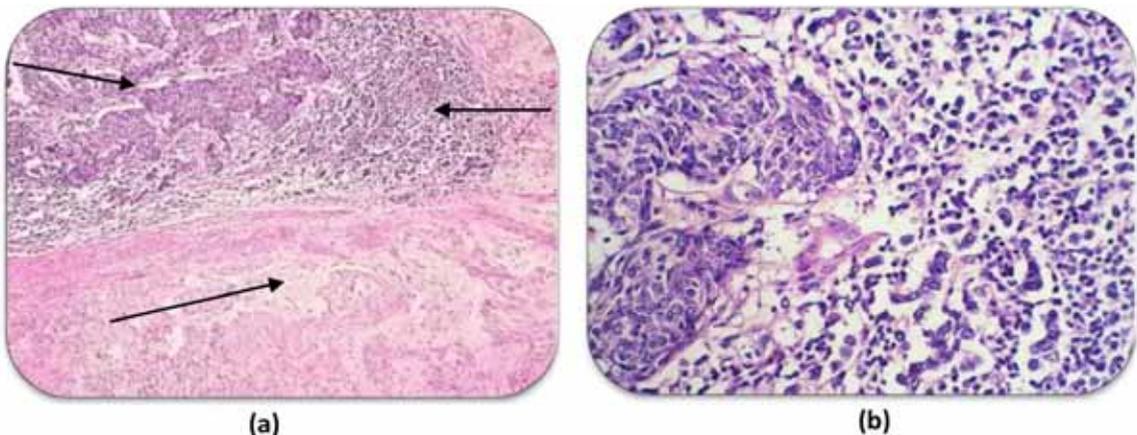


Figura 2: (a) Leiomioma (parte inferior), carcinoma epidermoide (arriba a la derecha) y carcinoma neuroendocrino (arriba a la izquierda). (b) Carcinoma epidermoide (derecha) y carcinoma neuroendocrino (izquierda).

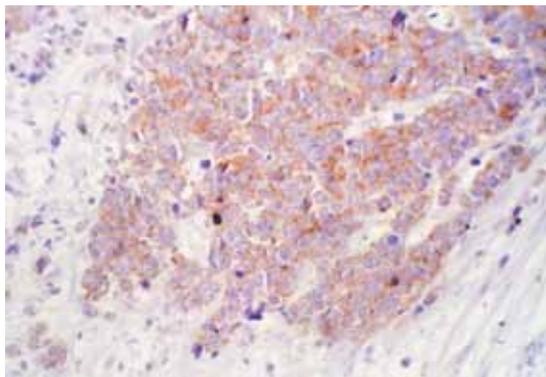


Figura 3. Sinaptofisina positiva en componente neuroendocrino.

Para el diagnóstico de estos tumores es importante realizar una buena anamnesis y examen clínico con la finalidad de enfocar adecuadamente los exámenes auxiliares que comprobarían la sospecha planteada. Dentro de los exámenes complementarios se destaca la biopsia, la cual especifica el diagnóstico definitivo como en el caso de la paciente, tanto del mioma extraído en emergencia como de las piezas operatorias durante la intervención.

En la microscopía con la tinción hematoxilina - eosina, en estos tumores las células se posicionan en forma de racimos o trabéculas separadas por un estroma fibrovascular. En el caso de la paciente el diagnóstico histológico fue el de un carcinoma neuroendocrino puro de células pequeñas grado III. El carcinoma de células pequeñas del cuello uterino es el subtipo más común y agresivo de los tumores neuroendocrinos del cérvix, representando al 2% de todos los carcinomas de cuello uterino (5). Su alto grado de agresividad y la temprana propagación metastásica nos indica el pobre pronóstico del carcinoma de células pequeñas al momento del diagnóstico. Las metástasis de mayor frecuencia son las de hueso, cerebro, hígado y médula ósea. Por este motivo, además del estadiaje tradicional del cáncer de cuello del útero, en las pacientes se debe realizar un estudio radiológico óseo, hepático y cerebral, así como un aspirado y una biopsia de médula ósea en busca de posible metástasis (4).

Reportes previos han mostrado que las pacientes diagnosticadas con carcinoma de células pequeñas de cérvix tienen mayor frecuencia de metástasis a nódulos linfáticos, invasión linfo-vascular, recurrencia, y pobre pronóstico comparado con aquellos otros tipos de cáncer malignos de cérvix (8). Siendo una de las neoplasias ginecológicas más agresivas La tasa de supervivencia a 5 años para las pacientes con este tumor ha sido reportada de 14% en estadios avanzados, por lo tanto,

el carcinoma cervical neuroendocrino de células pequeñas supone un desafío terapéutico para el oncólogo.

El criterio de estadificación de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) es importante en este tipo de cáncer de cuello uterino. En estadios tempranos de la enfermedad, se encontró que pacientes con tumores pequeños (<2 cm) tuvieron significativamente mejores tasas de supervivencia que aquellas con tumores más grandes ( $\geq 2$  cm) (6).

En el caso reportado no se halló inicialmente signos de metástasis, y los ganglios eran negativos para cáncer. Por otro lado, para identificar el origen celular de la tumoración, se realizó estudios de inmunohistoquímica, en donde aproximadamente el 88-100% de estos tumores dará positivo para marcadores, como: enolasa neuro-específica (sensibilidad de 75%), sinaptofisina (sensibilidad 60-90%), cromogranina (sensibilidad 50-76%) y CD56 (molécula de adhesión celular neural) considerado el marcador más sensible para el diagnóstico de células pequeñas (sensibilidad 71-92%) (9,10,11). La sinaptofisina tuvo positividad en áreas con diferenciación neuroendocrina en la biopsia de la paciente, mientras que la enolasa neuro-específica tuvo resultados dentro de los valores normales (13,23 ng/dL). Se presume que la incidencia de los tumores neuroendocrinos es mayor a la reportada y por ende, se aconseja el estudio inmuno-histoquímico de toda neoplasia de cuello uterino con el fin de clasificarlas e identificarlas en estadios tempranos dada la precocidad de generación de metástasis a distancia.

Existen factores pronósticos clínicos patológicos reconocidos a tener peor pronóstico en el desenlace de la enfermedad, como tabaquismo, patrón polipoide, presencia de ganglios positivos, tratamiento con cirugía, y estadio FIGO avanzado (6,12). En el caso reportado no se encontró ninguno de estos factores. Sin embargo, los factores pronósticos inmunohistoquímicos también fueron evaluados. En estudios retrospectivos se determinó que los pacientes cuyos tumores presentaban cromogranina positivo tenían una tasa de supervivencia significativamente peor que aquellos que tenían la cromogranina negativo (13). Además que en otros estudios sugieren que los pacientes cuyos tumores que expresen HER-2/NEU negativo en combinación con EGFR (epidermal growth factor receptor) positivo igualmente presentaban un bajo pronóstico de supervivencia (12).

Actualmente no existen guías definidas para manejo de enfermedad avanzada de tumor neuroendocrino en cérvix uterino y se conoce que el tratamiento es dependiente del estadio de la enfermedad. Para estadios limitados de enfermedad resecable se indica terapia combinada (cirugía seguida por quimioterapia o quimioradioterapia combinada), y para

enfermedad avanzada no reseccable metastásica (quimioterapia definitiva), y no metastásica (quimio-radioterapia combinada) (14). La cirugía quedará indicada como terapia adyuvante para lesiones mayores a 4 cm (5). Por otro lado, en un metanálisis se demostró que la histerectomía radical es un factor independiente de supervivencia (15).

Dado el mal pronóstico de estas neoplasias, es importante identificar los factores asociados a la supervivencia en un esfuerzo por mejorar las estrategias de tratamiento (6). Debido a que el carcinoma neuroendocrino del cuello uterino se produce con poca frecuencia, es difícil realizar un ensayo clínico aleatorizado y controlado para determinar el tratamiento óptimo (6).

## CONCLUSIÓN

El tumor neuroendocrino, el cual se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial de toda neoplasia de cérvix, requiere de estudios que clarifiquen la historia natural, los factores pronósticos y las intervenciones terapéuticas más apropiadas para este tipo de tumor.

---

**Agradecimientos:** Al Dr. Alonso Soto por su disposición y colaboración en el desarrollo del manuscrito. Al Dr. Alan Latorre Zúñiga por facilitarnos el acceso a las fotografías de la biopsia de la paciente.

---

## REFERENCIAS

1. Es Salud (Seguro Social del Perú). Guía de práctica clínica de cáncer de cuello uterino: Introducción. Febrero 2011. pp 14-15. Disponible en: [http://www.ginecologiaperu.com/files/guia\\_c\\_cuello\\_uterino2011\\_essalud.pdf](http://www.ginecologiaperu.com/files/guia_c_cuello_uterino2011_essalud.pdf)
  2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Salud de la mujer: Cáncer del cuello uterino. Nota descriptiva N°334, Noviembre de 2009. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/es/>
  3. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013-Lima. Ministerio de Salud, Dirección General de epidemiología 2013. pp 36-42. Disponible en: [http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis\\_cancer.pdf](http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf)
  4. Berek J. Ginecología de Novak: Cáncer de Cuello de Útero y Vagina. Wolters Kluwer Health España: 2008. pp 1459-510.
  5. Gardner G, Reidy-Lagunes D, Gehrig P. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011;122:190-8.
  6. Chan J, Loizzi V, Burger R, Rutgers J, Monk B. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 2003; 97:568-74.
  7. de León Luis JA, Pintado MP, Hernández A, Carrasco MC, Chiva L, Lizarraga S, *et al.* Carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino en estadio temprano. *Prog Obstet Ginecol* 2003; 46:171-6.
  8. Demonte M, Prozzillo L, Martinez D, Soderini A, Norma G, Alcoba E, *et al.* Tumores neuroendocrinos de cérvix uterino: variedad células pequeñas. *Controversias en Obstetricia y Ginecología* 2012;19-27. Disponible en: [https://intervalolibre.files.wordpress.com/2012/06/tumores\\_neuroendocrinos.pdf](https://intervalolibre.files.wordpress.com/2012/06/tumores_neuroendocrinos.pdf)
  9. Tian W, Zhang M, Shui R. Prognostic factors and treatment comparison in early-stage small cell carcinoma of the uterine cervix. *Oncol Letters* 2012;3:125-30.
  10. Cohen J, Kapp D, Shin J, Urban R, Sherman A, Chen L, *et al.* Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:347.e1-6.
  11. Viswanathan A, Deavers M, Jhingran A, Ramirez P, Levenback C, Eifel P. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 2004;93:27-33.
  12. Straughn J, Richter H, Conner M, Meleth S, Barnes M. Predictors of outcome in small cell carcinoma of the cervix--a case series. *Gynecol Oncol* 2001;83:216-20.
  13. Bifulco G, Mandato V, Giampaolino P, Piccoli R, Insabato L, de Rosa N, *et al.* Small cell neuroendocrine cervical carcinoma with 1-year follow-up: case report and review. *Anticancer Res* 2009;29:477-84.
  14. McCluggage W, Kennedy K, Busam K. An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: Neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. *Am J Surg Pathol* 2010;34:525-32.
  15. Boruta DM 2nd, Schorge J, Duska L, Crum C, Castillon D, Sheets E. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001;81:82-7.
-

## Casos Clínicos

# Tumor de Krukenberg del ovario asociado a teratoma maduro

*Francisco Mucientes H.<sup>1</sup>, Pablo Mucientes B.<sup>1</sup>, Fernando Heredia M.<sup>2</sup>, Susan Ojeda M.<sup>2</sup>, Juan Villanueva G.<sup>3</sup>, Lionel Correa S.<sup>3</sup>, Flor Vergara S.<sup>3</sup>*

Sección Patología<sup>1</sup>, Departamento Ginecología<sup>2</sup>, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Servicio de Ginecología<sup>3</sup>, Hospital Clínico Regional de Concepción. Concepción, Chile.

## RESUMEN

Se reporta un caso excepcional de tumor de Krukenberg ovárico bilateral asociado a teratoma maduro encontrado en una mujer de 54 años. La ecografía mostró al lado derecho tumor ovárico sólido de 55 mm y al lado izquierdo tumor quístico de 125 mm. Se realizó histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, resección del epiplón mayor y muestras peritoneales. Al tercer día postcirugía, la paciente presentó signos de tromboembolismo pulmonar masivo y aunque recibió terapia anticoagulante falleció al quinto día postoperatorio. El estudio histológico mostró infiltración masiva de carcinoma de células en anillo positivas para citoqueratina en ambos ovarios. El ovario derecho mostró la forma sólida clásica del tumor de Krukenberg mientras que el ovario izquierdo correspondió a un quiste dermoide con infiltración tumoral de carcinoma de células en anillo en la pared.

**PALABRAS CLAVE:** *Tumor de Krukenberg, teratoma maduro, quiste dermoides, metástasis ováricas, metástasis tumor a tumor*

## SUMMARY

An exceptional case of bilateral Krukenberg tumor of the ovary associated with mature teratoma presented in a 54 years old patient is reported. The ultrasound showed a 55 mm solid right ovarian tumor and a 125 mm left cystic ovarian tumor. Hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy was performed including omental resection and peritoneal biopsies. Massive pulmonary embolism was detected in the third day after the surgery. Even anticoagulant therapy was established the patient died in the fifth postoperative day. The histological study revealed massive infiltration of signet ring cell carcinoma with positive expression for cytokeratin in both ovaries. The right ovary showed the classical solid form of the tumor. The left ovary was a dermoid cyst with signet ring cell carcinoma infiltrating the cystic wall.

**KEY WORDS:** *Krukenberg tumor, mature teratoma, dermoid cyst, ovarian metastases, tumor to tumor metastasis*

## INTRODUCCIÓN

El ovario frecuentemente recibe metástasis de diversos carcinomas originados en órganos como estómago, colon, mama, apéndice cecal y vesícula biliar entre otros (1). La metástasis ovárica tiene

rangos de incidencia variables con una media estimada de 10% de los tumores ováricos malignos y puede ser la primera manifestación de un carcinoma oculto localizado en un órgano distante (2,3).

El tumor de Krukenberg, en sentido más restrictivo, representa una metástasis ovárica de carcinoma

de células en anillo de sello (arbitrariamente más del 10% del tumor) y en la mayoría de los casos originado en el estómago (3,4). La mayor proporción de estos tumores son bilaterales (80%), tamaño medio de 10 cm, son sólidos y multinodulares, con degeneración quística ocasional y superficie serosa lisa (2).

Excepcionalmente el tumor de Krukenberg puede presentarse concomitantemente con un tumor ovárico de otra estirpe, entre los que se han descrito fibromas (3), tumor de Brenner y cistoadenoma (5) y quistes dermoides (6,7). Esta última asociación solo ha sido mencionada en una serie de tumores de Krukenberg, sin embargo, no hay casos publicados en detalle, lo que motiva nuestro reporte.

### Caso clínico

Paciente de 54 años, con historia de colecistectomía hace 30 años y hernioplastía hace un año, consultó por dolor lumbar y abdominal de un mes de evolución. La ecografía transvaginal mostró útero sin alteraciones, ovario derecho de 55 x 28 x 32 mm sólido homogéneo, volumen de 25,8 ml, aspecto tumoral (Figura 1), el ovario izquierdo presentaba una lesión quística de 125 x 116 x 83 mm, con volumen de 630 ml, con septos finos en sus-

pensión sugerentes de pelos, y un área central hiperecogénica. Estos hallazgos y el estudio Doppler color con flujo ausente sugirieron el diagnóstico de teratoma (Figura 2). Se realizó histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, resección del epiplón mayor, estudio de muestras peritoneales y citológico de lavado peritoneal. Al tercer día presenta cuadro clínico compatible con trombo-embolismo pulmonar masivo del cual fallece al quinto día del postoperatorio. No se realizó autopsia.

