

Editorial

PUBLICA O PERECE: PARADIGMA DEL FRAUDE CIENTÍFICO

La evaluación y promoción académica, internacionalmente radica en tres puntos básicos: la investigación, la docencia y la extensión. En Chile, en general, rigen los mismos conceptos y no se concibe una Universidad sin investigación (1-4), las que para su reconocimiento, deben estar publicadas, especialmente, en revistas indizadas por el Institute for Scientific Information (ISI).

Las publicaciones científicas pasan a ser los principales requisitos para la promoción académica, para conseguir fondos concursables para investigación (5), o para el reconocimiento de sus pares. Los médicos, no somos una excepción a estas contingencias, que es vista por muchos como una gran presión, estableciéndose así el paradigma de "publica o perece" (6,7). Esto hace posible que surja el fraude científico como la invención, la manipulación de datos, las duplicaciones, las redundancias, el plagio, las falsas autorías, los conflictos de intereses, la no publicación de resultados negativos, etc., graves faltas establecidas por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (8).

Los encargados de evaluar los antecedentes académicos, no siempre consideran el aporte de las investigaciones, sino la cantidad de publicaciones, las revistas o el factor impacto de ellas (9). Habitualmente no disponen del tiempo suficiente para analizar los artículos de los candidatos, debido a que los procesos de promoción académica, muchas veces son grupales y comparativos entre ellos, abriendo así las posibilidades de malas prácticas curriculares.

El Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, establece en el Editor Jefe de la revista, toda la responsabilidad de su contenido, el que debe velar por que sea fidedigna, que cumpla con los estándares éticos y los objetivos establecidos en su declaración de principios. Cuando el fraude es detectado en el proceso de revisión,

este se detiene y los autores son informados de la falta, como también sus autoridades académicas. Si el fraude es detectado cuando ya se ha producido la publicación, los editores deben comunicarla a los lectores en el número más próximo de la revista, y poner en antecedentes de la falta a las autoridades académicas e institucionales según la filiación declarada (8).

Revistas chilenas han sido sorprendidas por casos de deshonestidad que han sido comunicados a sus lectores (10), y la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología no ha sido la excepción; es así que desde el año 2004, en dos oportunidades se detectó plagio en el proceso de evaluación editorial de manuscritos enviados para publicación, debiéndose detener el proceso. Manuscritos publicados en nuestra revista también han sido plagiados, habiéndose iniciado el reclamo al editor de la revista respectiva y la información a las autoridades académicas, científicas e institucionales declaradas por el autor responsable.

Es objetivo de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología recuperar la indización en la National Library of Medicine, en la que estuvimos presentes hasta 1995 (11). Para lograrlo, entre otras cosas, debemos asegurar a nuestros lectores que los manuscritos son fidedignos, y que cumplen con todos los requisitos éticos de las publicaciones biomédicas (12).

El deseo de publicar experiencias clínicas, investigaciones originales, revisiones de la literatura, etc., debe ser consecuencia de la verdadera vocación científica y docente del médico, regulados por la ética y el método científico, y no por la necesidad curricular o la vanidad profesional.

Dr. ENRIQUE DONOSO SIÑA
Editor Jefe.

Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

REFERENCIAS

1. Universidad Diego Portales. Disponible en: <http://www.udp.cl/investigacion/fondosestimulos/publicacionesisi.htm>
 2. Universidad de Chile. Disponible en: http://www.uchile.cl/uchile.portal?_nfpb=true&_pageLabel=conUrl&url=5300
 3. Universidad Andrés Bello. Disponible en: http://www.unab.cl/sitio-html/investigacion/publicaciones_2006.asp
 4. Pontificia Universidad Católica de Chile. Disponible en: <http://www.puc.cl/dipuc/html/frameinves.htm>
 5. Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica. Disponible en: <http://www.conicyt.cl/fondecyt/concursos.html>
 6. Gálvez M. Publicaciones Biomédicas: realidad de Chile y Latinoamérica. *Rev Chil Radiol* 2006;12(3): 113-7.
 7. Reyes H, Kauffmann R, Andersen M. La autoría en los manuscritos publicados en revistas biomédicas. *Rev Méd Chile* 2000;128(4):363-6.
 8. Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas: redacción y edición de las publicaciones biomédicas. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2004;69(2): 157-82.
 9. Reyes H. El "factor de impacto" y el impacto de las revistas médicas. *Rev Méd Chile* 1998;126:135-8.
 10. Reyes H, Palma J, Andresen M. Ética de las publicaciones en revistas médicas. *Rev Méd Chile* 2007; 135(4):529-33.
 11. Donoso E. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología: volver a Index Medicus ¿una utopía? *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2006;71(1):1-2.
 12. Reyes H. Honestidad y buena fe: dos pilares en la ética de las publicaciones biomédicas. *Rev Méd Chile* 2007;135(4):415-8.
-

Trabajos Originales

ESTERILIZACIÓN QUIRÚRGICA POR VÍA TRANSUMBILICAL CON ANESTESIA LOCAL EN PUÉRPERAS RECIENTES

Luis Ignacio de la Torre Ch.¹, Erasmo Bravo O.¹, Harald Riesle P.¹, Verónica Chamy P.¹, Karina Michea N.^a

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Carlos Van Buren, Escuela de Medicina Universidad de Valparaíso.

^aInterna, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la esterilización quirúrgica vía transumbilical en puérperas recientes con anestesia local versus anestesia regional. **Método:** Durante el período de estudio comprendido entre septiembre de 2003 a septiembre de 2004, se realizaron en el hospital Carlos Van Buren, 196 ligaduras posteriores a un parto vaginal. El grupo 1 (anestesia local) quedó constituido por 136 mujeres y el grupo 2 (anestesia regional) por 60 mujeres. **Resultados:** No hubo diferencias significativas entre los grupos analizados de las características obstétricas y antropométricas, tiempo operatorio, percepción del dolor y complicaciones postoperatorias. Hubo una reducción significativa en el período de latencia entre el parto y la salpingo-ligadura, de 30 horas en el grupo de anestesia local versus 62 horas en el de anestesia raquídea ($p < 0,00001$) y en días de hospitalización de 2,2 versus 3,9 días ($p < 0,0001$), respectivamente. **Conclusiones:** La esterilización quirúrgica realizada con anestesia local disminuyó de manera significativa el tiempo de latencia entre el parto y la ligadura y los días de hospitalización, permitiendo el retorno precoz de las madres a su ambiente familiar y una disminución de los costos asistenciales.

PALABRAS CLAVES: *Esterilización quirúrgica, esterilización transumbilical, puérperas recientes, anestesia local*

SUMMARY

Objectives: To compare the tubal sterilization through subumbilical incision performed with local anesthesia versus spinal anesthesia in the postpartum period. **Methods:** We perform 196 tubal sterilization procedures after a vaginal delivery. The study group 1 (local anesthesia) included 136 women and the study group 2 (spinal anesthesia) 60 women. **Results:** The study showed no statistical significant difference between the two groups, in the obstetrics and anthropometrics characteristics, neither in the average surgical time, the pain score (measured with the analogue visual scale), or postoperative short term complications. The only statistically significant difference was found in the period of time between the vaginal delivery and the sterilization procedure (30 hours in group 1 and 62 hours in group 2, $p < 0.0001$), and in the hospitalization number of days (2.2 days in group 1 and 3.9 days in group 2, $p < 0.0001$). **Conclusions:** The transumbilical tubal sterilization under local anesthesia in postpartum period lowers the hospital stay and the time between childbirth and the surgical procedure allowing the mothers an early return to their home, with less cost for the health system.

KEY WORDS: *Surgical sterilization, subumbilical incision, postpartum period, local anesthesia*

INTRODUCCIÓN

La esterilización quirúrgica femenina es en la actualidad una de las cirugías ginecológicas más realizadas en el mundo. En Chile, este procedimiento aumentó desde el 2000, producto del cambio en la legislación que lo regulaba, liberalizando su solicitud y aplicación. Antes del 2000, una mujer podía solicitar la esterilización quirúrgica si reunía los siguientes requisitos: edad mayor de 30 años, tener a lo menos 3 hijos vivos y estar gestando el cuarto, con autorización del marido. Una circunstancia especial la constituían aquellas madres portadoras de alguna patología que contraindicara el embarazo, las que podían ser ligadas sin reunir los criterios nombrados con anterioridad. La legislación aprobada en el año 2000, considera la esterilización como un método para regular la fertilidad y no un acto médico, por lo que se exige solamente el deseo voluntario e informado por parte de la paciente para aprobar su realización.

Este tipo de anticoncepción es permanente, altamente efectiva, muy bien tolerada y segura, con una tasa de embarazos de 1-2 por cada 1000 mujeres intervenidas, ocurriendo en estos casos más frecuentemente embarazos ectópicos. La tasa de falla de la técnica es levemente mayor en aquellas mujeres que se ligan antes de cumplir 30 años (1-7).