**Histopatología:** El anexo derecho reveló trompa normal y ovario sólido multinodular tumoral de 5,8 cm (Figura 3). El anexo izquierdo mostró trompa uterina sin alteraciones y ovario quístico de 10,5 cm de diámetro, biloculado, con grasa, pelos y pequeños nódulos blanquecinos sólidos en la pared (Figura 4). El útero de 62,7 g y de 8,3 x 6 x 3,8 cm no mostró alteraciones. Epiplón, muestras peritoneales y citológico peritoneal fueron negativos para neoplasia. La microscopía mostró carcinoma de células en anillo de sello con respuesta estromal fibrosa en ambos ovarios (Figura 5), células que fueron positivas a la inmunotinción para citoqueratina. Además en el ovario izquierdo se observó piel y pelos en la cara interna (Figura 6).

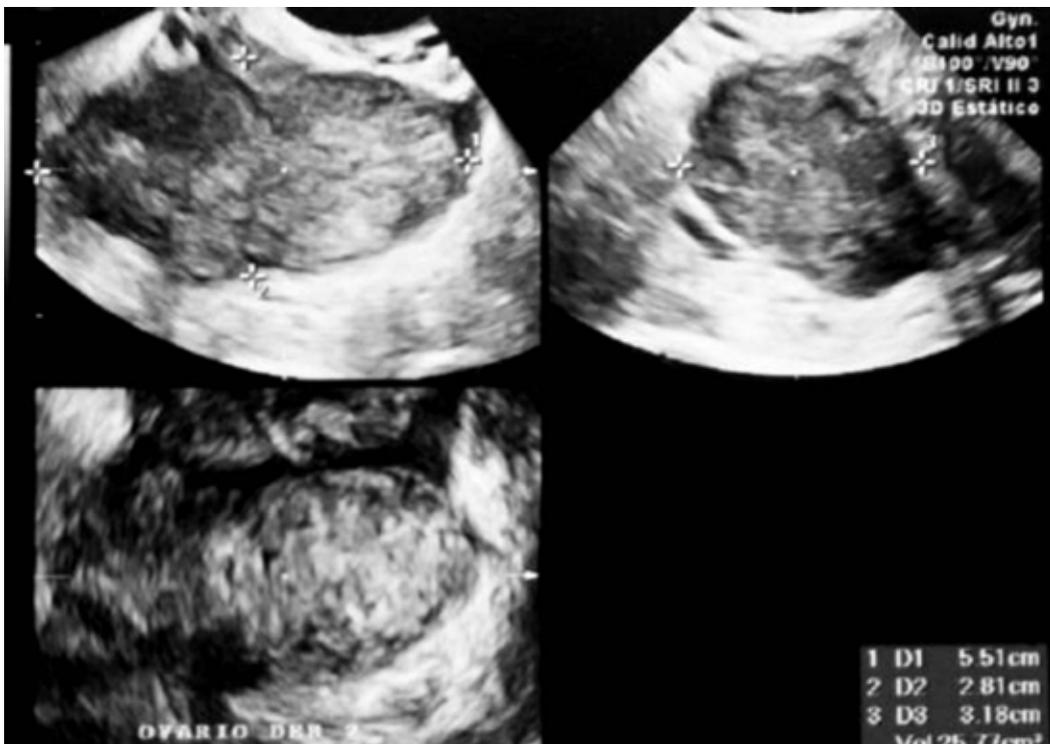


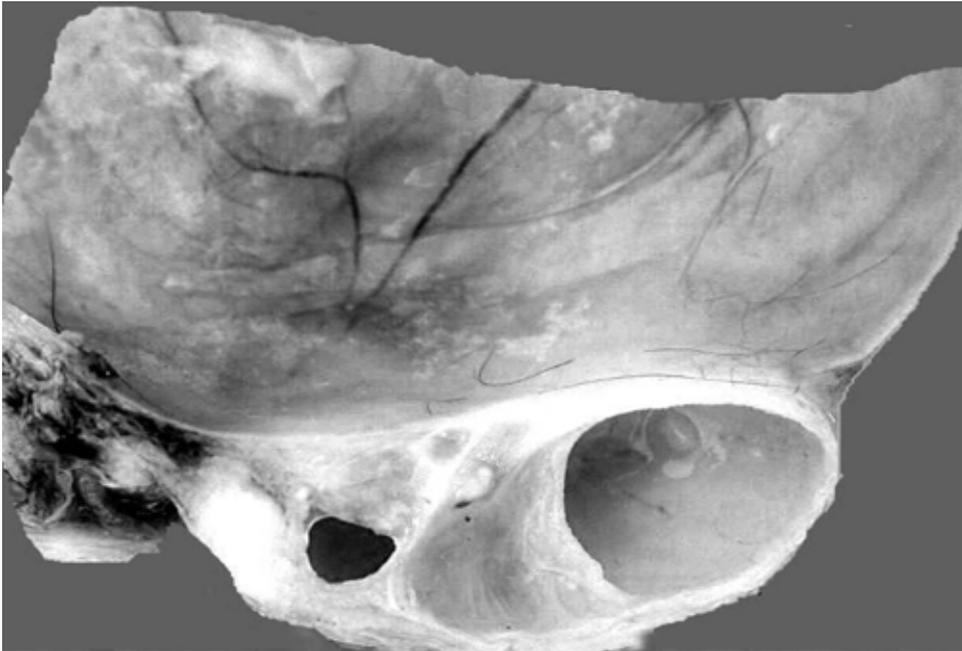
Figura 1. Ecografía transvaginal de tumor sólido del ovario derecho.



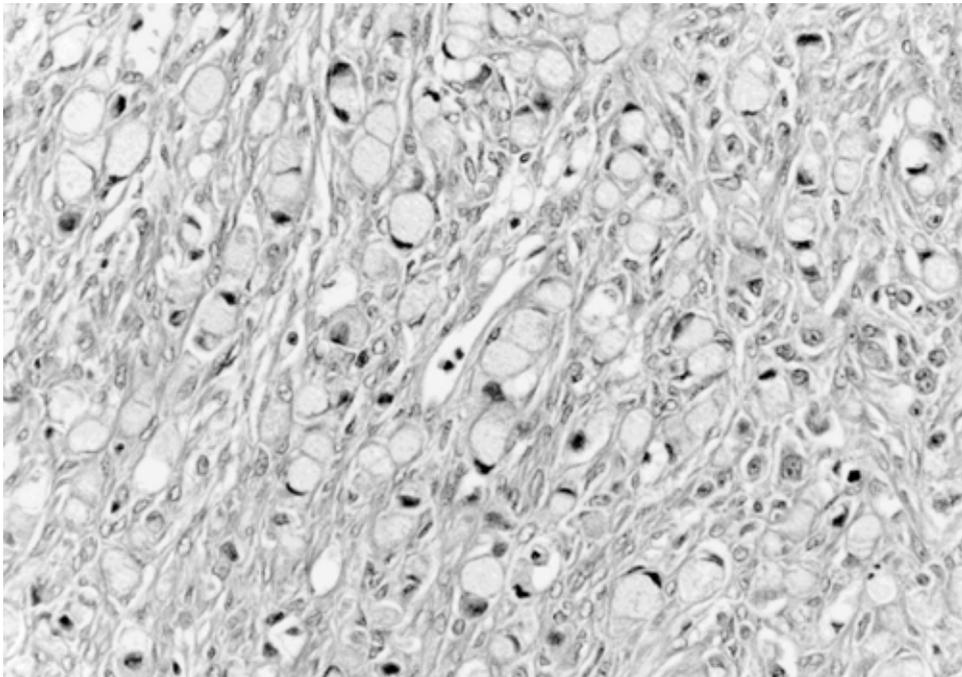
Figura 2. Ecografía transvaginal de tumor quístico del ovario izquierdo.



Figura 3. Vista macroscópica de tumor sólido ovario derecho.



*Figura 4.* Vista macroscópica del teratoma quístico del ovario izquierdo con nódulos de tumor de Krukenberg en la pared.



*Figura 5.* Carcinoma de células en anillo de sello infiltrando la pared del teratoma ovárico izquierdo.



*Figura 6.* Carcinoma de células en anillo infiltrando la pared del teratoma ovárico izquierdo, positivas a la inmunotinción para queratina, que es también positiva en los pelos en la cara interna (flecha).

## DISCUSIÓN

La ultrasonografía transabdominal y transvaginal se aplican como primera línea de estudio para la evaluación de una masa pélvica (8) aunque con limitaciones por lo que suele complementarse con tomografía computada y resonancia nuclear magnética (9). La ultrasonografía es menos costosa que otros métodos y con un rendimiento diagnóstico similar e incluso mejor para caracterizar cierto tipo de lesiones anexiales. La sensibilidad y especificidad de esta técnica para el diagnóstico de cáncer de ovario alcanza valores de un 86 y 91% respectivamente al combinar aspectos morfológicos y Doppler (10). Muchos tumores ováricos tienen una apariencia ecográfica típica y altamente predictiva.

Los teratomas suelen tener un nódulo hiperecogénico con sombra acústica dentro de la masa anexial, o presentarse con un relleno característicamente uniforme, a veces como una masa hiperecogénica o con ecos lineales brillantes (11,12). Por otra parte, los principales hallazgos que sugieren malignidad en una masa anexial son un componente sólido no hiperecogénico, a menudo nodular o papilar, presencia de tabiques gruesos, demostración de flujo en el componente sólido, ascitis y eventualmente la detección de masas peritoneales

o ganglios linfáticos de mayor tamaño (13). Recientemente se ha usado ultrasonografía con contraste aumentado (CE-US) en el diagnóstico de un tumor de Krukenberg de origen gástrico, permitiendo definir la microvascularización con un refuerzo arterial seguido de una fase de lavado venoso, hallazgos considerados fuertemente sospechosos de malignidad, proponiendo que esta técnica tendría su valor ante la sospecha metástasis ovárica (9).

El cáncer es factor de riesgo de trombo-embolismo venoso incluyendo aumento de morbilidad y mortalidad en adultos y niños (14,15). La frecuencia es mayor en tumores sólidos aunque malignidades hematológicas también contribuyen. A la clásica triada de Virchows: daño endotelial, ectasia y alteraciones de la coagulabilidad, en pacientes con cáncer hay que sumar otra triada recientemente propuesta: biología tumoral, activación de la coagulación y la inflamación (16). Aunque clásicamente se propone prevención con terapia anticoagulante (16), recientemente se ha puesto en duda el valor preventivo de la tromboprolifaxis en pacientes hospitalizados con cáncer (17).

La metástasis desde un tumor a otro tumor está descrita con mayor frecuencia desde carcinomas mamarios y pulmonares a meningiomas (18). Cualquier tumor benigno o maligno puede ser receptor

de metástasis. Este hecho pudiera ser un evento casual pero hay teorías que involucran vascularización, índice de proliferación, contenido lipídico y moléculas de adhesión celular que proporcionan un ambiente favorable para el desarrollo tumoral (18).

Aunque hay casos bien documentados de tumor de Krukenberg asociado a fibroma ovárico (3), la respuesta hipercelular del estroma ovárico frente a las células carcinomatosas y que en muchos casos es hormonalmente funcional, puede inducir confusión a la histología y ser considerada como el compromiso de un fibroma preexistente, lo que explica el alto número de casos descritos de esta asociación en las primeras series publicadas (4). El hallazgo de quiste dermoide es excepcional y solo se señalan dos casos dentro de una serie de 112 tumores de Krukenberg (7) pero en ninguno de ellos existe un reporte detallado de los hallazgos clínico patológicos. Esta rara asociación puede explicarse en parte por lo poco frecuente del tumor de Krukenberg y por la edad de presentación del teratoma ovárico (media 32 años), un poco menor que la del tumor de Krukenberg (media 45 años) (3,4).

Determinar que un carcinoma en el ovario corresponde a una metástasis o a un tumor primario continúa siendo un desafío diagnóstico. Este hecho es especialmente válido para carcinomas mucinosos, donde un 63% de estos tumores inicialmente considerados primarios fueron reclasificados como metástasis (19).

Desde el punto de vista práctico, el antecedente de enfermedad tumoral previa, la bilateralidad, el tamaño menor a 10-12 cm, el compromiso seroso, el aspecto multinodular sólido permiten sospechar metástasis en la macroscopía y en la biopsia rápida (20,21). Microscópicamente las embolias tumorales, el compromiso del hilio ovárico, la presencia de muconódulos y la invasión infiltrante apoyan el diagnóstico de metástasis (22). Sin embargo estos criterios tienen limitaciones especialmente en casos de carcinoma mucinoso, limitaciones que se extienden a la inmunohistoquímica que debe incluir un panel de marcadores que pueden no ser del todo específicos para un diagnóstico seguro (4,22,23,24).

Por lo tanto, solo con una evaluación multidisciplinaria se logrará un diagnóstico clínico-patológico confiable. Es necesario reconocer las limitaciones que tiene este desafío diagnóstico y evitar errores al considerar una metástasis ovárica como un carcinoma primario, lo cual impediría efectuar un tratamiento satisfactorio (25)

La mayoría de los autores no acepta que exista un tumor de Krukenberg primario del ovario. Este término se había propuesto para casos de supervida larga luego del diagnóstico sin hallazgo de un carcinoma primario o para casos en que una autop-

sia completa no reveló un tumor primario extraovárico (4). Sin embargo en este sentido se debe tener en cuenta dos hechos: algunos carcinomas mamarios y gástricos pueden ser muy pequeños para ser clínicamente detectados o pueden permanecer silentes por mucho tiempo, o por otro lado que existen tumores ováricos primarios con células en anillo que tienen un comportamiento biológico diferente y que pueden ser confundidos con una metástasis de carcinoma de células en anillo como son el tumor esclerosante estromal, el tumor estromal de células en anillo, el carcinoide mucinoso y del tumor de células de Sertoli-Leydig, por lo que se requiere un cuidadoso diagnóstico diferencial histológico apoyado por técnicas de inmunohistoquímica (1).

El hallazgo del tumor primario suele ocurrir en forma subsecuente, usualmente a los seis meses del debut ovárico, sin embargo en muchos casos el tumor primario simplemente no se encuentra (4) o como ocurre con el origen gástrico o mamario el antecedente solo se obtiene en un 20-30% de los casos (26), lo que implica realizar un estudio clínico exhaustivo en busca del primario, lo que debido al curso clínico de la paciente no fue posible hacer en nuestro caso.

El tumor de Krukenberg tiene alta mortalidad con una supervida media de 14 meses (4) y peor aun cuando su origen es gástrico (27). Sin embargo se ha propuesto que la cirugía del tumor ovárico podría tener algún beneficio en la supervida en pacientes con cáncer gástrico (28), además de evitar la posible complicación de rotura o torsión frecuente en tumores pelvianos libres de gran tamaño.

## CONCLUSIÓN

La metástasis ovárica es relativamente frecuente y debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de tumores sólidos o quísticos ováricos usualmente bilaterales, especialmente en mujeres relativamente jóvenes como suele ocurrir con los de origen gástrico. La forma más restrictiva, representada por el tumor de Krukenberg y que muestra infiltrado de carcinoma de células en anillo de sello, puede comprometer el ovario nativo o excepcionalmente un tumor ovárico coexistente como es el caso presentado asociado a un teratoma maduro. Establecer el diagnóstico representa un desafío que debe involucrar un estudio multidisciplinario completo, y en la biopsia se debe tener en cuenta variados tumores que pueden simularlo, lo que requiere uso de técnicas complementarias de inmunohistoquímica. Lograr un diagnóstico seguro tiene importantes implicancias terapéuticas y de pronóstico para el manejo de estas pacientes.

## REFERENCIAS

1. McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasm involving the ovary: a review with emphasis on morphological and immune histochemical features. *Histopathology* 2005;47:231-47.
2. Young RH. From Krukenberg to today: The ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part I. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the Krukenberg tumor. *Adv Anat Pathol* 2006;13:205-27.
3. Kiyokawa T, Young RH, Scully RE. Krukenberg tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2006;30:277-99.
4. Al-Agha OM, Nicastrì AD. An in-depth look at Krukenberg tumor: An overview. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1725-30.
5. Flanagan CJ, Race GJ. Bilateral Brenner and Krukenberg tumors with ovarian cystadenomas. *AMA Arch Pathol* 1954;58:588-91.
6. Tazaki T, Nishimura H, Ushijima H *et al.* Two cases of Krukenberg tumors associated with ovarian dermoid cyst. *Igaku Kenkyu* 1985;55:69-75.
7. Yakushiji M, Tazaki T, Nishimura H, *et al.* Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathological analysis of 112 cases. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1987;39:479-85.
8. Liu J, Xu Y, Wang J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis of ovarian carcinoma. *Eur J Radiol* 2007;62:328-34.
9. Tombesi P, DiVece F, Ermili F, Fabbian F, Sartori S. Role of ultrasonography and contrast-enhanced ultrasonography in a case of Krukenberg tumor. *World J Radiol* 2013;5:321-4.
10. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, *et al.* Management of Adnexal Mass. Evidence Report/Technology Assessment No.130 (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025). AHRQ Publication No. 06-E004, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD February 2006.
11. Jermy K, Luise C, Bourne T. The characterization of common ovarian cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:140-4.
12. Patel MD, Feldstein VA, Lipson SD, *et al.* Cystic teratomas of the ovary: diagnostic value of sonography. *Am J Roentgenol* 1998;171:1061-5.
13. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, *et al.* Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998;208:103-110.
14. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, *et al.* Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4.
15. Walker AJ, Grainge MJ, Card TR, *et al.* Venous thromboembolism in children. A population-based cohort study. *Thrombosis Research* 2014;133:340-4.
16. Piazza G. Venous thromboembolism and cancer. *Circulation* 2013;128:2614-8.
17. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, *et al.* Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patient with cancer. *A J Med* 2014;127:82-6.
18. Moody P, Murtagh K, Piduru S, *et al.* Tumor-to-tumor metastasis: pathology and neuro imaging considerations. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:367-73.
19. Zaino RJ, Brady MF, Lele SM, *et al.* Advanced stage mucinous adenocarcinoma of the ovary is both rare and highly lethal. *Cancer* 2011;117:554-62.
20. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries. Incidence in routine practice with a new approach to intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003;27:985-93.
21. Stewart CJR, Brennan BA, Hammond IG, *et al.* Accuracy of frozen section in distinguishing primary ovarian neoplasia from tumors metastatic to the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:356-62.
22. Pinto PB, Derchain SF, Andrade LA. Metastatic mucinous carcinomas in the ovary: a practical approach to diagnosis related to gross aspects and to immunohistochemical evaluation. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:313-8.
23. Baker PM, Oliva E. Immuno histochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:39-55.
24. Yemelmanova AV, Vang R, Judson K, *et al.* Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *Am J Surg Pathol* 2008;32:128-38.
25. Soslow RA. Mucinous ovarian carcinoma: slippery business. *Cancer* 2011;117:451-3.
26. Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumors of the ovary: a clinic pathological analysis of 27 cases. *Cancer* 1982;50:2438-47.
27. McGill FM, Ritter DB, Rickard CS, Kaleya RN. Krukenberg tumors: can management be improved? *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:61-5.
28. Lu LC, Shao YY, Hsu CH, *et al.* Metastasectomy of Krukenberg tumors may be associated with survival benefits in patients with metastatic gastric cancer. *Anticancer Res* 2012;32:3397-401.

## Casos Clínicos

# Lipoleiomioma uterino: un hallazgo inusual

Miguel Cerón T.<sup>1</sup>, Francesca Fornazari A.<sup>a</sup>, Víctor Rivas V.<sup>a</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Regional de Antofagasta, Chile.

<sup>a</sup> Alumnos, Escuela de Medicina, Universidad de Antofagasta, Chile.

### RESUMEN

Los tumores lipomatosos uterinos son lesiones generalmente benignas, de patogenia incierta y muy baja incidencia. Habitualmente se presentan en mujeres posmenopáusicas y el diagnóstico preoperatorio es difícil debido a que se confunden clínicamente y ecográficamente con leiomiomas. Usualmente son asintomáticos pero pueden manifestarse con metrorragia, dolor pélvico y masa palpable. El tumor lipomatoso uterino más frecuente es el lipoma mixto cuya denominación dependerá de las proporciones de tejido adiposo y conectivo que lo constituyan. El manejo puede ser conservador o quirúrgico dependiendo del tamaño y sintomatología de la paciente. Se presenta el caso de una mujer de 50 años, con un tumor uterino diagnosticado preoperatoriamente como leiomioma y con diagnóstico histopatológico de lipoleiomioma.

**PALABRAS CLAVE:** *Tumor lipomatoso del útero, lipoma del útero, lipoleiomioma uterino*

### SUMMARY

The uterine lipomatous tumors are usually benign lesions, of uncertain pathogenesis and very low incidence. They are often presented in postmenopausal women and the preoperative diagnosis is difficult because they are confounded clinically and sonographically with leiomyomas. They are frequently asymptomatic but may present with metrorrhagia, pelvic pain and palpable mass. The most common uterine lipomatous tumor is the mixed lipoma whose denomination depends on the proportions of fat and connective tissue. The conservative or surgical management will depend on the size of the tumor and the patient symptoms. We present a case report of a 50 year- old woman with a uterine tumor diagnosed preoperatively as leiomyoma and whose histopathological diagnosis was lipoleiomyoma.

**KEY WORDS:** *Uterine lipomatous tumor, uterus lipoma, uterine lipoleiomyoma*

### INTRODUCCIÓN

Los tumores lipomatosos uterinos son entidades muy raras cuya incidencia se ha estimado en un 0,03 a 0,2% (1,2). Su patogénesis es aún incierta, planteándose distintas teorías tales como la extensión perivascular del tejido adiposo peritoneal y retroperitoneal y la metaplasia de células musculares lisas y del tejido conectivo, entre otras (1). Se presentan en mujeres posmenopáusicas mayo-

res de 50 años. Habitualmente son asintomáticos pero pueden presentarse con síntomas similares a los de un leiomioma tales como dolor pélvico, metrorragia y masa palpable (1-4). Histológicamente, los tumores lipomatosos uterinos se dividen en tres grupos: lipomas puros, lipomas mixtos y malignos (1,2,4-7).

Los hallazgos ecográficos pueden ser muy orientadores pero la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RNM) per-

mitirán demostrar el componente lipomatoso de la lesión (1,2,8). Se presenta un caso de tumor lipomatoso del útero registrado en el hospital regional de Antofagasta diagnosticado como lipoleiomioma y una breve revisión bibliográfica del tema.

### Caso clínico

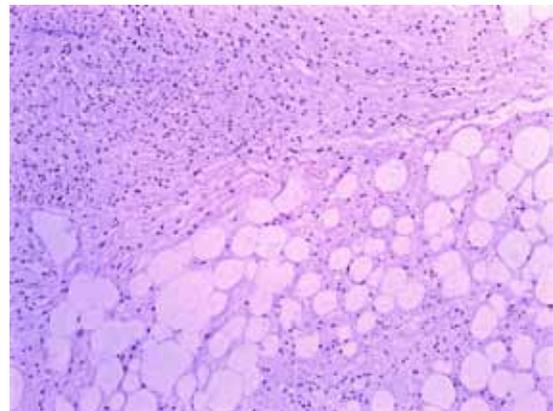
Paciente posmenopáusica de 50 años con antecedentes mórbidos de una cesárea e hipertensión arterial esencial en tratamiento farmacológico, que consultó por dolor hipogástrico y metrorragia de 2 meses de evolución. Al examen físico se pesó una masa hipogástrica de consistencia firme y tamaño similar a un embarazo de 20 semanas. El cuerpo uterino presentaba un aumento de su tamaño hasta 5 cm bajo el ombligo con cuello uterino en posición posterior. Se planteó como diagnóstico una miomatosis uterina indicándose una ecotografía transvaginal que mostró un útero de contornos irregulares, con una imagen nodular refringente que medía 119 x 115 x 113 mm compatible con un gran mioma uterino. Se decidió realizar una histerectomía y salpingooforectomía bilateral.

El útero y los anexos pesaron 970 gramos. El cuerpo uterino medía 18 x 14 x 11,9 cm, con serosa lisa y brillante, sin lesiones macroscópicas en su superficie. Al abrir la pieza quirúrgica se constató una cavidad uterina completamente distorsionada y comprimida por un tumor intramural, ovoideo, bien delimitado, encapsulado, café amarillento, con algunas áreas de necrosis y hemorragia, de 14,7 x 13,5 x 11 cm. El tumor ocupaba la pared anterolateral y posterolateral izquierda del útero. Además, en la pared lateral derecha se identificó un leiomioma de 6 cm de eje mayor (Figura 1). Ambos ovarios y el cuello uterino no presentaban lesiones macroscópicas evidentes.

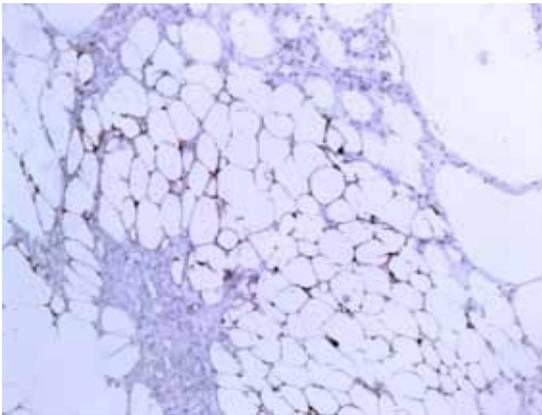
La microscopía mostró un tumor benigno de crecimiento expansivo encapsulado, constituido por adipocitos con leve variabilidad en el tamaño celular y sin atipias. Existían zonas de hemorragia e infarto en la periferia del tumor y, numerosos haces finos y grueso de células musculares lisas en el centro y periferia de éste (Figura 2). No se observaron lipoblastos, figuras mitóticas ni zonas mixoides. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales contra S-100 fue positivo en los adipocitos (Figura 3), mientras que los anticuerpos contra Actina evidenciaron la presencia de células musculares lisas en la periferia y centro del tumor (Figura 4). No se observó inmunoreactividad con HMB45. Por lo tanto, el diagnóstico histopatológico fue lipoleiomioma.



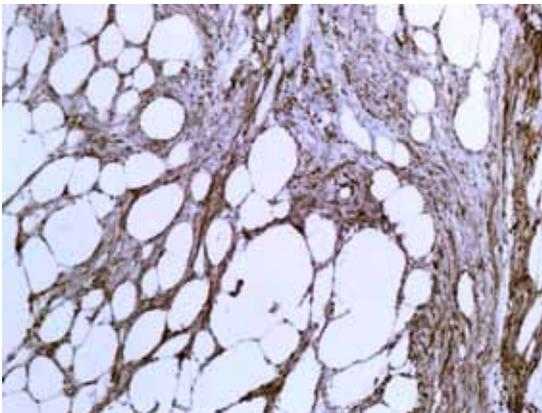
*Figura 1.* A la derecha se observa lipoleiomioma que comprime la cavidad uterina con zonas de infarto en la periferia. A la izquierda, un leiomioma a nivel del cuerpo e istmo del útero.



*Figura 2.* Microfotografía donde se observa adipocitos entre haces de fibras musculares lisas (Tinción H&E, 10x).



**Figura 3.** Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra S-100 que demuestra la presencia de adipocitos (10x).



**Figura 4.** Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra Actina que demuestra la presencia de células musculares lisas (40x).

## DISCUSIÓN

Existen registros antiguos de tumores lipomatosos uterinos que datan del siglo XIX, que describen tumores adiposos del útero, en mujeres mayores de 50 años, revestidos por una membrana celular firme y atravesados por bandas fibrosas (9). Los tumores lipomatosos del útero son tumores en general benignos, raros, describiéndose una incidencia entre 0,03-0,2% (1,2). El diagnóstico preoperatorio es difícil ya que habitualmente se confunden clínicamente y ecográficamente con leiomiomas o con teratomas maduros del ovario (1,2,10).

La patogenia es aún incierta. Se han planteado numerosas teorías entre las que se mencionan la extensión perivascular del tejido adiposo peritoneal y retroperitoneal, la migración anómala de células adiposas embrionarias, la diferenciación adiposa del tejido mesenquimal o conectivo primitivo y la metaplasia adiposa de células musculares lisas y del tejido conectivo. Esta última es la más aceptada para explicar la presencia de lipoleiomiomas (1,4).

En general, los tumores lipomatosos son asintomáticos, en mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años. Sin embargo, dependiendo del tamaño tumoral podrán manifestarse síntomas similares a los de un leiomioma tales como dolor pélvico, metrorragia y masa palpable, como el caso clínico que se presenta (1,2,3,4).

Los lipomas usualmente son únicos coexistiendo frecuentemente con leiomiomas como en nuestro caso. Son tumores ovoides, bien delimitados, cuya consistencia y color variará dependiendo de las proporciones de tejido adiposo y muscular liso que presenten. En promedio alcanzan tamaños entre 5 a 10 cm, sin embargo, se han descrito casos de hasta 35 cm de eje mayor. En su mayoría se presentan en el cuerpo uterino (98%) y son intramurales (60%) (6,11). Sin embargo, pueden ser submucosos o subserosos. Raramente, se localizan en el cuello uterino (2%).

Histológicamente se clasifican en tres tipos dependiendo de la proporción de tejido conectivo, muscular liso y adiposo: lipomas puros, lipomas mixtos y un grupo extremadamente raro, los liposarcomas (1,2,4-7). Los lipomas más frecuentes son los de tipo mixto hallándose lipoleiomiomas, fibrolipomas y angiomiolipomas. Los lipomas puros son muy raros y clásicamente se han descritos constituidos exclusivamente por adipocitos con escasas células musculares lisas que están confinadas a la periferia del tumor. Respecto de los liposarcomas, se han descrito sólo unos pocos casos en la literatura, y a diferencia de los tumores de partes blandas, el liposarcoma uterino más frecuente es la variante mixoidea/células redondas seguida de la variante pleomórfica (7). El estudio inmunohistoquímico muestra positividad de las células adiposas a los anticuerpos contra la proteína S-100 y Vimentina, mientras que el componente muscular liso es positivo a Actina y Desmina (6,12).

Los estudios de imagen juegan un rol importante en determinar la naturaleza del tumor. La ultrasonografía muestra una lesión ecogénica, homogénea, bien definida, rodeada parcialmente por un borde hipocóico que correspondería al miometrio, pero en general, los hallazgos no son específicos para el diagnóstico de lipoma. La TAC y la RNM son los métodos de imagen más útiles ya que pueden determinar la composición del tumor y confirmar la presencia de tejido adiposo, pudiendo diferenciar entre leiomioma, lipoma y lipoleiomioma.

El diagnóstico diferencial se plantea con otras lesiones pélvicas que estén constituidas por tejido adiposo como teratomas ováricos quísticos benignos o malignos, tumores lipomatosos ováricos no teratomas, lipomas pélvicos benignos, liposarcomas, entre otros (8).

Debido a que la gran mayoría de las pacientes son asintomáticas y considerando que son tumores benignos, muchos autores plantean un manejo conservador con seguimiento clínico e imagenológico en aquellos casos en que se logra precisar la naturaleza adiposa de estos tumores. Sin embargo, el tratamiento de elección en pacientes sintomáticas es la cirugía (1,2,5,8,11).

## CONCLUSIÓN

Los tumores lipomatosos uterinos son lesiones raras que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de tumores uterinos en mujeres posmenopáusicas y asintomáticas. El diagnóstico generalmente se realiza en el post operatorio con el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, ya que clínicamente y ecográficamente suelen confundirse con leiomiomas. Sin embargo, la TAC y la RNM, realizada preoperatoriamente, podrían confirmar la naturaleza adiposa del tumor lo que podría incidir en el manejo de la paciente.