La forma más común de realizar la esterilización quirúrgica femenina es la salpingoligadura (SLG), en la cual se liga un segmento de la trompa (generalmente istmico) para impedir la fecundación. Existen numerosas técnicas descritas, siendo las más utilizadas en la actualidad las descritas por Parkland y Pomeroy. Existen numerosas vías de abordaje para realizar la esterilización quirúrgica femenina, destacando en la actualidad la vía laparoscópica, la mini laparotomía, la transumbilical, la vía vaginal y la histeroscópica, entre otras, cada una con ventajas y desventajas, como también el momento para su aplicación (5-10,11-14).

La mini laparotomía transumbilical es la técnica de elección para las púerperas recientes. La laparoscópica y mini laparotomía transversa suprapúbica son de elección en las mujeres que solicitan SLG en algún periodo de sus vidas sin relación con embarazo (1-4,15). Las complicaciones quirúrgicas ocurren en promedio en un 0,1% de las intervenciones, pero varían según el tipo de procedimiento. Estas complicaciones incluyen infección, lesión vesical o intestinal, hemorragia interna y las derivadas del tipo de anestesia empleada (8-10,16-18).

El servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Carlos Van Buren, ha presentado un aumento de solicitudes de SLG, lo que ha determinado que el número de esterilizaciones quirúrgicas haya aumentado en un 100% en los últimos 9 años (301 en 1997 a 612 el 2004), lo que ha generado la necesidad de destinar mayor número de horas quirúrgicas y anestésicas.

Uno de los grupos mayoritarios que solicitan SLG, son las púerperas de parto vaginal (11). Para este grupo en particular se recomienda realizar el procedimiento quirúrgico en las primeras 24 a 72 horas posparto, posterior a lo cual se describen mayores dificultades técnicas intra y postoperatorias, siendo el límite recomendado en la actualidad 5 a 6 días post parto (15,16,19).

En septiembre de 2003, iniciamos un estudio descriptivo de la latencia de la SLG en las púerperas de parto vaginal de nuestro servicio, observando un promedio de 95 horas entre el parto y la ligadura, con un mínimo de 12 y un máximo de 105 horas. Esta situación determinaba en algunos casos que las pacientes debieran diferir el procedimiento, lo que se tradujo en una mayor espera de las púerperas para ser dadas de alta, en aumento de la lista de espera para esa cirugía y en la ocurrencia de embarazos no deseados, en aquellas pacientes que se retiraban del hospital sin esperar el procedimiento.

La razón de esta latencia radicaba en la falta de horas anestésicas para efectuar los procedimientos, situación que no podría ser revertida hasta mediados del 2006. Por esta razón realizamos una búsqueda de literatura científica que aportara experiencias con técnicas de SLG en púerperas recientes con anestesia local. Los trabajos encontrados fueron numerosos y la evidencia era sólida en demostrar que no habían mayores riesgos que en las técnicas con anestesia regional (20-25).

Establecimos como hipótesis de trabajo que la salpingoligadura transumbilical realizada con anestesia local, tiene una latencia menor posparto que la realizada con anestesia regional, sin modificar significativamente el tiempo operatorio, evaluando las complicaciones intra y postoperatorias y la percepción del dolor postoperatorio utilizando la escala visual análoga.

MATERIAL Y MÉTODO

Desde el 25 de septiembre de 2003 al 25 de septiembre de 2004 se realizó un protocolo de SLG en púerperas recientes de parto vaginal atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia

del Hospital Carlos Van Buren. Durante este período hubo 3231 partos y 491 ligaduras, de las cuales 196 fueron posteriores a un parto vaginal.

A todas las puérperas que habían solicitado SLG, se les informó la posibilidad de realizar la cirugía con anestesia raquídea o local, según la disponibilidad de anestésista del momento. Se solicitó consentimiento informado para la cirugía.

La asignación del tipo de anestesia utilizado para la intervención no fue randomizada, sino por conveniencia, dependiendo de la disponibilidad de anestésista al momento de la cirugía. Hubo una relación 2 a 1, a favor de la ligadura con anestesia local. El grupo 1 (anestesia local) quedó constituido por 136 mujeres y el grupo 2 (anestesia regional) por 60 mujeres. Se estableció un protocolo anestésico único para cada grupo e igual técnica quirúrgica para ambos.

Se consignaron los antecedentes obstétricos (gestaciones, paridad y abortos), antropométricos (peso, talla e IMC), fecha y hora del parto, tiempo de latencia entre el parto y la ligadura expresado en horas, duración de la intervención en minutos, conversión de anestesia local a raquídea, complicaciones intraoperatorias, percepción del dolor postoperatorio con la escala visual análoga (EVA), días de hospitalización post parto.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos fueron analizados utilizando paquete estadístico Stata 8, con análisis descriptivo y estadística inferencial con prueba de chi cuadrado para variables categóricas y t de student para variables continuas.

Protocolo anestesia local: Una vez preparada la paciente para la cirugía y estando monitorizada en pabellón, se administran por vía intravenosa 1,5 µg/kg de fentanilo, más 2 mg de midazolam y 0,4 mg de atropina. Luego se infiltra la zona periumbilical con 20 ml de lidocaína al 2%, alcanzando la aponeurosis.

Protocolo anestesia regional: Las pacientes recibieron anestesia regional según la técnica clásica utilizando 7,5 mg de bupivacaína al 0,5% y 20 µg de fentanilo. En aquellas pacientes de talla menor a 150 cm la dosis de bupivacaína fue menor.

Técnica quirúrgica: Laparotomía mínima transumbilical. Identificación de ambas trompas, salpingoligadura en porción ístmica según técnica de Parkland, con catgut simple 0, revisión de hemostasia y recuento de gasas, cierre de aponeurosis con garetta de Polysorb 1, compresión periumbilical.

Analgesia: Para ambos grupos se consideró la utilización intraoperatoria de 2 g de metamizol

parenteral; en casos de alergia reportada se administró previo a la cirugía ketoprofeno 100 mg IM.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se atendieron 3231 partos y se realizaron 496 ligaduras, de las cuales 300 se realizaron durante la cesárea y 196 posterior a un parto vaginal. El grupo de estudio está constituido por las 196 pacientes que fueron ligadas tras un parto vaginal (Tabla I).

Ambos grupos son similares en las variables que se relacionan con un mayor o menor éxito del procedimiento. Con respecto a las variables postoperatorias no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto al tiempo operatorio y las complicaciones intraoperatorias, ni en la percepción del dolor postoperatorio medido por EVA; hubo diferencias significativas al analizar la latencia en horas entre el parto y la SLG (Tabla II).

Durante el desarrollo del protocolo y debido a la característica de centro docente asistencial de nuestro servicio, la cirugía fue desarrollada por ginecólogos y becados (Tabla III, IV). Al analizar las variables intra y postoperatorias de las cirugías realizadas por ginecólogos y becados, es posible observar que el único aspecto que presenta diferencias significativas entre los dos grupos fue la latencia entre el parto y la ligadura, fenómeno atribuible a que la mayoría de los procedimientos realizados con anestesia espinal fueron realizados por ginecólogos y la participación de los becados se concentró en el grupo de anestesia local.

Con respecto a las conversiones de anestesia local a espinal, se presentaron 5 casos, los cuales se concentraron en los 3 primeros meses de implementada la técnica y se relacionaron princi-

Tabla I
CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS Y
ANTROPOMÉTRICAS DE LAS PACIENTES DEL
GRUPO DE ESTUDIO

	Anestesia local	Anestesia regional	Valor p
Número de pacientes	136	60	-
Edad	32,4	31,7	0,39**
Gestaciones*	4	3,6	0,09**
Paridad*	3,6	3,3	0,16**
Abortos*	0,5	0,25	0,1**
Peso* (kilos)	73,2	74,0	0,9**
Talla* (cm)	156	157	0,6**
IMC	29,8	29,6	0,9**

*Valor promedio. **Diferencia no significativa.

Tabla II
CARACTERÍSTICAS INTRA Y POST OPERATORIAS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	<i>Anestesia local</i>	<i>Anestesia raquídea</i>	<i>Valor p</i>
Duración promedio de la intervención (minutos)	22,9	24,2	0,44*
Percepción del dolor postoperatorio (EVA)	2,8	2,6	0,12*
Complicaciones intraoperatorias	0	0	–
Latencia promedio parto-ligadura (minutos)	30	62	<0,00001**

*Diferencia no significativa. **Diferencia significativa.

palmente con una mayor latencia entre el parto y la ligadura y un IMC mayor a 30, pero la diferencia de ambos aspectos no fue estadísticamente significativa (Tabla V).

DISCUSIÓN

Este estudio permite afirmar que la anestesia local es tan adecuada como la anestesia regional para realizar la esterilización quirúrgica en púerperas recientes por vía transumbilical, sin aumentar el tiempo operatorio, la percepción de dolor postoperatorio, ni las complicaciones intraoperatorias. Esto permitió disminuir significativamente la latencia entre el parto y la ligadura, reduciendo los días de hospitalización y los costos asociados de forma directa o indirecta al procedimiento. Se demostró que esta técnica es altamente reproducible y fácil de aprender, lo cual queda respaldado por varios trabajos citados en las referencias, dos de los cuales son de hospitales chilenos (22,25), los que han demostrado resultados similares. Además la realización de la cirugía por becados o cirujano no modificó significativamente los tiempos quirúrgicos ni las complicaciones.