## REFERENCIAS

1. Chu CY, Tang YK, Chan TS, Wan YH, Fung KH. Diagnostic challenge of lipomatous uterine tumors in three patients. *World J Radiol* 2012;4:58-62.
2. Wijesuriya SM, Gandhi S. A pure uterine lipoma: a rare, benign entity. *BMJ Case Rep* 2011; pii: bcr0720114425.
3. Bandopadhyay A, Ray S, Bera P, Gangopadhyay M, Chakrabarti I, Dey B. Calcified pure uterine lipoma mimicking myoma. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2010;11:113-4.
4. Pounder D. Fatty tumours of the uterus. *J Clin Pathol* 1982;35:1380-3.
5. El Amine El Hadj O, Bouraoui S, Ben Fadhel CG, Lahmar A, Mzabi-Regaya S. Lipoma of the uterus: clinical and ethiopathological approach of 7 cases with immunohistochemical study of histogenesis. *Tunis Med* 2010;88:916-9.
6. Vamseedhar A, Shivalingappa DB, Suresh DR, Geetha RL. Primary pure uterine lipoma: A rare case report with review of literature. *Indian J Cancer* 2011;48:385-7.
7. McDonald AG, Dal Cin P, Ganguly A, Campbell S, Imai Y, Rosenberg AE, Oliva E. Liposarcoma arising in uterine lipoleiomyoma: a report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2011;35:221-7.
8. Ghosh B, Mckeown B, Gumma A. Lipoleiomyoma. *BMJ Case Rep* 2011; pii: bcr0820114577.
9. Williamson H, Brockman RS. A report upon two specimens showing: (1) A Fibro-myo-lipoma of the Uterus; (2) Extensive Fatty Degeneration of a Uterine Fibromyoma. *Proc R Soc Med.* 1920; 13 (Obstet Gynaecol Sect):136-42.
10. Wahal SP, Mardi K. Lipoleiomyoma of uterus and lipoma of broad ligament-a rare entity. *J Can Res Ther* 2014;10:434-6.
11. Wang X, Kumar D, Seidman JD. Uterine lipoleiomyomas: a clinicopathologic study of 50 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:239-42.
12. Resta L, Maiorano E, Piscitelli D, Botticella MA. Lipomatous tumors of the uterus. Clinico-pathological features of 10 cases with immunocytochemical study of histogenesis. *Pathol Res Pract* 1994;190:378-83.

## Artículo de Revisión

# Tratamiento de las verrugas genitales: una actualización

Gerardo González Martínez<sup>1</sup>, José Núñez Troconis.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo", IVSS, Maracaibo, Zulia. <sup>2</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Zulia. Venezuela.

## RESUMEN

La infección por el Virus del Papiloma Humano es una afección altamente prevalente a nivel mundial y una de sus consecuencias es la verruga genital externa o condiloma genital. El tratamiento de estas lesiones ha sido tradicionalmente difícil, debido a la alta recurrencia de las lesiones. Se revisan los aspectos más novedosos del tratamiento de las verrugas genitales. Las sinecatequinas y una nueva formulación de Imiquimod al 3,75% resaltan como las terapéuticas más novedosas, mientras que la terapia fotodinámica carece de evidencia científica adecuada como para recomendar su uso rutinario. Las vacunas profilácticas y terapéuticas parecen poseer un gran potencial pero aún se encuentran en fases iniciales de investigación. Es deseable estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado, que permita una comparación directa de la efectividad entre las diferentes técnicas terapéuticas a corto y largo plazo.

**PALABRAS CLAVES:** *Virus del Papiloma Humano, verruga genital, condiloma acuminado, tratamiento*

## SUMMARY

Human Papillomavirus infection is a highly prevalent condition worldwide whose frequent consequence is the external genital wart or genital condyloma. The treatment for this condition has been traditionally difficult due to the recurrence of the lesions. The most innovative aspects of the treatment of genital wart, are reviewed. The sinecatechins and a new formulation of Imiquimod 3.75% stand out as the most innovative therapeutic, while photodynamic therapy lacks adequate scientific evidence to recommend its routine use. The prophylactic and therapeutic vaccines seem to have great potential but are still in early stages of research. Studies should be conducted with larger patient samples and longer follow-ups to allow comparison of the effectiveness among the different therapeutic techniques in the short and long term.

**KEY WORDS:** *Human papillomavirus, genital wart, condyloma acuminated, treatment*

## INTRODUCCIÓN

La condilomatosis genital o verruga genital externa (VGE) es una infección de transmisión sexual (ITS), altamente contagiosa, causada por el Virus del Papiloma Humano (VPH). El VPH infecta el epitelio basal a través de micro traumas de la piel/

mucosa ano-genital y mucosa oral (1,2). Existe una gran cantidad de diferentes genotipos del VPH, hasta la fecha se han identificado más de 180 diferentes genotipos (3). Los más importantes son aquellos identificados con los números 16 y 18, debido a su reconocido potencial oncogénico, mientras que los genotipos identificados como 6 y 11 y

que poseen un bajo riesgo oncogénico, son los responsables de las verrugas anogenitales, tanto en mujeres como en hombres. Otros genotipos están relacionados con la aparición de verrugas en otros sitios anatómicos, tales como la planta y palma de pies y manos, dorso de las manos, cara y mucosas.

A pesar de que la VGE es una de las ITS más frecuentes (4,5) su epidemiología no está bien caracterizada. En la población general la incidencia anual de cualquier VGE (incluyendo nuevas y recurrentes) varía desde 160 en España (6) a 289 en el Reino Unido (7) por 100.000 habitantes, con una media de 194,5 por 100.000 habitantes (8).

La distribución regional de nuevos casos de VGE por 100.000 habitantes es la siguiente: 101 a 205 en Norteamérica (9,10), 118 a 170 en Europa (11) y 204 en Asia (11). En relación a la prevalencia, el rango se sitúa entre 0,13% y 0,16% en estudios utilizando la población general femenina como denominador (6,12). Los datos epidemiológicos confirman que el pico de incidencia en hombres y mujeres jóvenes corresponde al pico de edad de adquisición de nuevas parejas sexuales (13). Sin embargo, algunos porcentajes de incidencia deben ser interpretados con cautela debido a variaciones en la metodología en cuanto a rangos de edad de las poblaciones (8). Wellings y cols. (13), reportaron una incidencia de 149 por 100.000 habitantes en mujeres con edades comprendidas entre 14 a 65 años de edad comparados con 99 por 100.000 habitantes para la población general femenina (14).

En Venezuela, Ávila y cols. (15), analizaron 90 muestras de lesiones del área genital de 40 hombres y 50 mujeres, sugestivas de infección por el VPH. El análisis histopatológico de las biopsias mostró, que de los 90 pacientes, 72 (80%) correspondieron a condilomas acuminados, 29 en hombres y 43 en mujeres. El resto de las muestras analizadas (20%) presentaron otras patologías, sin embargo, ellos no aportan datos epidemiológicos de Venezuela en este estudio.

Todos los estudios revisados hacen el comentario que se podría estar ante la presencia de un sub-registro, tomando en cuenta que los datos disponibles son limitados debido a que la VGE, a diferencia de otras ITS, no es obligatorio su reporte a las autoridades sanitarias.

El VPH es un virus de ADN de doble cadena que codifica 8 genes (3). L1 y L2 codifican las proteínas estructurales que forman la cápside y E6 y E7 codifican oncoproteínas que actúan interfiriendo la actividad normal de los genes p53 (impidiendo la apoptosis) y pRB (deteniendo el ciclo celular), respectivamente. La expresión combinada de estas

proteínas facilita la inestabilidad genómica y cromosómica. El último paso en la carcinogénesis es la integración del ADN vírico en el genoma celular (16).

## TIPOS DE VPH

Más de 180 tipos de VPH han sido identificados a la fecha, 40 de los cuales infectan el tracto anogenital (17,3). Los tipos son categorizados como de alto o de bajo riesgo, basado en su potencial oncogénico para causar cáncer de cuello uterino. Los tipos de VPH que causan VGE no son los mismos que aquellos que causan cáncer cervical (18).

A nivel mundial, los tipos de VPH denominados 16 y 18 son los responsables de la mayoría de los cánceres cervicales y están también asociados con otros cánceres anogenitales, incluyendo vulva, vagina, pene y ano, así como también algunos cánceres oro-faríngeos (19,3).

Los VPH tipo 6 y 11 son denominados de bajo riesgo oncogénico, y son estos tipos los que causan el 90% de las VGE (17). Las pruebas para detección de los tipos de VPH están disponibles, pero solo están indicadas para mujeres quienes son sometidas a tamizaje de cáncer cérvico-uterino (17).

Según la International Council on The Taxonomy of Viruses clasifica los genotipos 6 y 11 dentro del género Alfa-Papillomavirus y están implicados además en la producción de los condilomas acuminados y papilomas del cuello uterino (Figuras 1 y 2) y de la laringe (20).



Figura 1. Condilomatosis severa anogenital. Archivo personal. Dr. Núñez Troconis.



Figura 2. Papiloma de cuello uterino. Archivo personal. Dr. González Martínez.

En la mayoría de los casos, la infección por VPH es asintomática y es el sistema inmune quien se encarga de mantener al VPH indetectable por lo menos durante dos años (21). La infección por VPH es altamente prevalente, más del 50% de las personas sexualmente activas se infectaran por lo menos una vez en su vida (22). La persistencia de la infección por VPH de alto riesgo (VPH-AR) crea un ambiente adecuado para el desarrollo del cáncer. La co-infección con genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico también es posible. Infecciones múltiples incrementa el riesgo de persistencia de la infección y por consiguiente de anomalías citológicas.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA VGE

El diagnóstico diferencial de las VGE incluye a otras condiciones como: condiloma lata, molusco contagioso, liquen nitidus, keratosis seborreica, carcinoma verrucoso, micropapilomatosis labial. La apariencia típica de la VGE es una lesión parecida a la coliflor, pero puede ser plana, papular, keratósica, con capas gruesas o de apariencia frondosa (Figura 1).

La VGE puede desarrollarse en la vulva, perineo o en la piel perianal. Pueden ser asintomáticas o causar sensación de prurito anogenital, ardor y/o dispareunia. En algunos pacientes las VGE se pueden desarrollar en múltiples sitios tales como vagina, cuello uterino, labios y/o paladar.

### DIAGNÓSTICO DE LA VGE

El diagnóstico de la VGE es logrado principalmente por la inspección visual. Una biopsia es necesaria solo en los siguientes casos: paciente inmunocomprometido, diagnóstico incierto, crecimiento repentino de la lesión o lesiones, y lesiones

pigmentadas, induradas, ulceradas o sangrantes. La prueba del ácido acético tiene valor predictivo positivo bajo, y las nuevas guías del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) no recomiendan este test para el diagnóstico (23).

### IMPLICANCIAS DE LA VGE

El VPH es transmitido a través del contacto genital, usualmente durante el coito genital y/o anal, pero también puede ser transmitido a través del sexo oral. Muchas, sino la mayoría de las personas infectadas desconocen esta condición, y de esa manera, la infección puede ser transmitida a la pareja sexual. Una complicación adicional a esta infección es el largo periodo de incubación desde que ocurre la infección hasta que aparecen los síntomas, lo cual puede estar en el rango de 2 semanas a 8 meses (24).

El impacto psicosocial de la VGE es considerable. Puede incluir rabia, depresión y vergüenza. Muchas pacientes sienten miedo de ser estigmatizadas al ser esta una ITS, y esto frecuentemente tiene un impacto negativo en su relación de pareja y disfrute de la actividad sexual. Puede haber dispareunia y miedo de transmitir la enfermedad a la pareja, así como también miedo de la posibilidad de que la infección por VPH progrese a cáncer (25).

### OPCIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA VGE

La nueva guía de manejo práctico desarrollada por el CDC en 2010, aporta una valiosa información en cuanto a las VGE y su manejo terapéutico, y enfatiza que ninguna terapia es superior a otra para el tratamiento (23). La mejor forma de asegurar el éxito es tener diferentes opciones terapéuticas disponibles con el fin de adaptar cada tratamiento a un paciente en particular basándose en la presentación clínica y en las preferencias personales de cada paciente. Con frecuencia, un tratamiento puede ser usado para obtener un resultado parcial y un segundo tratamiento para completar la curación de las lesiones remanentes.

El objetivo principal del tratamiento de la VGE es la erradicación de las lesiones con el fin de aminorar los síntomas. La paciente puede quejarse de ardor y prurito o sufrir sobre-infección de la lesión, pero la presencia de lesiones anormales solas aporta suficiente evidencia para iniciar el tratamiento. La paciente necesita entender dos puntos antes de que el médico inicie la terapia, especialmente si las lesiones son pocas o pequeñas: a. La observación puede ser adecuada tomando en cuenta que el porcentaje de regresión es relativamente alto y que alcanza hasta un 30%, y aun sin tratamiento las lesiones pueden resolverse espontáneamente (26). b. La remoción de las verrugas no está diseñada para eliminar la infección por VPH. Este

mensaje es particularmente importante debido al hecho de que las pacientes están aprendiendo más cada día acerca de la infección por VPH, gracias a las herramientas digitales de información principalmente la Internet.

## OPCIONES ESPECÍFICAS DE TRATAMIENTO DE LA VGE

Los tratamientos disponibles para el tratamiento se clasifican por: el mecanismo de acción del fármaco, médico o quirúrgico, y tipo de centro médico donde se aplicara la terapia. El CDC enfoca sus tratamientos dentro de aquellas terapias que son aplicadas por la paciente y aquellas aplicadas por el médico.

La selección del plan de tratamiento inicial para cualquier individuo depende de diversas variables. Es importante considerar para la elección del tratamiento de las VGE la morfología, el número de lesiones y la localización anatómica. Las verrugas en superficies húmedas o áreas intertriginosas es más probable que respondan al tratamiento local. Aquellas que son pediculadas son fáciles de extirpar con una simple escisión en la interfase de la verruga y la piel sana. Verrugas múltiples y muy queratinizadas requieren con frecuencia terapia ablativa.

En relación a la paciente el tratamiento dependerá de variables tales como su habilidad para adherirse exitosamente el tratamiento, bien sea aplicándolo en el hogar o regresando a visitas adicionales con el médico tratante, el impacto de los potenciales efectos colaterales, costo en tiempo y dinero, cobertura por las compañías de seguros (algunas compañías aseguradoras asumen la infección por VPH como una enfermedad preexistente y no cubren su tratamiento). En relación al médico debemos considerar los equipos que posee, y la experiencia que tiene en la administración del tratamiento.

La flexibilidad también es una condición necesaria en el tratamiento de una paciente quien tiene VGE. Si la terapia inicial es inefectiva o si la paciente experimenta efectos colaterales significativos, la modalidad de tratamiento deberá ser modificada.

## TERAPIAS APLICADAS POR EL MÉDICO

*Podofilina (10-25%)*. Es un agente antimitótico que destruye las verrugas induciendo su necrosis. Es uno de los tratamientos contra VGE más antiguos que se conocen. Esta puede ser aplicada a verrugas únicas, pero no reduce el riesgo de absorción sistémica lo cual puede conllevar a una serie de efectos adversos que incluyen supresión de médula ósea, disfunción hepatocelular, compromiso neurológico, alucinaciones, dolor abdominal agudo, por estas razones algunos autores han recomendado el abandono de su práctica (27).

*Ácido tricloroacético (80-90%)*. Es recomendado para el tratamiento de las verrugas vaginales y anales. Este agente destruye la verruga por coagulación de sus proteínas a través de una inducción química. El tratamiento no es específico por lo cual puede producir daño a todo tejido que este en contacto. Deberá ser usada una técnica cuidadosa de aplicación debido a que esta solución es de viscosidad más baja comparada con el agua y por lo tanto se esparce rápidamente. Una solución a este problema es crear una barrera con gel de petrolato o ungüento de lidocaína con el fin de evitar que el líquido se esparza a zonas de tejido sano. Una técnica es utilizar un aplicador con punta de algodón, mojarla con la solución y aplicar el agente a la verruga tratando de evitar el tejido sano circundante. Debe asegurarse que toda la solución se haya secado completamente antes de que la paciente se vista. Debido a que la sensación de ardor es más intensa durante el secado, se puede utilizar un secador de cabello para acelerar este proceso, siempre y cuando la paciente este de acuerdo con este enfoque. Por último, si algo de la solución se derrama en otros tejidos, esta puede ser neutralizada con jabón o bicarbonato de sodio. El exceso de material aplicado a la verruga puede ser absorbido con talco, bicarbonato de sodio o jabón líquido (28).