Al analizar las causales de los casos en que se produjeron conversiones anestésicas, resulta evidente que la indicación de la vía quirúrgica y el tipo de anestesia, debe considerar aspectos como el tiempo de latencia entre el parto y la ligadura y el IMC de las pacientes, los cuales si bien no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, entre las pacientes del grupo de anestesia local que no requirieron conversión y las que si

Tabla III

CALIDAD DEL MÉDICO QUE REALIZÓ LA CIRUGÍA

	<i>Anestesia local</i>	<i>Anestesia raquídea</i>
Ginecólogos	112 pacientes (83%)	56 pacientes (93%)
Becados	24 pacientes (27%)	4 pacientes (7%)

Tabla IV
VARIABLES INTRA Y POSTOPERATORIAS SEGÚN LA CALIDAD DEL MÉDICO QUE REALIZÓ EL PROCEDIMIENTO

	<i>Ginecó- logos</i>	<i>Beca- dos</i>	<i>Valor p</i>
Número pacientes	168	28	–
Tiempo operatorio (minutos)	23	25	0,3*
Dolor postoperatorio	2,5	2,8	0,09*
Complicaciones postoperatorias	0	0	–
Latencia parto ligadura (horas)	48	14	<0,00001**

*Diferencia no significativa.

**Diferencia significativa.

requirieron, son un factor técnicamente atribuible al fracaso de la técnica anestésica por presentar variables técnicas y farmacocinéticas que pueden afectar el resultado.

El impacto económico de la implementación de esta técnica en nuestro servicio fue significativo, pero sin duda el retorno precoz de las pacientes a su ambiente familiar fue el mayor beneficio de esta medida y la principal razón de su implementación.

En un servicio público, donde las necesidades siempre superan los recursos disponibles y donde la capacidad de adquirir materiales o insumos es muy limitada, el deseo de cambiar aspectos que parecen inherentes al mismo puede dar lugar al desarrollo y aplicación de técnicas importadas de

Tabla V

CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES QUE REQUIRIERON CONVERSIÓN ANESTÉSICA

	<i>Convertidas</i>	<i>No convertidas</i>	<i>Valor p</i>
IMC	32,1	29,8	0,2*
Latencia (horas)	30,1	38,2	0,6*

*Diferencia no significativa.

otros servicios, lo que puede permitir cambios significativos en nuestro ámbito hospitalario mejorando la gestión clínica. En la actualidad existen variadas alternativas que nos hubiesen permitido cumplir en mayor o menor grado con el paradigma inicial de nuestro trabajo, proveer de un método simple, rápido, mínimamente invasivo, ambulatorio, económico, fácil de aprender, con pocas o ninguna complicación postoperatoria y que no requiere de anestesia regional o general, siendo las técnicas histeroscópicas un buen ejemplo de esto, aunque para nosotros es una alternativa distante, debido al costo de los instrumentos y los insumos, pero debe ser materia de análisis para futuras adquisiciones debido a la excelente evidencia que respalda su uso (14,21).

CONCLUSIONES

La esterilización quirúrgica por vía transumbilical con anestesia local en púerperas recientes, comparada con la realización del mismo procedimiento bajo anestesia regional, permitió menores gastos en insumos y horas anestésicas, disminución del tiempo de hospitalización, retorno precoz de las madres al ambiente familiar, menor costo directo e indirecto de la técnica.

BIBLIOGRAFÍA

- Magos A, Chapman L. Hysteroscopic tubal sterilization. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:705-19.
- Allyn DP. Presterilization counseling and women's regret about having been sterilized. *J Reprod Med* 1986;31:1027-32.
- Grubb GS, Peterson HB, Layde PM, Rubin GL. Regret alters decision to have a tubal sterilization. *Fertil Steril* 1985;44:248-53.
- Wilcox LS, Chu SY, Eaker ED, *et al.* Risk factors for regret after tubal sterilization: 5 years of follow up in a prospective study. *Fertil Steril* 1991;55:927-33.
- Tulandi T. Tubal sterilization. *N Eng J Med* 1997;336:796-7.
- Shaw R, Russel I, Settatee R, *et al.* Male and female sterilization. Evidence-Bases guidelines No. 4. London: Royal College of obstetricians and Gynaecologist; 1999.
- Varma R. Failed sterilization: evidence-based review and medico legal ramifications. *BJOG* 2004;111(12):1322-32.
- American College of Obstetrics and Gynecology. Sterilization ACOG technical bulletin No. 222. ACOG, Washington, DC, 1996.
- American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin No. 46, September 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 83(3):339-50.
- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, *et al.* The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-8.
- Skajaa K. Sterilization of women in the puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1932;12:114.
- Wortman J. Tubal sterilization: Review of methods. *Popul Rep C* 1976;7:73-96.
- da Costa Leite I. Female sterilization in Latin America: cross national perspectives. *J Biosoc Sci* 2004;36(6):683-98.
- Rosen, DM. Learning curve for hysteroscopic sterilisation: lessons from the first 80 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* feb 2004; 44(1):62-4
- Curtis, KM. Regret following female sterilization at young age: a systematic review. *Contraception* feb 2006; 73(2):205-10.
- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, *et al.* The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. *N Eng J Med* 1997;336:762-7.
- Miesfeld RR, Giarratano RC, Moyers TG. Vaginal Tubal Ligation—is infection a significant risk? *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:183-8.
- Bhiwandiwala PP, Mumford SD, Feldblum PJ. Menstrual pattern changes following laparoscopic sterilization with different occlusion techniques: a review of 10004 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:684-94.
- Potter JE. Frustrated demand for postpartum sterilization in Brazil. *Contraception* 2003;75(5):385-90.
- Crichton IM, Hobbs GJ, Wrench IJ. Analgesia after day case laparoscopic sterilization: a comparison of tramadol with paracetamol and paracetamol/codeine combinations. *Anesthesia* 1997;52(7):649-52.
- Mazdisnian F, Palmieri A, Hakakha B, *et al.* Office microlaparoscopy for female sterilization under local anesthesia. A cost and clinical analysis. *J Reprod Med* 2002;47(2):97-100.
- Perucca E, Iracheta A, Siebert A, *et al.* Experiencia clínica minilap para la esterilización quirúrgica. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2002;67(4):305-8.
- Uchida H. Uchida tubal sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:153.
- Nisanian A. Outpatient minilaparotomy sterilization with local anesthesia. *J Reprod Med* 1990;35(4):380-3.
- Grudsky C, Valdivia I, Herrera M, *et al.* Tubal ligation by mini laparotomia. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1981;46(4):198-205.

Trabajos Originales

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ÁCIDO TODO TRANS-RETINOICO EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL Y MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DEL RECIÉN NACIDO

Victoria Espinosa F. PhD^{1,2,a}, Vanesa Boldoy S.^{1,b}, Alejandro Villalobos F.^{1,b}, Silvia Sepúlveda B. PhD^{1,c}

¹Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina, Universidad de Santiago de Chile. ²Laboratorio de Investigación Científica Emory Black.

^aBioquímica, ^bMatrón/a, ^cIngeniera Ejecución Química.

RESUMEN

Antecedentes: La vitamina A, principalmente en su forma de ácido todo trans-retinoico, desempeña una función de vital importancia durante el desarrollo gestacional en todos los tejidos y órganos del cuerpo. **Objetivo:** Determinar los niveles de ácido retinoico en el suero de sangre de cordón umbilical y relacionarlos con el peso/edad gestacional del recién nacido y el consumo materno de vitamina A, conjuntamente con variables socio-económicas y nutricionales. **Método:** Estudio descriptivo de corte transversal, analizando un total de 62 neonatos y sus madres, provenientes de las maternidades de los Hospitales San José y Barros Luco-Trudeau, Santiago de Chile. **Resultados:** En la población en estudio se observó una relación directa entre el peso/edad gestacional del neonato y el consumo materno de vitamina A, pero no con los niveles de esa vitamina en el suero de sangre de cordón umbilical. Se encontró que el consumo medio de vitamina A en las embarazadas fue sólo de $2298 \pm 1416,8$ UI, siendo la dosis recomendada por OMS de 8000 UI. **Conclusión:** Existe asociación entre la ingesta de vitamina A y el estado nutricional materno en relación con el peso/edad gestacional del neonato. Debido a que los requerimientos nutricionales del feto están privilegiados por sobre los maternos, no se observaron diferencias en las características antropométricas del neonato asociadas a la ingesta materna de vitamina A.