*Terapia quirúrgica*. Las verrugas perianales cuyo pedúnculo es delgado pueden ser extirpadas a través de una incisión tangencial bien sea con tijera o bisturí, separando la base de la verruga de la capa superior de la dermis de la piel. Esta es una técnica segura y efectiva (29). La hemostasia es fácilmente lograda con presión, nitrato de plata o solución de Monsel (subsulfato férrico).

Alternativamente se puede utilizar láser de CO<sub>2</sub> o electrocauterio (asa de LEEP) para disecar la verruga. Tales tratamientos obviamente requieren de equipo especial y entrenamiento especializado lo cual incrementa su costo. Después que el anestésico local es aplicado, la verruga puede ser destruida con electrocauterio, pero se debe prestar atención para limitar la profundidad de la destrucción para evitar cicatrices y futuros problemas como vulvodinia o síndromes de hiperestesia (29).

La ablación quirúrgica con láser de CO<sub>2</sub> es también altamente efectiva pero generalmente se reserva para lesiones extensas y aquellas que han demostrado ser resistentes a otras terapias. En tales casos, el procedimiento es realizado en un quirófano bajo anestesia regional. Es importante realizar este procedimiento utilizando un aspirador de humo adecuado debido a la potencial liberación de partículas de VPH (30).

La crioterapia es una técnica que destruye la verruga por congelamiento del agua dentro de la mitocondria. La crioterapia con nitrógeno líquido es recomendada para las verrugas vaginales, verrugas localizadas en el meato uretral y verrugas anales.

Con esta terapia de citólisis inducida, la licuefacción y destrucción de la verruga puede tomar días o semanas. La aplicación cuidadosa del nitrógeno líquido o una apropiada selección de criosondas es importante para evitar la destrucción del tejido sano que rodea a la verruga. Es común la aparición de dolor después de la aplicación y puede ser reducido con la aplicación de un anestésico tópico local antes de congelar la verruga. La anestesia inyectada puede ser útil para lesiones grandes y/o extensas. El tratamiento puede ser repetido cada 1 a 2 semanas, dependiendo de la respuesta individual al tratamiento. El permitir un tiempo adecuado entre cada aplicación de la terapia ayuda a prevenir las cicatrices hipertróficas de la zona tratada. Para lesiones externas el tratar solo una porción de las lesiones a la vez puede reducir la severidad de los efectos colaterales.

### TERAPIAS APLICADAS POR LA PACIENTE

*Podofilox*. Al igual que la Podofilina, Podofilox (Condylox™) es una droga antimitótica que destruye a las verrugas induciendo su necrosis. Está disponible como solución que se aplica con los dedos o con un Q-tips. Las aplicaciones se realizan dos veces al día por tres días consecutivos seguido por cuatro días sin tratamiento por un total de cuatro ciclos. Aplican las mismas restricciones a la terapia con Podofilina tal como no usarla en un volumen que exceda los 0,5 ml/por día y limitando el área a tratar a 10 cm<sup>2</sup>. El área deberá ser lavada seis a ocho horas después del tratamiento. Puede desarrollarse dolor local moderado o ulceración local. Su seguridad durante el embarazo no ha sido comprobada y por lo tanto se aconseja el uso de un método anticonceptivo efectivo.

*Imiquimod (5%)*. Es un inmunomodulador que estimula la producción local de citoquinas que destruyen las células infectadas por el VPH. La droga se aplica a las verrugas una vez al día antes de acostarse en días alternos para un total de tres dosis en un periodo de siete días. El régimen puede ser repetido hasta que las lesiones desaparezcan pero por no más de 16 semanas. El área tratada deberá ser lavada con agua y jabón después de 6 a 10 horas después de la aplicación del medicamento. Debido a que Imiquimod está mezclado en un vehículo basado en petrolato, se deberán evitar los condones de látex y los diafragmas vaginales durante su uso. Las parejas deberán esperar hasta que el ungüento sea lavado o deberán usar condones fabricados con polsopreno o poliuretano (31).

### NUEVOS TRATAMIENTOS

*Imiquimod (3,75%)*. En el año 2010, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de Imiquimod al 3,75% en crema para el tratamiento

de las VGE (32). Imiquimod al 3,75% está indicado para el tratamiento de las VGE y perianales en pacientes mayores de 12 años. Estudios de Fase II, doble ciego y estudios controlados con placebo han demostrado que Imiquimod al 3,75% es significativamente más efectivo que el placebo. Adicional a esto, los porcentajes de recurrencia fueron relativamente bajos con un porcentaje de curación de los pacientes de más del 85%, en un protocolo de 12 semanas de seguimiento (33). Imiquimod al 3,75% deberá ser aplicado a las verrugas durante 8 horas y su frecuencia de administración es una vez al día por dos semanas y se repetirá este ciclo después de dos semanas de descanso. Los porcentajes de curación del Imiquimod al 3,75% no son tan altos como los de Imiquimod al 5%. Sin embargo, este nuevo producto tiene algunas ventajas sobre la presentación al 5% con respecto al cumplimiento del tratamiento por parte de la paciente. El tratamiento con Imiquimod al 3,75% es significativamente menos prolongado, con una aplicación diaria para un máximo de 8 semanas de tratamiento (34) versus 16 semanas de tratamiento en días alternos para el Imiquimod al 5% (35). Adicionalmente, la crema al 3,75% tiene menos efectos colaterales que el Imiquimod al 5%. Las principales quejas incluyen prurito, sensación de ardor o dolor en la zona de aplicación (36). A diferencia de la crema al 5%, no se han asociado síntomas sistémicos asociados al uso del Imiquimod al 3,75%, sin embargo, esta presentación es más costosa que su equivalente al 5%.

*Sinecatequinas (Polifenon E)*. Es un extracto estandarizado de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*). La epigalocatequina galato es la catequina más importante e interviene en múltiples vías de señalización celulares, activando la vía de las caspasas, regulando la expresión de Bcl-2 e inhibiendo la Telomerasa-1. Mediante estos mecanismos se consigue inhibir el ciclo celular, activar la apoptosis, inhibir la transcripción del VPH y activar la inmunidad celular (26). Al combinar todas estas actividades se eliminan tanto las células clínicamente afectadas así como también aquellas con infección subclínica. Las sinecatequinas en crema al 15% han sido aprobadas en los Estados Unidos para el tratamiento de las verrugas anogenitales externas (Veregen™).

La posología es de 3 aplicaciones diarias durante un máximo de 16 semanas. Estudios aleatorizados y controlados realizados con pacientes de ambos sexos han mostrado tasas generales de regresión de las lesiones entre el 54-65%, mientras que los pacientes de los grupos placebo obtenían tasas medias del 35% (37,38).

El efecto del fármaco se empieza a observar clínicamente aproximadamente a partir de la tercera semana de tratamiento, y es más evidente a partir de la cuarta o sexta semana (37). Los signos y/o

síntomas locales son los efectos indeseados más frecuentes (80%), sobre todo el eritema y el prurito, y se manifiestan a partir de la segunda o tercera semana de tratamiento (37,38). Pese al alto porcentaje de reacciones, estas son bien toleradas. La reacción inflamatoria, indicativa de la actividad del fármaco, traduce una activación inmunológica local mediada por citocinas proinflamatorias. Se ha observado que los individuos que responden tienen una incidencia superior de reacciones cutáneas locales en comparación con aquellos que no responden al tratamiento (39).

En definitiva, parece un tratamiento efectivo, seguro y bien tolerado, ya que son pocos los pacientes que suspenden el tratamiento debido a los efectos indeseados del preparado. Como contrapartida, es un tratamiento largo que puede prolongarse hasta las 16 semanas y que debe aplicarse 3 veces al día, lo cual puede afectar al cumplimiento del mismo. La mayoría de los estudios aleatorios y controlados excluyen a pacientes con infección por el VIH y trasplantados, hecho que limita los resultados a individuos inmunocompetentes. Tampoco existen datos sobre efectividad en las verrugas internas.

**Terapia fotodinámica.** La terapia fotodinámica (TFD) con ácido 5-aminolevulinico (AAL) es una técnica relativamente reciente para el tratamiento de las VGE (40,41). Se basa en la respuesta inmunitaria que se produce tras la destrucción tisular inducida por una reacción fototóxica. Se ha observado que el ácido 5-aminolevulinico (ALA) se acumula en mayor cantidad en las células infectadas por el VPH que en la piel normal adyacente (42). Se ha propuesto como una opción para aquellas lesiones rebeldes al tratamiento, o en aquellos casos en los que existen recurrencias pese a haberse realizado un tratamiento correcto. También se ha utilizado en el tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial Cervical y vulvar (42).

Se ha demostrado que la TFD sola es más efectiva comparado con el uso de laser de CO2 convencional, siendo la TFD más segura, más efectiva y con porcentajes más bajos de recurrencia (43). Los efectos secundarios son locales y se presentan en forma de dolor, ardor y eritema (35). Parece que el efecto terapéutico de la TFD en los condilomas vendría dado por una rápida activación de las células dendríticas y de los linfocitos CD4 en la piel lesionada (44). La terapia fotodinámica no es una cura para todos los casos, puede ser una terapia adicional a otras terapias destructivas para el tratamiento de la VGE (31).

**Vacunas profilácticas que actuarían como tratamiento.** Actualmente existen en el mercado dos vacunas profilácticas contra el VPH, una es tetravalente (contra los genotipos 16, 18, 6 y 11) y la otra es bivalente (genotipos 16 y 18). Estas vacunas se basan en la administración de partículas parecidas al virus (VLP's, por sus siglas en inglés) pero sin

material genético en su interior, constituidas por la fracción L1 o proteína estructural del virus obtenida a través de recombinación genética. Con esto se logra mimetizar a un verdadero virus, induciendo una respuesta inmune humoral pero sin sus efectos patológicos (45).

Desde que estas vacunas fueron aprobadas para su uso como profilaxis de la infección por VPH en el año 2006 se han reportado casos de remisión de verrugas que habían sido resistentes a diferentes tratamientos (46,47). Hasta la fecha no se conoce el mecanismo exacto por el cual la vacuna profiláctica pudiese provocar esta respuesta o si tal vez se trata de una relación casual por regresión espontánea de las lesiones. Podrían estar implicadas algunas citocinas locales, con inducción de células productoras de interferón o linfocitos CD8 citotóxicos, pero también es posible que los constituyentes no-VPH de la vacuna profiláctica desempeñen algún papel en la desaparición de estas lesiones (47).

**Vacunas terapéuticas.** Desde hace algunos años se viene explorando la posibilidad de usar tratamientos con vacunas dirigidas contra las oncoproteínas E6/E7 de los VPH oncogénicos (16), pero estarían dirigidas a las lesiones precancerosas y cancerosas provocadas por estos virus oncogénicos, de tal forma que aún faltan estudios que demuestren su efecto sobre las verrugas. Aun no hay suficientes estudios clínicos bien diseñados y con suficientes pacientes que puedan avalar estas observaciones.

## CONCLUSIÓN

La infección por el VPH es una de la ITS con mayor prevalencia aun a pesar de no conocerse con exactitud debido al sub-registro epidemiológico existente. A través del tiempo se han desarrollado una diversidad de tratamientos que van desde el quirúrgico hasta terapias más recientes como los inmunomoduladores y la terapia fotodinámica. Hemos recorrido un largo camino en busca de un tratamiento altamente efectivo para tratar esta patología pero aún queda mucho camino por recorrer y evidentemente la solución está enfocada en tratamientos de tipo inmunológico que logre frenar el desarrollo de estas lesiones y su cura permanente.

## REFERENCIAS

1. Hsueh PR. Human papillomavirus, genital warts, and vaccines. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:101-6.
2. Grm HS, Bergant M, Banks L. Human papillomavirus infection, cancer & therapy. *Indian J Med Res* 2009;130:277-85.
3. Stanley MA. Genital human papillomavirus infections: Current and prospective therapies. *J Gen Virol* 2012;93:681-91.

4. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Pérez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, García PJ, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Huh WK, Jorura EA, Kurman RJ, Majewski S, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on all HPV associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-39.
5. Johnston A, Fernando D, MacBride-Stewart G. Sexually transmitted infections in New Zealand in 2003. *N Z Med J* 2005;118:U1347.
6. Castellsague X, Cohet C, Puig-Tintore LM, Acebes LO, Salinas J, San Martin M, Breitschieldel L, Remy V. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health* 2009;19:106-10.
7. Desai S, Wetten S, Woodhall SC, Peters L, Hughes G, Soldan K. Genital warts and cost of care in England. *Sex Transm Infect* 2011;87:464-8.
8. Patel H, Wagner M, Singhal P, Smita K. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:39.
9. Kliewer EV, Demers AA, Elliott L, Lotocki R, Butler JR, Brisson M. Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. *Sex Transm Dis* 2009;36:380-6.
10. Hoy T, Singhal PK, Willey VJ, Insinga RP. Assessing incidence and economic burden of genital warts with data from a US commercially insured population. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2343-51.
11. Lin C, Lau JT, Ho KM, Lau MC, Tsui HY, Lo KK. Incidence of genital warts among the Hong Kong general adult population. *BMC Infect Dis* 2010;10:272.
12. Marra F, Ogilvie G, Colley L, Kliewer E, Marra CA. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sex Transm Infect* 2009;85:111-5.
13. Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, Bajos N. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet* 2006;368:1706-28.
14. Hillemanns P, Breugelmanns JG, Giesecking F, Benard S, Lamure E, Littlewood K, Petry KU. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2008;8:76.
15. Ávila M, Cavazza ME, Vásquez W, Ortega J, López Y, Correnti M. Genotipificación del virus de papiloma humano en pacientes con condilomas acuminados. *Rev Soc Venezolana Microbiol* 2008;28:127-33.
16. Wick DA, Web JR. A novel, broad spectrum therapeutic HPV vaccine targeting the E7 proteins of HVP16, 18, 31, 45 and 52 that elicits potent E7-specific CD8 T cell immunity and regression of large, established, E7-expressing TC-1 tumors. *Vaccine* 2011;29:7857-66.
17. Muñoz-Santos C, Pigem R, Alsina M. New treatments for human papillomavirus infection. *Actas Dermosifilogr* 2013;104:883-9.
18. CDC. Genital HPV Infection. Hoja de datos. Disponible en: [www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm#common](http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm#common). Acceso el 18 de marzo de 2011.
19. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-Associated Diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:765-78.
20. Hans-Ulrich Bernard. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;(32S):S1-S6.
21. Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infections-current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:117-24.
22. Anderson LA. Prophylactic human papillomavirus vaccines: Past, present and future. *Pathology* 2012;44:1-6.
23. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-12):1-110.
24. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med* 2011;53 Suppl 1:S36-41.
25. Daley EM, Perrin KM, McDermott RJ, Vamos CA, Rayko HL, Packing-Ebuen JL, Webb C, McFarlane M. The psychosocial burden of HPV: a mixed-method study of knowledge, attitudes and behaviors among HPV+ women. *J Health Psychol* 2010;15:279-90.
26. Stockfleth E, Meyer T. The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:783-93.
27. Von Krogh G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. *Sex Transm Infect* 2001;77:409-12.
28. Scheinfeld JD, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J* 2006;12(3):5.
29. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician* 2004; 70:2335-42.
30. French L, Nashelsky J, White D. What is the most effective treatment for external genital warts? *J Fam Pract* 2002;51:312-4.
31. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatol Online J* 2013;19(6):18559
32. Berman B, Wolf J. The role of Imiquimod 3.75% cream in the treatment of external genital warts. *Skin Therapy Lett* 2012;17:5-7.
33. Baker DA, Ferris DG, Martens MG, Fife KH, Tying SK, Edwards L, Nelson A, Ault K, Trofatter KF, Liu T, Levy S, Wu J. Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;52:828-36.
34. Zyclara® cream, 3.75% [información del laboratorio fabricante]. Graceway Pharmaceuticals, LLC. Bristol, TN, 2011.
35. Edwards L, Ferenczy A, Eron L. Self-administered topical 5% Imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human Papilloma Virus. Arch Dermatol* 1998;134:25-30.

36. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5:25-36.
  37. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:345-53.
  38. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinocatechins a defined green tea extract in the treatment of external anogenital warts: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1371-9.
  39. Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo controlled phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1404-12.
  40. Kreuter A, Wieland U. Lack of efficacy in treating condyloma acuminata and preventing recurrences with the recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine in a case of series of immunocompetents. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:179-80.
  41. Liu YX, Zheng HY, Liu XR. 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of cervical condylomata acuminata. *Chin Med Sci* 2009;24:151-5.
  42. Lee Y, Baron ED. Photodynamic therapy: Current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:199-209.
  43. Nucci V, Torchia D, Cappugi P. Treatment of anogenital condylomata with topical photodynamic: report of 14 cases and review. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 3:e280-2.
  44. Giomi B, Pagnini F, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. *Br J Dermatol* 2011;164:448-51.
  45. Anderson LA. Prophylactic human papillomavirus vaccines: Past, present and future. *Pathology* 2012;44:1-6.
  46. Landis MN, Lookingbill DP, Sluzevich JC. Recalcitrant plantar warts treated with recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e73-4.
  47. Kreuter A, Waterboer T, Wieland U. Regression of cutaneous warts in a patient with WILD syndrome following recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Arch Dermatol* 2010;146:1196-7.
-

## Artículo Especial

# Hallazgos en resonancia magnética de las malformaciones uterovaginales: datos imprescindibles previos a una intervención quirúrgica

Cecilia Santos M.<sup>1</sup>, Manuela Martín I.<sup>1</sup>, Roberto Eduardo Correa S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario de Salamanca, España.

## RESUMEN

La caracterización de las malformaciones congénitas del aparato genital femenino ha adquirido gran relevancia, principalmente en mujeres jóvenes con problemas de fertilidad. El origen de estas malformaciones procede de una alteración en el desarrollo embriológico de los conductos de Müller. El manejo terapéutico de estas entidades dependerá tanto del tipo de anomalía como de su gravedad. En la actualidad los múltiples avances tecnológicos en imagen permiten un diagnóstico preciso de estas malformaciones así como una posible planificación quirúrgica. Este trabajo tiene como objetivo revisar la clasificación de las malformaciones müllerianas así como estudiar los hallazgos en resonancia magnética que el cirujano debe conocer previo a la cirugía.

**PALABRAS CLAVE:** *Anomalías Müllerianas, infertilidad femenina, resonancia magnética*

## SUMMARY

Morphologic characterization of congenital malformations of the female genital tract has acquired great importance, especially in the evaluation of female infertility. The origin of these malformations comes from an alteration in the embryological development of the Müllerian ducts. Technological advances in the field of radiology allow the diagnosis of these malformations, its possible treatment and surgical planning. This paper aims to review the classification of Müllerian anomalies and study the magnetic resonance findings that the surgeon should know prior to possible surgery.

**KEY WORDS:** *Müllerian duct anomalies, female infertility, magnetic resonance*

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías en el conducto de Müller son un grupo de entidades que resultan de un defecto en el desarrollo, en la fusión lateral o cervical o de un fallo en la reabsorción del tabique de los conductos de Müller en los diferentes pasos del desarrollo embrionario (1). En una revisión sistemática de estudios diagnósticos se encontró que la prevalencia

promedio en la población general fue del 6,7%, en la población infértil del 7,3% y en pacientes con pérdida gestacional recurrente del 16,7% (2).

La mayoría de los diagnósticos se establecen cuando la paciente comienza con problemas ginecológicos u obstétricos como infertilidad, abortos recurrentes, masas abdominales o amenorreas. Hasta en un 25% aproximadamente del total de casos se asocia a alteraciones renales o urológicas (3).

## EMBRIOLOGÍA

El desarrollo del tracto reproductor femenino se origina a partir de los conductos de Müller (conductos paramesonéfricos). Estos conductos son dos derivados mesodérmicos que crecen en sentido medial y caudal para originar las trompas de Falopio, el útero y los dos tercios superiores de la vagina (4). Los ovarios por tener un origen independiente no suelen verse afectados en las malformaciones uterovaginales (MUV). Las porciones inferiores se fusionan medialmente ("fusión lateral") y a continuación el septo central que separa los conductos fusionados se reabsorbe para dar lugar a una cavidad única. El tercio inferior de la vagina se forma a partir del seno bulbovaginal y se fusiona con los tercios superiores ("fusión vertical") (4).

Las anomalías de los conductos de Müller están causadas por una alteración en la embriogénesis. La formación completa y la diferenciación depende de la finalización de las 3 fases de desarrollo: organogénesis, fusión y reabsorción del septo (5).

La organogénesis se caracteriza por la formación de ambos conductos de Müller. El fallo en esta etapa supondrá una agenesia o hipoplasia uterina o un útero unicornio. La fusión se caracteriza por la unión de los conductos para formar el útero. Si existe algún fallo en esta etapa se formará un útero bicorne o didelfo. La reabsorción septal implica la resorción del septo entre los dos conductos fusionados, defectos en ese nivel ocasionarán un útero septado o arcuato. (5)

Es fundamental el conocimiento de la embriogénesis para entender este grupo de anomalías congénitas, ya que conociendo el momento en el cual se produce la alteración se determina el tipo de MUV (6).

Los conductos de Müller y de Wolff están íntimamente relacionados embriológicamente, por eso la asociación de anomalías del sistema genital y del tracto urinario es relativamente frecuente. Es necesario examinar el sistema urinario en todas las pacientes con alteraciones uterovaginales (6).

## TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen son esenciales para el diagnóstico, tratamiento y consejo reproductivo en pacientes con anomalías del conducto de Müller. Clásicamente las malformaciones han sido estudiadas mediante la histerosalpingografía y la ecografía. La histerosalpingografía está indicada en las primeras fases de evaluación de problemas de fertilidad. Proporciona información acerca del canal endometrial y cervical, así como de la permeabilidad tubárica. Sus principales inconvenientes son la falta de delimitación del contorno uterino externo y la exposición a radiación en pacientes jóvenes, que

además suelen estar siendo estudiadas por problemas de fertilidad. (7)

La ecografía abdominal es un estudio que puede estar muy limitado debido al biotipo de la paciente, la posición uterina y la interposición de asas intestinales. La ecografía endovaginal nos permitirá una mayor resolución espacial. La histerosonografía con infusión de suero salino en la cavidad uterina mejora la delimitación del endometrio y la morfología uterina pese a que presenta las mismas limitaciones para delimitar los contornos externos que la ecografía. La ecografía 3D es una nueva técnica que está demostrando, en manos expertas, ser tan precisa como la resonancia magnética (RM), no obstante está limitada por la experiencia del operador (7). La RM es la técnica de elección debido a su alta precisión y delimitación de la anatomía uterovaginal (7).

## CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS DEL CONDUCTO DE MÜLLER

El sistema de clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad es simple y fácil de utilizar. Se basa en la anatomía del aparato genital femenino, especialmente en la anatomía uterina en su estado actual (8). Según esta clasificación las anomalías se dividen en: Clase I: Agenesia e hipoplasia; Clase II: Útero unicornio; Clase III: Útero didelfo; Clase IV: Útero bicorne; Clase V: Útero septado; Clase VI: Útero arcuato; Clase VII: Secuelas de la exposición intraútero a dietilbestrol (DES).

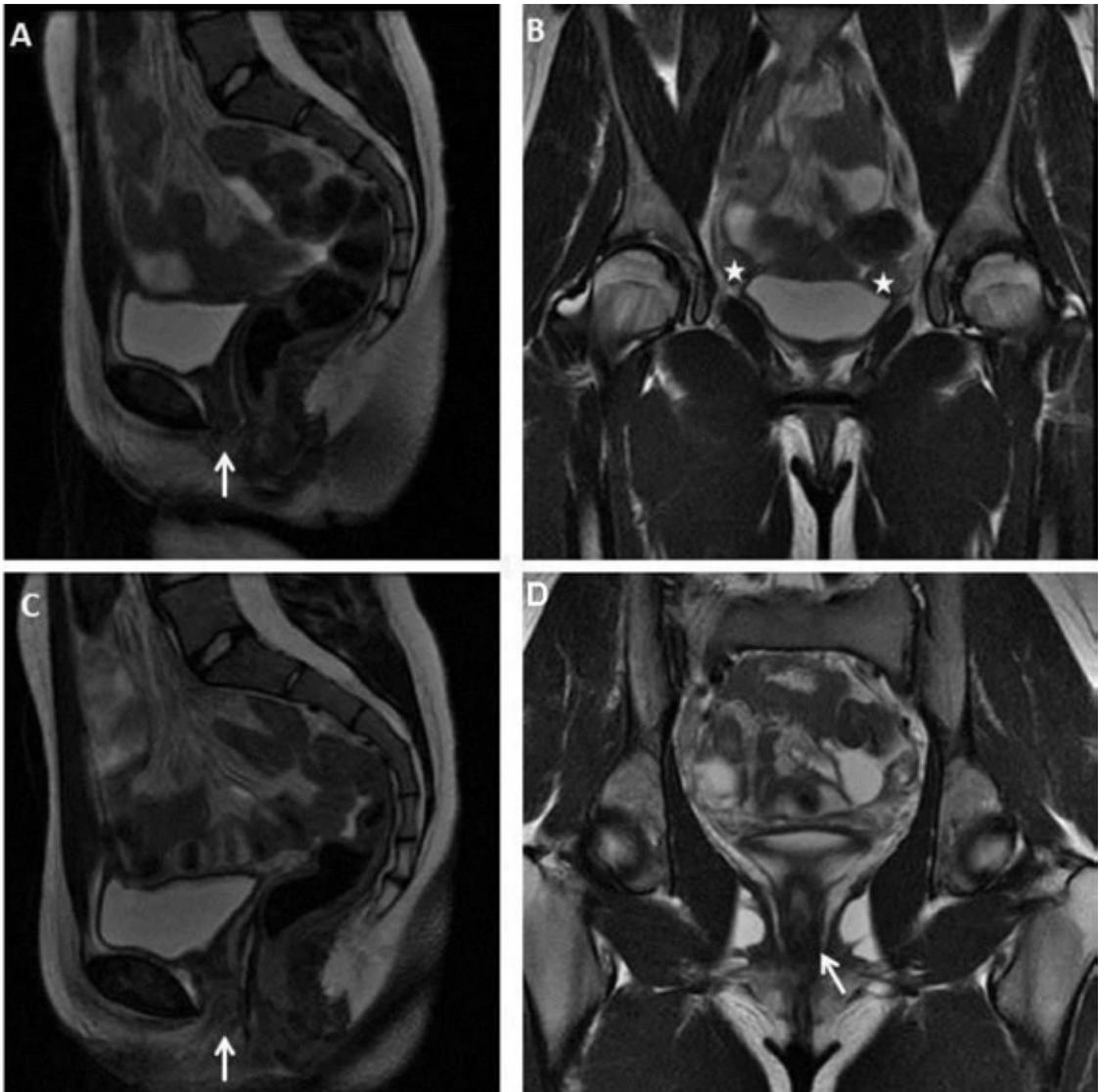
## HALLAZGOS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE RM

La RM permite realizar estudios de imagen no invasivos con una precisión cercana al 100% en el diagnóstico de las MUV, evalúa las estructuras pélvicas en diferentes planos, delimita con fiabilidad la anatomía uterina interna y externa y permite realizar diagnósticos alternativos. Sus limitaciones se presentan por la presencia de artefactos de movimiento, por material metálico o por claustrofobia de la paciente (7).

Previa a la realización de la RM se aconseja la administración de antiperistálticos. El protocolo de la RM consiste en realizar secuencias Fast-Spin Echo potenciadas en T2 y adquiridas en los tres planos del espacio y en planos respecto al útero que proporcionan una información anatómica detallada, ayudan a identificar la posición y la orientación del útero y permiten definir el contorno externo del fondo uterino. Se realizan también secuencias en plano coronal que permitan valorar posibles anomalías del tracto urinario asociadas. Las secuencias potenciadas en T1 son útiles para descartar lesiones hemorrágicas (7).

**Clase I: Agenesia e hipoplasia** (Figura 1). Suponen entre el 5 al 10% de las MUV. Se producen por un fallo temprano en el desarrollo embrionario, alrededor de la 5ª semana de gestación, resultando varios tipos de agenesia o hipoplasia del útero, del cérvix y de los dos tercios superiores de la vagina (5). El síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser es la malformación clase I más frecuente. Consiste en una combinación de agenesia vaginal

completa con alteraciones uterinas. En un estudio reciente del 2013 se comprobó que hasta el 93% de las pacientes mostraban úteros rudimentarios uni o bilaterales y solo un 8% presentaban agenesia uterina (9). Los síntomas se manifiestan en la pubertad como amenorrea primaria con características sexuales secundarias presentes, pues la función ovárica es normal aunque los ovarios pueden estar en localización ectópica (5,9).



**Figura 1.** Paciente de 16 años con síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. A y B: imágenes de RM potenciadas en T2 en sagital y coronal que muestran la ausencia de vagina entre la vejiga y el recto (flecha) con presencia de remanentes uterinos (estrellas). C y D: imágenes de RM potenciadas en T2 en sagital y coronal tras haberle realizado una intervención quirúrgica a la paciente, muestran la reconstrucción vaginal (flecha).

El tratamiento puede ser quirúrgico y no quirúrgico. El no quirúrgico se basa en la dilatación progresiva con dilatadores o relaciones sexuales persistentes, para crear una neovagina por medio de la presión intermitente sobre el esbozo vaginal, utilizando dilatadores cada vez más grandes. El método quirúrgico consiste en el uso de injertos, ya sea con piel o tejido intestinal, o en la reconstrucción simple de la vagina. Una vagina septada obstructiva puede researse mediante vía vaginal, mientras que la no obstructiva puede no requerir tratamiento alguno, siempre y cuando no tenga efectos en la menstruación, en la actividad sexual, en la exploración física o en los procedimientos obstétricos (10).

**Clase II: Útero unicorne** (Figura 2). Un 20% de las malformaciones se engloban en esta categoría. Esta anomalía se produce por un fallo en el desarrollo de uno de los conductos de Müller. Se pueden distinguir 4 tipos: cuerno rudimentario ausente, cuerno rudimentario no-cavitado (no funcional, sin endometrio funcionante), cuerno rudimentario cavitado y comunicado, cuerno rudimentario cavitado y no comunicado. Este último se puede obstruir y requerir intervención quirúrgica. El útero unicorne es curvo y elongado y se encuentra lateralizado (1,5). Es frecuente la asociación con alguna malformación renal (agenesia generalmente) (11). El tratamiento del cuerno obstruido con endometrio funcional consiste en la extirpación laparoscópica o por laparotomía (hemihisterectomía). Se sugiere practicar salpingectomía ipsilateral al cuerno reseado para evitar la remota posibilidad de embarazo ectópico (10).

**Clase III: Útero didelfo** (Figura 3). Es una anomalía poco frecuente, representa el 5% de las malformaciones. Se produce por la falta de fusión lateral de los conductos de Müller. Cada conducto se desarrolla de forma independiente alcanzando un tamaño casi normal y con la presencia de dos cérvix (1,5). En el 75% de los casos se asocia con un septo longitudinal vaginal y en menos ocasiones se asocia a un defecto en la fusión vertical que se traduce en un septo vaginal transversal unilateral (1,5). El útero didelfo obstructivo requiere resección del hemisepto vaginal, en el resto de los casos no está indicada la cirugía. En caso de ser necesaria se efectúa metroplastia de Strassman (10).

**Clase IV: Útero bicorne** (Figura 4). Representa el 10% de las MUV. Se caracteriza por un fallo parcial en la fusión lateral entre los dos conductos de Müller, de manera que los dos cuerpos uterinos están fusionados sólo caudalmente. El miometrio central se puede extender hasta el nivel del orificio cervical interno (bicorne unicollis) o hasta el orificio cervical externo (bicorne bicollis) (1,5). La superficie externa del fundus uterino es cóncava (a diferencia del útero septado). Las dos cavidades uterinas están comunicadas caudalmente (a diferencia del útero didelfo) y son más pequeñas que en éste (1). En la actualidad no está indicado el tratamiento quirúrgico salvo en las pacientes con aborto recurrente. El abordaje recomendado es la laparoscopia (10).