PALABRAS CLAVES: *Vitamina A, ácido trans-retinoico, nutrición materna, nutrición fetal*

SUMMARY

Background: Vitamin A, mainly in their form of retinoic acid, it carries out a function of vital importance during the gestational development, in all the tissues and organs of the body. **Objective:** To evaluate the levels of retinoic acid in the serum of blood from umbilical cord and to relate them with the weight/gestational age ratio of the newborns and the maternal intake of vitamin A, jointly with socioeconomic and nutritional variables. **Method:** A descriptive study of traverse court, in the maternities of the Hospitals San José and Barros Luco-Trudeau of Santiago, Chile, studying a total of 62 cases. **Results:** In the population in study, a direct relationship was observed between the newborn ratio weight/gestational age and the maternal consumption of vitamin A, but no relationship was found among the same weight/gestational age ratio and the levels of this vitamin in the serum of blood of umbilical cord. On the other hand, it was found that the

average consumption of vitamin A in the maternities it was of 2298 ± 1416.8 IU, being the dose recommended by WHO for pregnant of 8000 IU, therefore, the whole population in study had a faulty consumption of vitamin A. *Conclusion:* Exists association among the intake of vitamin A and the maternal nutritional state with the weight/gestational age ratio of the newborn and the concentration of trans-retinoic acid in the umbilical cord. Because the nutritional requirements of the fetus are privileged over the maternal ones, differences were not observed in the newborn anthropometrics features associated to the maternal vitamin A intake.

KEY WORDS: *Vitamin A, trans-retinoic acid, maternal nutrition, fetal nutrition*

INTRODUCCIÓN

Vitamina A es un término genérico para designar cualquier compuesto que posea las propiedades biológicas del retinol. La vitamina A ejerce sus funciones a través de los metabolitos oxidados del retinol, entre ellos el todo trans-retinal, involucrado principalmente en el ciclo visual de la mayoría de los animales, y el ácido todo trans-retinoico (ATRA), la principal forma activa involucrada en la transcripción de DNA, que actúa como una hormona soluble en lípidos, regulando la proliferación, crecimiento y diferenciación celular y por lo tanto, esencial para el desarrollo gestacional (1-3).

La vitamina A, unida a proteínas específicas es transferida de la madre al feto a través de la placenta mediante difusión unidireccional (4-6). Se ha descrito la aparición de anomalías obstétricas como malformaciones fetales, retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y abortos espontáneos durante la gestación de animales sujetos a hipovitaminosis A (7,8) o hipervitaminosis A (9). En embarazadas también se han descrito patologías como RCIU y abruptos placentarios asociados con concentraciones anormales de retinol sérico (10). La hipovitaminosis A, a largo plazo, afecta el sistema reproductivo femenino y masculino, dando como resultado esterilidad reversible (4,5). Por otra parte, los niños con bajas concentraciones de vitamina A al nacimiento, tienen mayor riesgo de morbilidad, asociado al debilitamiento de su sistema inmunitario (11).

Una hipervitaminosis A aguda durante el período embriogénico del embarazo humano puede producir efectos teratológicos (11), por lo que la OMS recomienda una ingesta diaria media de 8000 Unidades Internacionales (UI) durante el período de gestación. También se han utilizado suplementos diarios de 10.000 UI para prevenir las anomalías fetales provocadas por la deficiencia de vitamina A, aunque sólo en ciertas regiones de África y Asia donde esto es frecuente (12).

Existen pocos estudios en relación con los niveles de vitamina A en embarazos patológicos en

mujeres mal nutridas y menos aún en mujeres con nutrición y embarazos normales (11,13). Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue determinar si existe una relación entre el estado de nutrición materna, los niveles de vitamina A en suero de sangre de cordón umbilical y la relación peso/edad gestacional del recién nacido.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se determinaron los niveles de vitamina A mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (CLAE), y los resultados se asociaron con medidas antropométricas del recién nacido. Esta información fue apoyada con la confección de un perfil bio-socioeconómico de la embarazada y sus niveles de ingesta de vitamina A, utilizando los datos obtenidos de la ficha clínica conjuntamente con una encuesta personal.

Estudio descriptivo de corte transversal, realizado en las maternidades de los Hospitales San José y Barros Luco Trudeau, los cuales son representativos de las áreas norte y sur de la Región Metropolitana de Santiago de Chile. Se incorporaron al estudio las mujeres cuyo parto tuvo lugar en las maternidades mencionadas ($n=62$), cursando embarazos de término (37 a 41 semanas de gestación por fecha de última menstruación segura y/o edad gestacional determinada por ecografía precoz <12 semanas), sin enfermedades previas, con feto único, sin historia de infección o fiebre en los últimos 7 días y con un mínimo de ocho controles de embarazo.

Se obtuvo información de antecedentes maternos obstétricos, familiares, personales y características sociodemográficas. Con el fin de evaluar las diferencias a nivel socioeconómico y cultural entre ambas poblaciones, también se solicitó información de escolaridad, ocupación, paridad, edad de la madre e ingesta de alimentos seleccionados a través de una encuesta nutricional. A los datos descritos se sumaron los antecedentes antropométricos y de morbilidad del recién nacido.

Las variables maternas consideradas fueron:

edad, paridad, ocupación, nivel educacional, tipo de parto, clasificación de acuerdo a nivel nutricional, historial de enfermedades asociadas con el embarazo y nivel de ingesta de vitamina A. Por otra parte las variables del recién nacido consideradas en el estudio incluyeron: niveles de ATRA de sangre de cordón umbilical, clasificación de relación peso/talla para la edad gestacional.

Para el análisis de las variables, éstas fueron clasificadas de acuerdo con su nivel de medición y tamaño de la muestra. Se determinaron medidas de tendencia central y se utilizaron las pruebas de ANOVA, correlación de Pearson, Rho de Spearman y tau_b de Kendall con un nivel de significancia de $p \leq 0,05$.

Preparación de la muestra: La sangre de cordón umbilical (aproximadamente 10 ml) se recolectó desde el lado placentario, inmediatamente después de producido el corte del cordón, utilizando tubos de 15 ml conteniendo 2 ml de citrato de sodio como anticoagulante. Las muestras sanguíneas fueron transportadas refrigeradas y protegidas de la luz hasta el laboratorio, para ser analizadas en un plazo no superior a las 3 horas. Se centrifugaron por 10 minutos a 2500 rpm y a 4°C, el suero obtenido fue mantenido a 4°C para su posterior análisis.

Extracción de la fase lipídica: A 600 μ L de suero, se agregó igual volumen de diclorometano, se agitó 20 segundos y se centrifugó 2 min a 12500 rpm. La fase orgánica fue separada y el solvente evaporado por 30 min a presión reducida a 37°C bajo atmósfera de N₂. Se obtuvo un residuo lipídico conteniendo la vitamina A.

Análisis por HPLC: 1 mg del residuo fue suspendido en 100 mL de una mezcla 9:1 de acetonitrilo: agua y centrifugado por 30 segundos a 12500 rpm. Un volumen de 20 mL del sobrenadante, fue cromatografiado en una columna (1,6 x 25 cm) de fase reversa C18 (Lichrosorp), eluyendo con una mezcla 9:1 de acetonitrilo: agua, a 1 mL/min, con detección a 350 nm y una presión de 1200 psi, durante 25 min. Se utilizó un cromatógrafo líquido de alta eficiencia Merck-Hitachi, modelo L - 6200; con detector UV-VIS Merck-Hitachi, modelo L - 4250 (14,15). Acetonitrilo y diclorometano, grado HPLC y ácido todo trans-retinoico y citrato de sodio, adquiridos a Sigma-Aldrich, St Louis, MO.

Los niveles de ATRA fueron determinados en base a una curva de calibración concentración/área, utilizando como estándar una muestra de origen comercial. Los valores de vitamina A obtenidos de sangre de cordón umbilical se clasificaron en intervalos según la propuesta de la OMS (16). Para el diagnóstico de hipovitaminosis A se

consideró como punto de corte <1,05 mmol/L (<30 mg/dl) de acuerdo con lo sugerido por diversos autores (17-19).

RESULTADOS

Las características principales de la población de las madres en estudio se resumen en la Tabla I. Ambas poblaciones no presentan diferencias estadísticamente significativas respecto de su edad promedio, paridad, ocupación, nivel de escolaridad, estado civil ni en el porcentaje de presentación de patologías asociadas al embarazo. En general, participaron mujeres de más de 30 años, multíparas, dueñas de casa, con escolaridad media completa, casadas y sin patologías asociadas al embarazo. El parto ocurrió en un 60% de la población en estudio entre la semana 39 y 40 de gestación.

La información sobre el nivel de ingesta de vitamina A se obtuvo a través de una encuesta nutricional informada, la que dejó de manifiesto que el promedio de consumo de vitamina A en la población de madres fue ligeramente superior a 2000 UI diarias. Es importante hacer notar que cerca de un 30% de la población informó un consumo menor a las 2000 UI diarias (Tabla II).

La clasificación nutricional para embarazadas según edad gestacional, determinó que casi el 50% de la población correspondía a madres obesas y menos del 10% se encontraba bajo el peso correspondiente a su periodo de gestación (Tabla III).

El estudio de la distribución de la relación peso/edad gestacional entre los neonatos (Tabla IV), mostró que casi un 36% de ellos presentaba una relación adecuada para la edad gestacional, a pesar de la baja ingesta de vitamina A que se observó entre las madres. Los pequeños para la edad gestacional se presentaron en igual cantidad dentro del grupo en estudio, la población de neonatos grandes para la edad gestacional no superó

Tabla I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE MADRES EN ESTUDIO

<i>Características maternas</i>	
Edad materna (años)	31,7 \pm 4,3
Paridad (multípara)	80,6%
Ocupación (dueña de casa)	81,4%
Escolaridad (educación media completa)	66,1%
Estado civil (casada)	52,5%
Ausencia de patologías durante el embarazo	77,4%

Tabla II

INGESTA DIARIA DE VITAMINA A DE LAS MADRES DEL GRUPO EN ESTUDIO

<i>Ingesta de vitamina A (UI)</i>	<i>n (%)</i>
≤2000	18 (29,1)
2001-3000	15 (24,2)
3001-4000	11 (17,8)
4001-5000	13 (20,9)
5001-6000	2 (3,2)
≥ 6001	3 (4,8)
Total	62 (100)
Promedio de ingesta materna	2.298 ± 1416,8

Tabla III

DISTRIBUCIÓN DE LAS MADRES DE ACUERDO A SU ESTADO NUTRICIONAL DETERMINADO POR LA RELACIÓN TALLA/PESO, CON LA EDAD GESTACIONAL

<i>Estado nutricional materno</i>	<i>n (%)</i>
Bajo peso	4 (6,5)
Peso normal	15 (24,2)
Sobrepeso	13 (20,9)
Obesas	30 (48,4)
Total	62 (100)

Tabla IV

DISTRIBUCIÓN DE LA RELACIÓN PESO/EDAD GESTACIONAL ENTRE LOS NEONATOS EN ESTUDIO Y SU RELACIÓN CON LOS NIVELES DE ATRA EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

<i>Relación peso/edad gestacional del recién nacido</i>	<i>n (%)</i>	<i>Promedio de ATRA (µM) en sangre de cordón umbilical</i>
Adecuado para la edad gestacional	22 (35,5)	10,71 ± 4,29
Pequeño para la edad gestacional	22 (35,5)	10,11 ± 8,29
Grande para la edad gestacional	18 (29,0)	9,29 ± 3,91
Total	62 (100)	10,09 ± 5,97

ATRA: Ácido todo trans-retinoico.

el 30% de la muestra. Al comparar, por categorías, los valores de media de vitamina A en la sangre de cordón umbilical de los neonatos a través de la prueba t de Student, encontramos que no existe diferencia significativa entre los valores de las medias del nivel de vitamina A en sangre de cordón umbilical entre las categorías tanto pequeño como adecuado para la edad gestacional. De igual manera se encontró que el nivel de vitamina A entre los neonatos adecuados y los grandes para la edad gestacional no presentaron diferencias significativas entre sí. Cuando se analizan los promedios de concentración de ATRA en la sangre de cordón umbilical de los recién nacidos y se relacionó con la clasificación de peso/edad gestacional de los mismos se determinó que no existía diferencia significativa entre los promedios de los grupos de acuerdo con ANOVA ($p=0,7552$).

Al relacionar los datos de peso/edad gestacional de los neonatos con la ingesta diaria de vitamina A por parte de las madres y su estado nutricional se observó que no existe diferencia significativa entre los promedios de cada grupo de acuerdo con ANOVA ($p=0,5696$) y no hay interacción significativa entre el estado nutricional mater-

no y la clasificación del recién nacido de acuerdo a su relación peso/edad gestacional. A pesar que en los tres grupos de recién nacidos (AEG, PEG y GEG), la mayoría de las madres se clasificó como obesas (aproximadamente un 50% de cada grupo), su nivel de ingesta de vitamina A no alcanzó a presentar diferencia estadísticamente significativa con la de los otros grupos de madres (Tabla V).

Al determinar los niveles de ATRA en la sangre de cordón umbilical de los recién nacidos se pudo determinar que casi el 70% de la población presentaba una concentración menor a 10,9 µM (Tabla VI).

A través de la prueba estadística de asociación de Pearson, se comprobó, para la población en estudio, la existencia de una relación directa (positiva media) entre el consumo de vitamina A materno y la relación peso/edad gestacional del neonato y el contenido de vitamina A en la sangre de cordón umbilical ($p=0,01$) y un 99% de nivel de confianza. Sin embargo, no fue posible encontrar la misma relación al asociar la concentración de vitamina A en el suero de sangre de cordón umbilical con la relación de peso/edad gestacional, lo que invalida nuestra propuesta inicial de la exis-

Tabla V

RELACIÓN ENTRE LA MEDIDA DE PESO/EDAD GESTACIONAL DEL RECIÉN NACIDO, LOS NIVELES DE INGESTA MATERNOS DE VITAMINA A DIARIAS Y SU ESTADO NUTRICIONAL

<i>Relación peso/edad gestacional del RN</i>	<i>Estado nutricional materno</i>	<i>n</i>	<i>Promedio de ingesta materna diaria de vitamina A (UI)</i>
Adecuado para la edad gestacional	Bajo peso	0	
	Normal	8	2659,8 ± 667,3
	Sobre peso	4	3777,7 ± 872,9
	Obesa	10	3778,6 ± 1081,5
	Total	22	2554,3 ± 655,8
Pequeño para la edad gestacional	Bajo peso	3	2403,0 ± 1532,4
	Normal	6	2201,5 ± 1393,4
	Sobre peso	2	1287,5 ± 245,5
	Obesa	11	2442,5 ± 900,1
	Total	22	2443,2 ± 1018,5
Grande para la edad gestacional	Bajo peso	0	
	Normal	3	5199,0 ± 1023,0
	Sobre peso	4	5010,3 ± 1222,4
	Obesa	11	3490,3 ± 1366,0
	Total	18	5199,6 ± 902,8

tencia de una relación directa entre ambos parámetros.

A través de la prueba de coeficiente y correlación de rangos ordenados de tau_b de Kendall se observó una relación directa entre el estado nutricional materno y el nivel de vitamina A en la sangre de cordón umbilical ($p < 0,05$). De igual manera, se logró determinar la existencia de una relación entre el consumo de vitamina A materno con la medida de peso/edad gestacional ($p < 0,01$).

DISCUSIÓN

El análisis de las características sociodemográficas del grupo de madres en estudio y las pertenecientes a dos maternidades mostró que ambas presentan similares características socioeconómicas y culturales, y que podrían haber influenciado el tipo de alimentos que ingirieron durante el embarazo y por lo tanto el aporte nutricional que recibió el feto.

Diversos estudios han señalado la importancia de la alimentación materna en el adecuado desarrollo tanto del embrión como del feto y del recién nacido, encontrándose dentro de los factores nutricios indispensables las vitaminas requeridas como cofactores para el normal funcionamiento fisiológico y metabólico (4).

La carencia de vitamina A en la dieta de una embarazada, se ha asociado a una mayor tasa de abortos y de malformaciones embrionarias, así como también a mayores tasas de retardo del crecimiento intrauterino (7,8), en este último caso en concordancia con los resultados de nuestro estudio, considerando que la dosis dietética recomendada por la Organización Mundial de la Salud para embarazadas es de 800 retinol equivalentes (1 retinol equivalente = 10 UI), encontramos que las participantes en nuestro grupo de estudio tenían un consumo deficiente de vitamina A. En zonas con desnutrición endémica se han implementado programas de suplementación alimentaria

Tabla VI

DISTRIBUCIÓN DE LOS NIVELES DE ÁCIDO TODO TRAS-RETINOICO (ATRA) EN LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL DE LOS RECIÉN NACIDOS EN ESTUDIO

<i>ATRA (μM)</i>	<i>n (%)</i>
≤10,9	43 (69,4)
11-20,9	16 (25,8)
21-30,9	2 (3,2)
≥31	1 (1,6)
Total	62 (100)

que incluyen dietas ricas en esta vitamina, pero en Chile no existe dicho plan, aún cuando se ha observado que en la mayoría de los países en vías de desarrollo existe hipovitaminosis A (20).

Nuestro grupo de estudio presenta un perfil socioeconómico de clase media baja, con gestantes obesas, pero malnutridas, cuya dieta según la información entregada por la encuesta nutricional, casi no incluye alimentos ricos en precursores de la vitamina A tales como zanahoria, zapallo y vegetales de hojas verde oscura.

No existen valores de referencia de los niveles de vitamina A que definan los estados subclínicos o de deficiencia bioquímica de la vitamina A en las gestantes y más aún en los recién nacidos. Algunos autores han señalado que una concentración sérica menor a 30 µg/dL podría definirse como deficiente durante el embarazo (21). Adicionalmente, se ha descrito que probablemente la baja ingesta de vitamina A contribuya a la aparición de la anemia durante el embarazo, de alta prevalencia en Sudamérica, ya que esta vitamina contribuye a la absorción y utilización del hierro, factor que no fue determinado en el presente estudio (22,23).