**Figura 2.** Mujer de 13 años que presenta un útero unicorne con cuerno rudimentario. 1: imagen coronal de RM potenciada en T1 que muestra un riñón izquierdo único (flecha). 2: imagen coronal de RM potenciada en T2 que demuestra severa dilatación de la cavidad endometrial derecha (cabeza de flecha) con un cuerno uterino izquierdo normal (estrella). 3: imagen sagital de RM potenciada en T2 donde se objetiva dilatación del cuerno rudimentario compatible con hematómetra (cabeza de flecha).

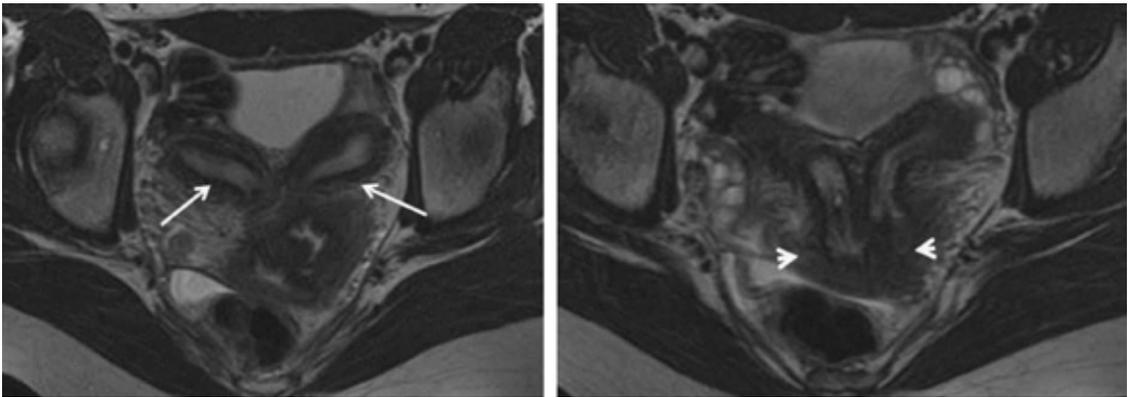


Figura 3. Imágenes axiales de RM en secuencias potenciadas en T2 que muestran un útero didelfo. Cada cuerno (flechas) presenta su propia cavidad endometrial y cervix (cabezas de flecha).

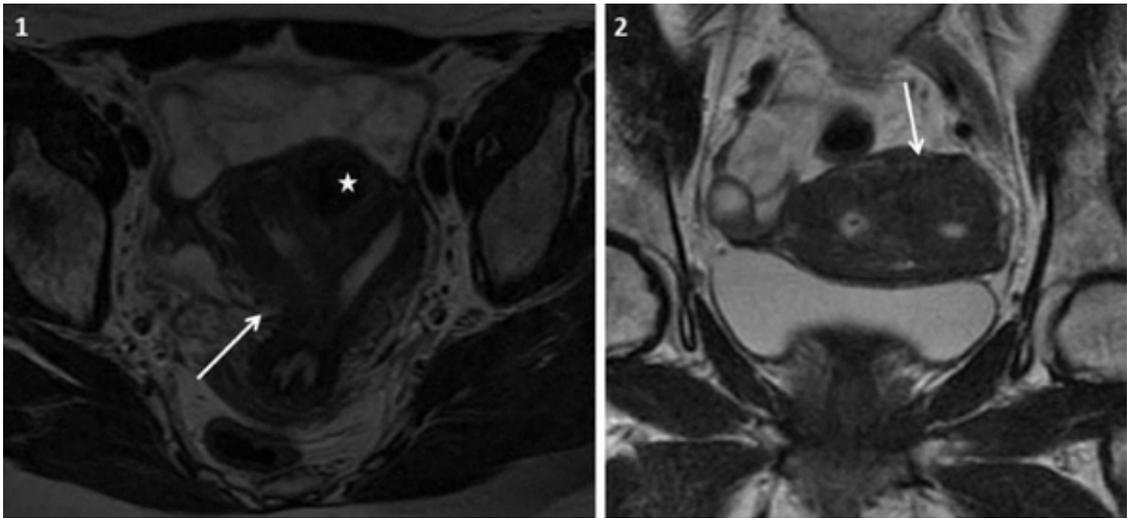
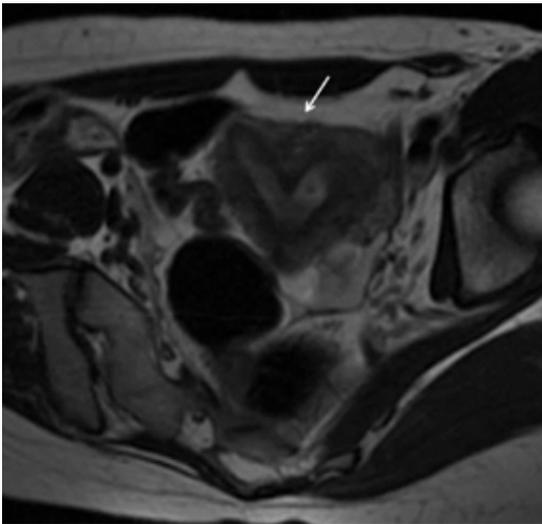


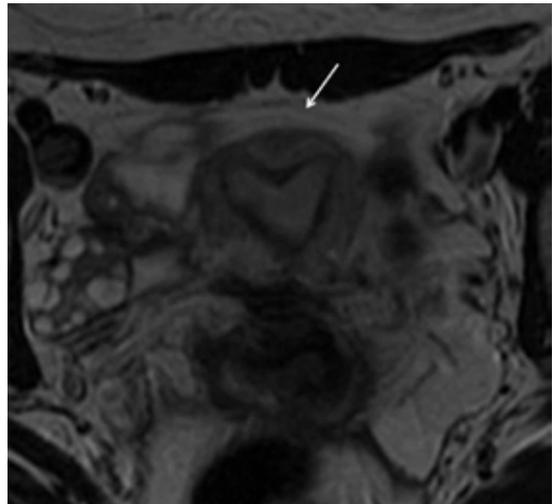
Figura 4. Imágenes axial (1) y coronal (2) de RM en secuencias potenciadas en T2 que muestran un ejemplo de útero bicorne (flecha) con comunicación con las cavidades endometriales en la porción inferior del cuerpo uterino. Se observa además un leiomioma (estrella) en la pared anterior.

**Clase V: Útero septado** (Figura 5). Es la malformación uterovaginal más frecuente (representa el 50% de todas las MUV) y con mayor incidencia de complicaciones reproductivas (7). Existe fusión lateral completa de los dos conductos de Müller pero con fallo en la reabsorción del septo central, con el resultado de dos cavidades uterinas separadas por un septo (como su nombre indica: "útero septado"). El septo puede ser muscular (con intensidad de señal similar al miometrio), fibroso o una combinación de ambos. Es importante distinguir un septo

fibroso de uno muscular porque el primero puede ser reparado por vía histeroscópica y el segundo requiere cirugía transabdominal (1,5). Característicamente el contorno externo del fondo uterino es normal, convexo, plano o ligeramente cóncavo (<1 cm). El tamaño del útero es normal, aunque las dos cavidades que lo forman son individualmente más pequeñas (1). La metroplastia histeroscópica es el método de elección para el tratamiento de septos uterinos (10).



*Figura 5.* Imagen axial de RM en secuencia potenciada en T2 que muestra un útero septado con septo parcial. El fundus uterino es recto en este caso.



*Figura 6.* Imagen axial de RM en secuencia potenciada en T2 en la que se objetiva un útero arcuato con una cavidad única endometrial y un contorno uterino ligeramente convexo (flecha).

**Clase VI: Útero arcuato** (Figura 6). Se caracteriza por una sola cavidad uterina con contorno externo del fundus plano o convexo apreciando una indentación suave del miometrio hacia la cavidad endometrial (que aproximadamente mide 15 mm) (1,7). Algunos autores los consideran una variante anatómica de la normalidad ya que no se asocia de forma significativa con un aumento en el número de abortos u otro tipo de complicaciones de otros subtipos de anomalías uterovaginales (5). Debido a que permite un embarazo normal en el 85% de los casos, la única razón para tratarlo es el aborto recurrente. El abordaje recomendado es la histeroscopia (10).

**Clase VII: Secuelas de la exposición intraútero a DES.** Millones de mujeres fueron tratadas con dietilbestrol para prevenir abortos espontáneos recurrentes, partos prematuros y otras complicaciones del embarazo. Posteriormente fue retirado del mercado por demostrarse una mayor incidencia de cáncer de vagina y de malformaciones uterinas en las hijas de las mujeres expuestas (1,7). La imagen característica es la configuración en T de la cavidad endometrial. Otras anomalías relacionadas son el útero hipoplásico, las bandas de constricción, un segmento uterino ancho, márgenes endometriales irregulares y defectos de repleción intraluminales. Todas pueden diagnosticarse por histerosalpingografía y ser corroboradas y tratadas por medio de

histeroscopia (10). Las anomalías cervicales incluyen: hipoplasia, collar cervical y pseudopólipos, así como su asociación con la incompetencia cervical. El hallazgo vaginal más frecuente es la adenosis. No tienen corrección quirúrgica (10).

#### DATOS ÚTILES ANTES DE LA CIRUGÍA

**Tamaño uterino:** La forma y el tamaño del útero cambian según la edad reproductiva y la historia obstétrica de la paciente. En mujeres en edad reproductiva la longitud uterina mide entre 7 y 9 cm. La relación entre el cuerpo uterino y el cérvix es 2:1 cuando es medido en el plano sagital (11).

**Distancia intercornual:** Se define como la distancia entre los extremos distales de los cuernos medida en las imágenes en eje largo y mide entre 2-4 cm (1,11).

**Anatomía zonal uterina:** Es la diferenciación entre el endometrio (alta intensidad de señal), el miometrio interno (baja intensidad) y el miometrio externo (intensidad intermedia) en imágenes potenciadas en T2. Es normal verlo en mujeres en edad reproductiva (7).

**Contorno del fundus externo:** La morfología del contorno del fundus externo es importante para diferenciar entre útero septado y útero bicorne. Es muy importante hacer un buen diagnóstico porque la aproximación quirúrgica es diferente según la

anomalía. Un útero septado es a menudo tratado con histeroscopia transvaginal con resección del septo. Un útero bicorne raramente necesita tratamiento quirúrgico, aunque a veces se realiza la metroplastia de Strassman con resección en cuña del aspecto medial de cada cuerno uterino y unificación de las dos cavidades. En pacientes con útero septado la metroplastia por histeroscopia puede mejorar sustancialmente la tasa de embarazos. Se estudia en imágenes de eje largo (11).

**Septo uterino:** Se debe informar de la presencia del septo uterino, su extensión y la intensidad de señal. El septo uterino puede estar compuesto por tejido muscular o fibroso. Es importante distinguir el tipo de tejido ya que el septo fibroso puede ser reparado por resección histeroscópica mientras que el septo muscular puede requerir una metroplastia transabdominal para asegurar la adecuada hemostasia debido a su gran vascularización (11). Un septo muscular tiene intensidad de señal intermedia en todas las secuencias de pulso, siendo isointenso con el miometrio. Un septo fibroso generalmente tiene una intensidad de señal baja en todas las secuencias. Además es habitualmente fino y lineal (11). Mediante el reconocimiento de la extensión inferior del septo uterino en el canal cervical y la cavidad uterina, las imágenes de RM pueden ayudar a diferenciar el útero didelfo del útero bicorne y el útero septado completo del incompleto (1,11). Cuando evaluamos el útero después de una metroplastia histeroscópica no evidenciar septo o un septo residual que mida hasta 1 cm de longitud es considerado como una resección óptima (11).

**Anomalías uterovaginales obstructivas:** Precisan de atención inmediata. La RM determina con gran precisión el nivel de obstrucción permitiendo así un posterior drenaje y reparación. El útero distendido y lleno de sangre (hematómetra) y las trompas de Falopio con sangre (hematosalpinx) muestran las características típicas de señal de la sangre o de sus productos (11).

**Vagina:** Normalmente es vista como una cavidad de señal intermedia entre la vejiga y la uretra anterior y el canal anal posterior. La presencia, dirección y extensión de un septo vaginal deben ser informadas (1).

**Gónadas:** Ambos ovarios deben ser identificados. Cualquier lesión asociada como endometriosis o un tumor ovárico deben ser evaluados (11).

**Anomalías asociadas:** Una secuencia coronal potenciada en T2 debe ser realizada para el despistaje de anomalías renales o pélvicas debido a la alta prevalencia de ellas con las anomalías del conducto de Müller (10).

## CONCLUSIÓN

Las malformaciones uterovaginales se presentan como anomalías congénitas en el desarrollo del conducto de Müller. Cuando se sospecha una malformación, la ecografía o la histerosalpingografía pueden ser realizadas como técnicas iniciales, sin embargo será necesaria la realización de una prueba más precisa que permita una mejor delimitación anatómica. La RM es fundamental para el estudio de las malformaciones previo a una posible cirugía. Es necesario conocer los datos radiológicos que pueden modificar la aproximación quirúrgica así como las posibles anomalías asociadas.

## REFERENCIAS

1. Junqueira BL, Allen LM, Spitzer RF, Lucco KL, Babyn PS, Doria AS. Müllerian duct anomalies and mimics in children and adolescents: correlative intraoperative assessment with clinical imaging. *Radiographics* 2009;29:1085-103.
2. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14:415-29.
3. Lankford JC, Mancuso P, Appel R. Congenital reproductive abnormalities. *J Midwifery Womens Health* 2013. doi: 10.1111/jmwh.12020.
4. Laufer MR, Goldstein DP, Henden WH. Structural abnormalities of the female reproductive tract. En: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP, eds. *Pediatric and adolescent gynecology*. 5th ed. Boston, Mass: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 362-416.
5. Chandler TM1, Machan LS, Cooperberg PL, Harris AC, Chang SD. Müllerian duct anomalies: from diagnosis to intervention. *Br J Radiol* 2009;82:1034-42.
6. Madureira AJ, Mariz CM, Bernardes JC, Ramos IM. Case 94: Uterus didelphys with obstructing hemivaginal septum and ipsilateral renal agenesis. *Radiology* 2006;239:602-6.
7. Troiano RN, McCarthy SM. Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004;233:19-34.
8. American Fertility Society. The AFS classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *FertilSteril* 1988;49:944-55.
9. Hall-Craggs MA1, Williams CE, Pattison SH, Kirkham AP, Creighton SM. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 2013;269:787-92.
10. Jáuregui Meléndrez RA, Alanís Fuentes J. Estado actual de la clasificación, diagnóstico y tratamiento de las malformaciones müllerianas. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81:34-46.
11. Saleem SN. MR imaging diagnosis of uterovaginal anomalies: current state of the art. *Radiographics* 2003;23:e13.

## Revista de Revistas

# Vasectomía y riesgo de cáncer prostático agresivo: 24 años de seguimiento (1)

Siddiqui MM, Wilson KM, Epstein MM, Rider JR, Martin NE, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Mucci LA. Vasectomy and risk of aggressive prostate cancer: a 24-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3033-8.