Existe controversia respecto del estatus materno de vitamina A y los niveles de la misma encontrados en la sangre de cordón umbilical (24,25). Algunos autores señalan que existe correlación entre los niveles de vitamina A en la madre y en la sangre de cordón umbilical (26,27,28). Esto último concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio. De igual manera se ha explicado que los niveles bajos de vitamina A en los recién nacidos, en comparación con sus madres, puede ser atribuida a problemas en la transferencia a través de la placenta (26).

Se han relacionado también los bajos niveles séricos de vitamina A en la sangre de cordón umbilical con nacimientos prematuros (28, 29). En nuestro estudio se seleccionó una muestra con un promedio de edad gestacional al momento del parto dentro del rango de término, aún en los casos de madres mal nutridas y con hipovitaminosis A. Por otra parte, la hipovitaminosis A materna se asocia a una mal nutrición y una ingesta deficiente de antioxidantes, esto último produce un incremento del estrés oxidativo, lo que se relaciona con la patofisiología de la preeclampsia (30). En nuestro estudio, un 19% de las madres presentó síndrome hipertensivo del embarazo y en ellas los niveles de ingesta de vitamina A se encontraban dentro de los niveles más bajos, en concordancia con lo descrito en la literatura.

Al igual que estudios realizados en poblaciones brasileñas (31) e inglesas (29), que apoyan la antigua propuesta de que, en general, las necesidades nutricias del embrión se sobreponen a las carencias maternas (32), nosotros encontramos una relación directa entre la ingesta materna de vitamina A y la relación peso/edad gestacional.

Sobre la base de nuestros resultados podemos concluir que existe relación entre la ingesta de vitamina A y el estado nutricional materno con la relación peso/edad gestacional del neonato en los grupos estudiados. Por lo que consideramos muy importante controlar los niveles de ingesta de vitamina A en el periodo pre concepcional y durante el embarazo y suplementarlo cuando corresponda.

Agradecimientos: Este estudio fue financiado con el aporte de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Santiago de Chile, a través de proyecto de investigación Básico-Clínica año 2002.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azaïs-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):1325S-33S.
2. Blomhof RB, Green JB, Berg T, Norum KR. Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport and storage. *Physiol Rev* 1991;71:951-90.
3. Underwood BA. Vitamin A in human nutrition: public health. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, eds. *The retinoids: biology, chemistry and medicine*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1994:211-29.
4. Rosso P, Mardones F. Nutrición en el embarazo. En: *Obstetricia*, Pérez Sánchez. A. Pérez, E. Donoso (eds). 3ª Edición. Santiago, Chile: Mediterráneo, 1999; 233-44.
5. Neela J, Raman L. The relationship between maternal nutritional status and spontaneous abortion. *Natl Med J India* 1997;10:15-6.
6. Rosa F. International experience with retinoic acid embryopathy. *Teratology* 1991;43:419-25.
7. Eskild W, Hansson V. Vitamin A functions in the reproductive organs. In: Blomhoff RB, ed. *Vitamin A health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1994:531-59.
8. Van Pelt AMM, Van Dissel-Emiliani FMF, Gaemers IC, Van den Burg M, Tanke HJ, De Rooij DG. Characteristics of aspermatogonia and preleptotene spermatocytes in the vitamin A deficient rats testis. *Biol Reprod* 1995;53:570-8.
9. Morris-Kay G, Sokolova N. Embryonic development and pattern formation. *FASEB J* 1996;10:961-8.
10. Shah RS, Rajalakshmi R. Vitamin A status of the newborn in relation to gestational age, body weight,

- and maternal nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1984;40:794-800.
11. Sapin V, Alexandre MC, Chib S, Bournazeau JA, Sauvart P, Borel P, Jacquetin B, Grolier P, Lèmery D, Dastugue B, Azais-Braesco V. Effect of vitamin A status at the end of term pregnancy on the saturation of retinol binding protein with retinol. *Am J Clin Nutr* 2000;71(2):537-74.
 12. Ziegler EE, Filer LJ, Jr. Conocimientos actuales sobre nutrición. Instituto Internacional de Ciencias de la Vida. 7ª ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 1998, Cap. XI, 118-26.
 13. Accioly E, De Souza S. Deficiencia de vitamina A en embarazadas atendidas en una maternidad pública en Río de Janeiro, Brazil. *Rev Chil Nutr* 2000;27(3):352-7.
 14. Olmedilla B, Granado F, Gil-Martinez F, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Reference values for retinol, tocopherol, and main carotenoids in serum of control and insulin-dependent diabetic Spanish subjects. *Clim Chem* 1997;43:1066-71.
 15. Gamble M, Ramakrishnan R, Palafox N, Briand K, Berglund L, Blaner W. Retinol binding protein as a surrogate measure for serum retinol: studies in vitamin A deficient children from the Republic of the Marshall Islands. *Am J Clin Nutr* 2001;73(3):594-601.
 16. WHO (World Health Organization) Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitorin and evaluating intervention programmes, Geneva, WHO/Nut/96-10, 1996; 66.
 17. Ortega RM, Andrés P, Martínez RM, López-Sovaler AM. Vitamin A status during the third trimester of pregnancy in Spanish women: Influence on concentrations of vitamin A in breast milk. *Am J Clin Nutr* 1997;66: 564-8.
 18. Van den Berg H. Vitamin A intake and status. *Eur J Clin Nutr* 1996;50 Suppl3: S7-12.
 19. Ackurt F, Wetherilt H, Loker M, Hacibekiroglu M. Biochemical outcome of pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:613-22.
 20. Ramlho R. Deficiencia marginal de vitamina A en recién nacidos, puérperas y pre-escolares atendidos en tres servicios de salud del Municipio de Río de Janeiro. Río de Janeiro: Escuela Nacional de Salud Pública, 1998; pp 76.
 21. Radica MS, Bhaskarama P, Balakrishnaa N, *et al.* Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. *Int J Obstet Gynaecol* 2002;109:689-93.
 22. Hodges RE, Sauberlich HE, Canham JE, *et al.* Hematopoietic studies in vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1978;31:876-85.
 23. Rush D. Nutrition and maternal mortality in the developing world. *Am J Clin Nutr* 2000;72:(suppl): 212S-40S.
 24. Kiely M, Cogan PF, Kearney PJ, Morrissey PA. Concentration of tocopherols and carotenoids in maternal and cord blood plasma. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:711-5.
 25. Yeum KJ, Ferland G, Patry J, Russell RM. Relationship of plasma carotenoids, retinol and tocopherols in mothers and newborn infants. *J Am Coll Nutr* 1998;17:442-7.
 26. Baydas G, Karatas F, Gursu MF, *et al.* Antioxidant vitamin levels in term and preterm infants and their relation to maternal vitamin status. *Arch Med Res* 2002;33(3):276-80.
 27. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991;53(Suppl 1):194S-200S.
 28. Kiely M, Cogan PF, Kearney PJ, Morrissey PA. Concentrations of tocopherols and carotenoids in maternal and cord blood plasma. *Europ J Clin Nutr* 1999;53:711-5.
 29. Ghebremeskel K, Burns L, Burden TJ, *et al.* Vitamin A and related essential nutrients in cord blood: relationships with anthropometric measurements at birth. *Early Hum Dev* 1994;39:177-88.
 30. Palan PR, Mikhail MS, Romney SL. Placental and serum levels of carotenoids in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;98:459-62.
 31. Rondó PHC, Abbott R, Tomkins AM. Vitamin A and neonatal anthropometry. *J Trop Pediatr* 2001;47:307-10.
 32. Venkatachalam PS, Belavady B, Gopalan C. Studies on the vitamin A nutritional status of mothers and infants in poor communities of India. *Trop Pediatr* 1962;61:262-8.
-

Trabajos Originales

USO DEL DIU CON LEVONORGESTREL COMO ALTERNATIVA A LA HISTERECTOMÍA EN PACIENTES CON ALTO RIESGO QUIRÚRGICO

David Escobar P.¹, Carmen Luz Alvarado S.², Patricio Valdés B.³, Catalina Varas R.¹

¹Departamento y Servicio de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Chile, Complejo Hospitalario San Borja Arriarán.

²Clínica Indisa. ³Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera de Temuco.

RESUMEN

Presentamos nuestra experiencia de 6 pacientes con metrorragia a repetición, portadoras de patologías médicas que representaban un riesgo desde el punto de vista anestésico y quirúrgico, en las cuales se insertó DIU-LNG como alternativa a la histerectomía. Todas evolucionan satisfactoriamente y sin complicaciones, con disminución significativa de las pérdidas hemáticas desde el tercer mes de uso, objetivadas por pictogramas. Se concluye que el DIU-LNG es un excelente método para el control de metrorragias en pacientes con patologías médicas relevantes.

PALABRAS CLAVES: *DIU-LNG, alto riesgo quirúrgico, menorragia*

SUMMARY

We present our experience with 6 patients with menorrhagia and medical conditions considered high risk patients for anaesthesia and surgical procedures. We inserted LNG-IUD as alternative to hysterectomy. Three months later, all of them reduced menstrual blood loss as it was shown by pictorial charts, without complications. LNG-IUD is an excellent alternative to hysterectomy in this group of patients.

KEY WORDS: *LNG-IUD, surgical high risk patients, menorrhagia*

INTRODUCCIÓN

El sangrado uterino anormal (SUA) es motivo frecuente de consulta e intervenciones en ginecología. Para establecer su origen es necesario en primera instancia excluir causas relacionadas con embarazo y neoplasias, para luego tratar de identificar patología orgánica que pueda beneficiarse de tratamientos conservadores. Cuando esto no es posible hablamos de metrorragia disfuncional e iniciamos tratamiento médico con alguna de las alternativas actualmente válidas: ácido tranexámico, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anti-

conceptivos orales (ACO), ó progestágenos cíclicos o de depósito (1).

Cuando falla el tratamiento médico están indicados los tratamientos ablativos endometriales, sean de primera o segunda generación, siempre y cuando se cumplan determinados criterios: mujeres con paridad completa, útero menor a 12 cm de longitud ó 10 cm de histerometría, sin patología neoplásica y con menos de 2 miomas mayores a 2 cm o uno mayor a 3 cm de diámetro.

Siguiendo estos criterios, iniciamos nuestra experiencia con resecciones endometriales (RE) en 1998 (2). Tiempo después comenzamos a reci-

bir pacientes con complejas patologías médicas, derivadas para RE y así evitar los riesgos quirúrgicos y anestésicos asociados a la histerectomía. Sin embargo, una de las posibles complicaciones de las RE es la sobrecarga de volumen por la intravasación del medio de distensión, y por lo tanto estas pacientes también son de riesgo para una RE y necesitan de otra alternativa efectiva y segura para el control de su enfermedad ginecológica.

Desde hace algunos años se está utilizando con éxito un dispositivo intrauterino con levonorgestrel (DIU-LNG) para el manejo de la menorragia. Este DIU contiene 52 mg de levonorgestrel en su rama vertical el cual libera a razón de 20 µg/día por al menos 5 años. Aunque fue ideado con fines anticonceptivos produce una intensa atrofia endometrial disminuyendo en forma significativa los flujos menstruales. Numerosas publicaciones demuestran su utilidad en el manejo del SUA destacando una reciente revisión del Cochrane Library (3), y algunas experiencias nacionales (4,5). De acuerdo a estas evidencias y considerando el alto riesgo quirúrgico de algunas de nuestras pacientes decidimos ofrecer esta alternativa menos invasiva, contando con el consentimiento informado correspondiente.

PACIENTES Y MÉTODO

Fueron insertados 6 DIU-LNG en 6 pacientes con SUA refractario a tratamiento médico, excluidos embarazos, neoplasias y patología focal endouterina. La inserción fue realizada siguiendo las instrucciones del fabricante y bajo profilaxis de EBSA en pacientes con recambio valvular cardiaco. Los DIU-LNG fueron adquiridos por las pacientes.

Como forma de evidenciar el riesgo quirúrgico fueron consultados en forma separada 4 anestelistas del Hospital Clínico San Borja Arriarán, quienes asignaron a las pacientes de acuerdo a la clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA) (6).

Para objetivar las pérdidas hemáticas, se aplicó el pictograma de Janssen y cols (7): previo a su inserción, tres meses post inserción y actual. Para el análisis del puntaje del pictograma se utilizó la prueba de T de Studens. No se consideró el hemograma como parámetro válido, pues este podía estar alterado en relación a cuadros médicos crónicos preexistentes.

Finalmente se aplicó cuestionario de satisfacción en sus últimos controles. A continuación pre-

sentamos un resumen de la historia clínica de las pacientes:

Caso 1: Paciente de 45 años operada de recambio valvular mitral hace 9 años y en tratamiento con neosintrón desde esa fecha. En agosto de 2003 comienza con menometrorragia e hipermenorrea, con hematocrito de 30% y hemoglobina de 9,4 g/dL. Dado el tratamiento anticoagulante su riesgo quirúrgico era alto tanto para legrados uterinos como para intervenciones resolutivas, sean estas resección endometrial o histerectomía. Por esta razón se decide insertar un DIU-LNG. El cese del sangrado excesivo fue inmediato. Posteriormente, ha menstruado en forma regular cada 3-4 meses por un máximo de 2 días cada vez. Su puntaje inicial fue de 956 y a los 2 meses bajó a 10, con lo que se ha mantenido hasta ahora. Su satisfacción queda objetivada con el máximo de puntaje en la encuesta aplicada luego de 36 meses de seguimiento.

Caso 2: Paciente de 47 años, obesa, diabética en tratamiento con metformina. Consulta en septiembre de 2005 por menometrorragia a repetición por más de 6 meses. Tenía en ese momento un hematocrito de 28%. Se realizó histeroscopia diagnóstica con toma de biopsia que informa hiperplasia endometrial simple sin atipias. Pesaba 103 kilos y 1,51 metros de estatura, IMC de 45. Por obesidad severa y diabetes mellitus se decide insertar DIU-LNG. Notó disminución de los sangrados en forma inmediata. Bajó de peso y actualmente pesa 90 kilos con lo que su IMC bajó a 39. Su hematocrito actual es de 39%. El puntaje inicial era de 500 y actualmente de 10, con el máximo de puntuación en encuesta de satisfacción usuaria luego de 12 meses de seguimiento.

Caso 3: Paciente de 49 años, hipertensa crónica, con insuficiencia renal crónica G4 (Glomerulonefritis mesangioproliferativa difusa), incorporada en programa de diálisis y en espera de trasplante renal. Vista en servicio de urgencia por metrorragia, se realizó legrado biopsico-terapéutico cuya biopsia demostró hiperplasia endometrial simple sin atipias. Como persistió con metrorragias a repetición fue enviada a la Unidad de Endoscopia ginecológica pensando en RE. Por su riesgo quirúrgico se decide insertar DIU-LNG. Su puntaje inicial fue 985 puntos, llegando a cero a los 2 meses. Sus respuestas entregan máxima puntuación según encuesta de satisfacción usuaria aplicada al cabo de 34 meses de seguimiento.

Caso 4: Paciente de 43 años, sin antecedentes mórbidos previos quién comienza en enero de 2005 cuadro clínico caracterizado por astenia, palpitations y disnea progresiva. Dentro de su estudio se realiza ecocardiografía transesofágica pesquisándose un tumor que presiona la aorta, generando estenosis de la válvula. En marzo de 2005 se reseca el tumor descrito, que fue informado como Mixoma y se reemplazó la válvula aórtica quedando con tratamiento anticoagulante. En mayo de 2005 presentó cuadro clínico compatible con EBSA y AVE embólico secundario, quedando con hemiparesia faciobraquiocrural izquierda como secuela motora. En junio de 2006 consultó de urgencia por metrorragia de moderada cuantía siendo derivada para su manejo. Considerando sus antecedentes se plantea la posibilidad de usar DIU-LNG, el cual es insertado en julio de 2006. Su puntaje inicial fue 565 puntos, llegando a 45 al cabo de 4 meses. Sus respuestas entregan máxima puntuación según encuesta de satisfacción usuaria aplicada al cabo de 4 meses de seguimiento.

Caso 5: Paciente de 41 años, múltipara de 2, esterilización quirúrgica a los 30 años. Antecedente de síndrome de Von Willebrand diagnosticado a los 25 años. Presentaba tendencia a la hipermenorrea y menorragia con anemia secundaria. Tiene reiteradas consultas ginecológicas por aumento de sangrado uterino, con intentos de tratamiento con progestágenos en forma cíclica y anticonceptivos orales. Se realizó inserción de DIU-LNG, teniendo respuesta con disminución paulatina de sus sangrados uterinos, quedando en amenorrea a los seis meses de insertado. Su puntaje inicial fue 657 puntos, llegando a 0 al cabo de 6 meses. Sus respuestas entregan máxima puntuación según encuesta de satisfacción usuaria aplicada al cabo de 6 meses de seguimiento.

Caso 6: Paciente de 42 años, IMC 35, con historia de litiasis renal a repetición, con exclusión renal derecha e hidroureteronefrosis en sistema pielocaliciario y uréter del riñón izquierdo funcioante. Sometida a tres intervenciones urológicas sobre uréter izquierdo por nuevas litiasis impactadas. Desde hace 3 años con hipertensión arterial crónica en tratamiento con enalapril 20 mg/día. Enviada a ginecología por historia de 1 año de menometrorragia e hipermenorrea refractaria a tratamiento médico. Por riesgo de daño ureteral inherente a la histerectomía se planteó a la paciente RE ó inserción de DIU-LNG. La paciente optó por

la segunda alternativa. Su puntaje inicial fue 724 puntos, llegando a 0 al cabo de 3 meses. Sus respuestas entregan máxima puntuación según encuesta de satisfacción usuaria aplicada al cabo de 17 meses de seguimiento.