Análisis crítico: Camila Fernández N.<sup>1</sup>, Jorge Carvajal C. PhD<sup>1</sup>, Claudio Vera PG. MSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## RESUMEN (1)

**Propósito:** Permanecen informes contradictorios respecto a la asociación entre la vasectomía, una forma común de anticoncepción masculina en los Estados Unidos, y el riesgo de cáncer de próstata. Examinamos prospectivamente esta asociación con un seguimiento prolongado y énfasis en la enfermedad avanzada y letal. **Métodos:** Entre 49.405 hombres estadounidenses en el "Health Professionals Follow-up Study", 40-75 años al inicio del estudio en 1986; 6.023 pacientes con cáncer de próstata fueron diagnosticados durante el seguimiento hasta el 2010, incluyendo 811 casos letales. En total, 12.321 hombres (25%) tuvieron vasectomía. Utilizamos modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar el riesgo relativo (RR) y el IC95% de la enfermedad total, avanzada, alto grado, y letal, con ajuste para una variedad de posibles factores confundentes. **Resultados:** La vasectomía se asoció con un pequeño aumento del riesgo de cáncer de próstata en general (RR, 1,10; IC95% 1,04 a 1,17). El riesgo fue elevado para enfermedad de alto grado (Gleason 8 a 10; RR 1,22; IC95% 1,03-1,45) y enfermedad letal (muerte o metástasis a distancia) RR 1,19; IC95% 1,00-1,43). En la sub-cohorte de hombres que efectuaron exámenes regulares del antígeno prostático específico, la asociación con el cáncer letal era mayor (RR 1,56; IC95% 1,03-2,36). La vasectomía no se asoció con el riesgo de enfermedad de bajo grado o localizada. Los análisis adicionales indicaron que las asociaciones no fueron promovidas por diferencias

en los niveles de hormonas sexuales, infecciones de transmisión sexual, o el tratamiento del cáncer. **Conclusión:** Nuestros datos apoyan la hipótesis de que la vasectomía se asocia con un modesto aumento en la incidencia de cáncer de próstata letal. Los resultados no parecen deberse al sesgo de detección, o de confusión por las infecciones o el tratamiento del cáncer.

## ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

### A. Relevancia clínica de la investigación

El carcinoma de próstata ha ido adquiriendo progresivamente mayor importancia como problema de salud pública a nivel mundial, tanto por el aumento de su importancia como causa de muerte, como por el aumento de su incidencia. En Chile constituye la tercera causa de muerte por cáncer en hombres, siendo responsable de 1.200 muertes anuales. Su incidencia se estima entre 55 y 57 por 100.000 en los últimos años (2,3). La vasectomía es un método seguro y efectivo de anticoncepción masculina. Se estima que más de 30 millones de hombres en el mundo han sido sometidos a este procedimiento, siendo el método anticonceptivo de aproximadamente el 15% de los hombres en Estados Unidos (4,5). Varios estudios han encontrado resultados controvertidos en cuanto a la asociación de vasectomía y riesgo de cáncer de próstata. Este estudio constituye la cohorte publicada con mayor número de pacientes y más tiempo de seguimiento.

## B. El estudio (1)

**Diseño:** Estudio de cohorte prospectivo. **Pacientes:** Incluyó 49.405 profesionales de la salud de sexo masculino que fueron reclutados a través de un cuestionario vía mail en 1986. Con edades entre 40 y 75 años a esa fecha. Los hombres que reportaron cáncer al momento del reclutamiento (excepto cáncer de piel no melanoma), al igual que aquellos que respondieron inadecuadamente el cuestionario (<70%), fueron excluidos. El seguimiento se realizó hasta 2010. En el cuestionario inicial se preguntó sobre la realización de vasectomía, pregunta que se repitió bianualmente en nuevos cuestionarios hasta 2000; 12.321 (25%) pacientes habían sido sometidos a vasectomía hasta el año 2000. Se comparó incidencia de cáncer de próstata en pacientes con vasectomía, versus pacientes sin esta intervención. **Resultado primario:** Incidencia de cáncer de próstata. **Resultado secundario:** Incidencia de cáncer de próstata de bajo y alto grado, enfermedad letal (metástasis a distancia o muerte) y enfermedad en etapa avanzada (T3b, T4, N1 o M1 al diagnóstico o durante el seguimiento el desarrollo de linfonodos o metástasis a distancia o muerte). **Resultados:** El riesgo relativo de cáncer de próstata en hombre con antecedente de vasectomía fue mayor que el reportado en hombres sin esta cirugía RR 1,10 (IC95% 1,04 a 1,17). Este aumento de riesgo fue especialmente significativo al evaluar cáncer de alto grado (RR 1,22; IC95% 1,03 a 1,45), enfermedad letal (RR 1,19; IC95% 1,00 a 1,43) y etapa avanzada de enfermedad (RR 1,20; IC95% 1,03 a 1,40).

## C. Análisis crítico

**Validez interna:** Diseño de estudio adecuado para establecer relación estadística entre una exposición y un resultado, pero no permite establecer relación causa-efecto. El estudio tiene una descripción adecuada de criterios de inclusión y exclusión, similitud de pacientes en ambos grupos. Dentro del grupo sometido a vasectomía había más hombres de raza blanca y mayor consumo de alcohol, lo cual no explicaría los resultados, pues se ha demostrado a la raza negra como factor de riesgo para cáncer de próstata (6), mientras que el consumo de alcohol no se ha demostrado como factor de riesgo. Se evaluaron posibles factores confundentes (infecciones de transmisión sexual, niveles de hormonas sexuales y tratamiento médico), ninguno de los cuales mostro diferencia entre ambos grupos. Para descartar la posibilidad de que los pacientes sometidos a vasectomía sean objeto de más controles urológicos, medición frecuente de antígeno prostático, y así diagnóstico más precoz, pudiendo

este aparentar una falsa mayor incidencia de cáncer, se analizó una sub-cohorte de pacientes con tamizaje frecuente, de los cuales el 27% había sido sometido a una vasectomía. En este subgrupo se mantuvo una mayor incidencia de cáncer prostático de alto grado y cáncer letal en el grupo con vasectomía. La extracción de datos fue rigurosa, estos fueron inicialmente recopilados de las encuestas vía mail y posteriormente confirmados con la revisión de los expedientes médico, informes de histología y registro nacional de defunciones. Se utilizó un modelo de Cox de riesgo proporcional para el análisis multivariado. En cuanto al seguimiento, se utilizó un modelo de «personas-tiempo a riesgo», por tanto, cada individuo contribuyó con personas-años de observación desde el inicio del seguimiento hasta que éste desarrolló el episodio de interés, fue perdido o el tiempo de seguimiento finalizó. **Conclusiones:** Estudio con adecuado diseño para establecer asociación estadística, pero incapaz de demostrar causalidad por ser observacional. Los datos de este estudio sugieren un incremento del 10% en el riesgo de cáncer de próstata en hombres sometidos a vasectomía, especialmente significativo en cáncer de alto grado y etapa avanzada de enfermedad. Sin embargo, la incidencia acumulada durante los 24 años de seguimiento analizados fue de un 1,6%, lo que se traduce en un pequeño incremento del riesgo absoluto. Los datos del estudio muestran que el riesgo relativo de cáncer de próstata después de la vasectomía no aumenta con el tiempo cuando se comparan los hombres que se sometieron a la vasectomía hace más o menos de 23 años. Si la vasectomía fuera el evento causal, sería esperable que el riesgo de desarrollar cáncer aumentara con el tiempo. Por otro lado, hasta el momento no se ha demostrado cuál puede ser el evento causal de la asociación entre vasectomía y cáncer de próstata. Estos dos elementos (la falta de relación temporal y la ausencia de un mecanismo causal) hacen poner en duda que esta asociación estadística sea causal, sino que más bien casual. Los datos de este estudio son interesantes, pero no capaces de cambiar nuestra práctica clínica; si bien permitirá generar nuevas hipótesis, es un ejercicio estadístico, que no demuestra que la vasectomía aumente el riesgo de cáncer de próstata. De cualquier modo, estimamos que esta información debe discutirse con los hombres en el momento de sugerir la intervención.

## REFERENCIAS

1. Siddiqui MM, Wilson KM, Epstein MM, Rider JR, Martin NE, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Mucci LA. Vasectomy and risk of aggressive prostate cancer: a 24-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3033-8.

- 
2. DEIS, MINSAL, Mortalidad por causas, Serie histórica.
  3. Corti D, Fonerón A, Troncoso L, Ebel L, Marchetti P, Muñoz N. Epidemiología del cáncer de próstata. Provincia de Valdivia, 1990-2000. *Rev Chil Uro* 2002;63(2):211-4.
  4. United Nations. World contraceptive use 2007 (wall chart). New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2008.
  5. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril* 2000;73(5):923-36.
  6. Eisenberg ML, Henderson JT, Amory JK, Smith JF, Walsh TJ. Racial differences in vasectomy utilization in the United States: Data from the national survey of family growth. *Urology* 2009;74(5):1020-4.
-

## Carta al Editor

---

### Argumentos sobre la mesa en el debate sobre el aborto

El año 2015 quedará marcado en la historia de la gineco-obstetricia nacional como el año en que se presentó el proyecto gubernamental para despenalizar el aborto en Chile (en tres situaciones particulares). No es esperable que de aprobarse ese proyecto disminuyan las muertes maternas en nuestro país, o que se reduzca la mortalidad perinatal (a menos que con la ley aprobada se eliminen prácticamente todos los fetos malformados que se diagnostiquen correctamente), o que se reduzcan las violaciones, o que mejore la calidad del diagnóstico prenatal en nuestro país. Pero quienes presentan este proyecto tampoco pretenden esto.

Los argumentos de quienes están a favor del aborto han ido modificándose a medida que son contrarrestados por la evidencia disponible, y lo que resta es el pensamiento de que la mujer es dueña de su propio cuerpo y de que el feto in útero no es un ser humano con los mismos derechos que los demás, de modo que ella puede disponer de él libremente.

Al final del día, esto es lo que se pretende, pero no ha habido claridad o sinceridad en todos para exponerlo.

Los hechos ocurridos en los días siguientes a la presentación del proyecto del gobierno (presentación realizada en la mitad del periodo estival y de vacaciones, y al mediodía de un día festivo), así como las declaraciones de conocidos políticos, han probado los objetivos reales de lo que pretenden aquellos que han presentado la ley. La despenalización no es tal, se pretende obligar a instituciones a realizar lo que es completamente opuesto a su misión; se amenaza a personas e instituciones que se oponen al proyecto; se reconoce que no se ve al feto como persona, y aparecen definiciones variadas, para sumar a las que ya existen ("según mi moral..").

Salvo particulares excepciones, ha llamado la atención el silencio de la mayor parte de los médicos, de la mayor parte de los gineco-obstetras y de casi todos los subespecialistas en medicina materno fetal. Es posible que sea porque no quieren involucrarse en una discusión que asumen vana; es posible que sea porque den la situación por per-

didada; es posible que sea por pudores o respetos humanos mal concebidos; es posible que sea por temor (temor al castigo, a ser señalado con el dedo, a perder pacientes); es posible, en el caso de los directorios de las sociedades científicas, que sea por la convivencia al interior de ellos de opiniones divergentes, pero ha llamado la atención el silencio.

Este silencio supone la aceptación, entre otras cosas, por parte de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología que la decisión de aborto, el diagnóstico de riesgo vital o de malformación o de violación será hecho (según el proyecto) por un médico general. No se requiere entonces un gineco-obstetra ni un subespecialista en Medicina Materno Fetal (subespecialidad aprobada hace poco por Conacem). El proyecto habla de riesgo vital presente o futuro (imaginen lo que esto puede involucrar); no se dice cómo se va a probar si hubo violación o consentimiento, en fin. Basta observar las declaraciones de personeros públicos (o ex) para entender que no hay interés alguno en el dialogo que ellos mismos esgrimen debe realizarse.

En el contexto anterior, quisiera a continuación hacer una suerte de listado de algunas verdades que debemos todos recordar y tener en consideración cuando conversemos del tema:

1) Todas las células de un ser humano adulto provienen de una sola célula original llamada cigoto, que resulta de la fecundación de un óvulo por un espermatozoide. El cigoto es el primer estado del desarrollo de un nuevo ser humano, desarrollo que está determinado por el código genético del cigoto, código que se activa a partir del momento de la fecundación.

2) Alrededor de 30 horas después de la fecundación ocurre la primera división del cigoto que genera las dos primeras células llamadas blastómeros, cada una con 46 cromosomas. Cada blastómero tiene la capacidad de reprogramarse y originar un ser humano completo, que es lo que ocurre en el caso de los gemelos monocigóticos (idénticos).

3) Al séptimo día después de la fecundación el embrión se anida en el útero y comienza la producción de hormonas que permiten detectar la presencia de un embarazo. Esto es lo que hace que algunos definan embarazo a partir de la implantación, si bien ésta fue una decisión política para que no hubiese objeciones al desarrollo y uso de métodos

anticonceptivos que actuasen antes de la implantación, o a las manipulaciones reproductivas de la tecnología.

4) No existe consenso respecto del momento en que el embrión adquiere su condición de ser humano, susceptible por lo tanto del mismo respeto que otros exigen para sí mismos: fecundación, implantación, inicio del desarrollo del sistema nervioso, inicio de la posibilidad de tener dolor, nacimiento, son diferentes concepciones para la aceptación de la "humanidad" de un ser humano. De hecho, recientemente se ha propuesto que se pueda matar a los recién nacidos portadores de una malformación congénita grave no diagnosticada in útero (JME Online First, published on March 2, 2012 as 10.1136/medethics-2011-100411).

5) Distintos argumentos permiten sostener que el embrión humano no pertenece al cuerpo de la mujer del mismo modo que un órgano.

6) No existe consenso respecto del momento en que el embrión humano es una persona. Cuando aquellos que sostienen que para ser persona se requiere auto conciencia, capacidad de planificación, memoria, racionalidad, etcétera, se olvidan que eso supone que uno podría eliminar entonces a muchos pacientes neurológicos, a ciertos ancianos, a los recién nacidos, y otros.

7) Quizás la mejor definición de aborto sea la de Juan Pablo II: *"eliminación deliberada y directa de un ser humano en las fases iniciales de su existencia, desde la concepción al nacimiento"*.

8) El argumento de que Chile es el único país que no permite el aborto no resiste ningún análisis intelectual. Es como cuando un niño solicita permiso a su madre para una actividad cualquiera argumentando que las mamás de sus amigos se lo concedieron.

9) La interrupción del embarazo (diferente a aborto) por riesgo de la vida materna se realiza frecuentemente, sin legislación alguna que lo prohíba, en todas las maternidades del país.

10) Las madres con fetos con malformaciones incompatibles con la vida necesitan ser acogidas y acompañadas. El diagnóstico de incompatibilidad no está libre de error.

11) Las madres violadas sometidas a un aborto reciben con éste una agresión más. De hecho las instituciones u organizaciones que acogen a estas

madres muestran que una gran mayoría de ellas no se practica un aborto y desea finalmente quedarse con su hijo/a.

12) El aborto provocado no es en Chile un problema de salud pública (se pueden revisar editoriales y artículos de la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología).

13) La mujer que se practica un aborto no merece ser castigada, sino acompañada.

14) Las cifras que se dan para estimar la magnitud del aborto ilegal son aproximaciones basadas en modelos subjetivos e inexactos.

15) La afirmación de que en las clínicas privadas se realizan abortos en quienes pueden pagar es falsa, porque desde hace mucho tiempo esas instituciones tienen protocolos que impiden ese tipo de acciones.

16) El aborto no es inocuo para la mujer ni para su vida futura.

17) La falta de políticas públicas adecuadas, preventivas y terapéuticas, no se resuelve a través del aborto, y, por otra parte, es más o menos evidente que respecto de políticas de prevención y de intervención hay mucho aun que hacer.

18) Si se utiliza respecto del aborto la filosofía de la medicina basada en evidencias para ofrecer a nuestras pacientes aquellas intervenciones que se ha probado (a través de trabajos metodológicamente adecuados) que son beneficiosas, legislar a favor del aborto carece de toda evidencia para sostener que sea beneficioso para las madres, sus familias, o la sociedad en general. La mujer, siempre madre, no puede estar sola en esto. La sociedad y el país que queremos construir requiere de una reflexión que sea proactiva y no reactiva al desarrollo científico y tecnológico. Esa es responsabilidad de todos.

Dr. Enrique Oyarzún Ebensperger  
Profesor Titular.

División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

Ex Presidente Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

Ex Jefe División de Obstetricia y Ginecología PUC.

Miembro Comisión de Salud Materno Infantil MIN-SAL.