RESULTADOS

Los datos relevantes registrados están resumidos en la Tabla I. Las edades de las pacientes tratadas fluctuaron entre los 41 y 49 años, edades en que habitualmente se presentan los SUA. Las patologías médicas eran complejas, quedando 3 clasificadas como ASA 2 y 3, en opinión de los anestesiistas consultados.

Aplicado inicialmente el pictograma de Janssen, las pacientes presentaban puntaje promedio de 731,2 puntos, casi 4 veces los 185 puntos considerados como el punto de corte que se correlaciona en forma bastante acertada con un flujo hemático mayor a 80 ml (7). No existieron complicaciones asociadas a la inserción. Tres meses después se evidenció, mediante pictograma, una significativa reducción de los flujos hemáticos, registrándose puntajes promedio de 40,8 con un rango de 0 a 215, este último corresponde al caso 4, quién al cuarto mes lo reduce a 45. El puntaje promedio actual es de 10,8 puntos, permaneciendo tres de las seis pacientes en amenorrea, con seguimiento promedio de 18 meses con un rango de 4 a 36 meses. Todas respondieron otorgando el máximo de puntaje en encuesta de satisfacción de usuaria aplicada en su último control.

La Figura 1 ilustra la evolución del puntaje en el tiempo y las medias pre y pos tratamiento con sus respectivos intervalos de confianza de 95%. La diferencia entre ambas medias fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

DISCUSIÓN

El SUA es un problema frecuente en ginecología. En su estudio es indispensable una correcta evaluación clínica acompañada de ultrasonografía TV e histeroscopia diagnóstica o histerosonografía o ultrasonografía 3D con sus correspondientes toma de muestra endometrial. Luego de esta etapa diagnóstica se define el tratamiento médico, quirúrgico conservador o quirúrgico no conservador. Un grupo importante de pacientes no responde adecuadamente a los tratamientos médicos indicados, como también existe la posibilidad de que estos tratamientos sistémicos interfieran en el manejo de una enfermedad crónica preexistente y por esta

Tabla I
ANTECEDENTES CLÍNICOS, EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON SANGRADO UTERINO ANORMAL, PRE Y POST INSERCIÓN DE DIU-LNG

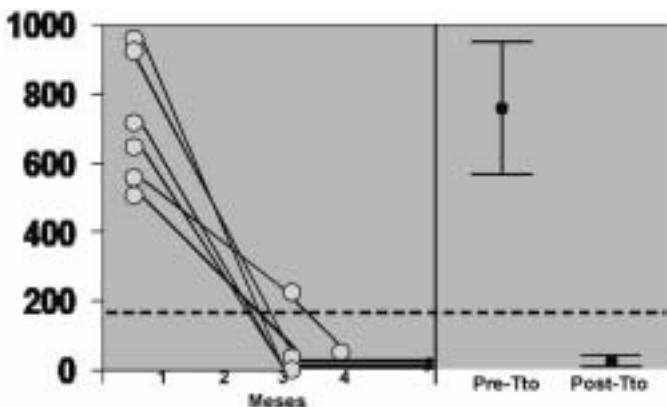
Caso (edad)	Patología	ASA	Puntaje pre	Puntaje post	Seguimiento (meses)
Caso 1 45 años	Recambio valvular mitral TAC	3	956	10	36
Caso 2 47 años	DM, IMC 45, HES sin atipias	2	500	10	12
Caso 3 49 años	IRC G4, HES sin atipias	3	985	0	34
Caso 4 43 años	Recambio valvular aórtico, TAC, AVE por EBSA	3	565	45	4
Caso 5 41 años	Von Willebrand	2	657	0	6
Caso 6 42 años	Monorrenia, HUN, HTA, IMC 35	2	742	0	17

TAC: Tratamiento anticoagulante. IMC: Índice de masa corporal. HES: Hiperplasia endometrial simple. IRC: insuficiencia renal crónica. HUN: Hidroureteronefrosis. EBSA: endocarditis bacteriana. ASA: Clasificación de riesgo quirúrgico de la American Society of Anesthesiologist.

razón estén contraindicados. En ambas situaciones se justifican las intervenciones quirúrgicas, sean estas conservadoras o no conservadoras, pero se debe considerar el riesgo asociado que tendría dicho procedimiento, sobretodo en el grupo de pacientes portadoras de cuadros médicos importantes.

Para tal efecto es de gran utilidad la clasificación del American Society of Anesthesiologist (ASA) que permite dimensionar estos riesgos. En relación a ella se ha establecido que los pacientes

ASA 1, sin patología agregada al problema que origina la indicación quirúrgica, tienen una tasa de mortalidad peri-operatoria de 6-8/10.000 pacientes. Los pacientes ASA 2 tienen una tasa de 27-40/10.000, es decir 4-5 veces superior a los ASA 1. Los pacientes ASA 3 tienen una tasa de mortalidad de 180-430/10.000, por lo tanto 30-50 veces superior a ASA 1 (6). Nuestras pacientes, 3 ASA 2 y 3 ASA 3, fueron tratadas exitosamente mediante la inserción del DIU-LNG para el control de su menorragia, sin exponerlas a riesgo mayor.



Línea segmentada representa score de 185 puntos, el cual se relaciona aproximadamente con 80 ml de volumen menstrual. T- Test calculado pre y post inserción, con 95 % de intervalo de confianza. La diferencia de las medias fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Figura 1. Evolución de puntajes de pictograma y T-test.

El DIU-LNG ofrece la posibilidad de disminuir significativamente las pérdidas hemáticas, que exacerbaban los cuadros crónicos, sin interferir en los tratamientos de dichas condiciones. El parámetro a medir en estas pacientes es el volumen del flujo menstrual y para esto el gold standard es la medición con hematina alcalina, sin embargo, como es un método engorroso se utiliza con frecuencia el pictograma de Janssen el cual fue validado en su momento (7).

En nuestra experiencia, al tercer mes de insertado el DIU-LNG, todas nuestras pacientes redujeron significativamente sus flujos menstruales, aunque una de ellas solo alcanzó la normalidad al cuarto mes con puntaje bajo 185. Esta situación es coincidente con otras publicaciones en las cuales se verifica una significativa disminución a partir del tercer mes (8,9,10). Es notable el hecho de que tres de las pacientes están en amenorrea y las otras con flujos escasos menstruales luego de 18 meses de seguimiento como promedio.

El tratamiento es fundamentalmente local, pues solo una mínima parte de los 20 µg/día de LNG liberados en cavidad uterina pasa a circulación general. Se ha estimado que la concentración de levonorgestrel en el endometrio es aproximadamente mil veces más elevada que la concentración en niveles sistémicos, en donde alcanza 150 picogramos/ml, equivalentes a la tercera parte de una pastilla de 0,03 mg de LNG utilizado como anticoncepción en lactancia (11). Siendo así y considerando los criterios de elegibilidad de la OMS, son mínimas las contraindicaciones para su uso y por lo tanto podemos plantear que puede ser utilizado en pacientes obesas, portadoras de diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, cardiopatías, enfermedades pulmonares crónicas, nefropatías, enfermedades hepáticas crónicas no activas, trastornos de coagulación o pacientes en tratamiento anticoagulante u otras enfermedades hematológicas.

CONCLUSIÓN

El DIU-LNG representa una alternativa segura, eficaz y de costo razonable, para el manejo de SUA de origen benigno en pacientes con condiciones médicas de alto riesgo quirúrgico. Su uso en estas circunstancias es muy agradecido por las pacientes, como queda de manifiesto en los resul-

tados de la encuesta de satisfacción de usuaria. Estimamos que los Servicios de Ginecología deben disponer de estos dispositivos para el tratamiento de pacientes con SUA de alto riesgo quirúrgico.

Agradecimientos: Dr. Ariel Fuentes G, Profesor Asistente, IDIMI, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Universidad de Chile, por el análisis estadístico de los datos presentados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borgers M, Mol B, Brolmann H. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Maturitas* 2004;47:159-74.
2. Alvarado C, Escobar D, Barros J, Gonzalez R, Corvetto M. Resección endometrial transcervical: una alternativa a la histerectomía. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2002;67(6):456-60.
3. Lethaby A, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestagen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding (Cochrane review). *Cochrane Library*, Issue 3, 2006.
4. Valdés P, Sánchez R. Dispositivos intrauterinos con levonorgestrel. Una nueva alternativa terapéutica en el sangrado uterino anormal de origen orgánico. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2004;69(1):35-8.
5. Carvajal J, Rodríguez J, Briceño T, Veas J. Resección endometrial histeroscópica más inserción de DIU-LNG en el sangrado uterino anormal refractario a tratamiento médico. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2007;72(2):111-5.
6. Ezekiel M. *Handbook of Anesthesiology*. Edición 2004-2005.
7. Janssen C, Scholten P, Heintz P. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995;85:977-82.
8. Andersson J, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:690-4.
9. Tang G, Lo S. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995;5:231-5.
10. Kriplani A, Singh BM, Lal S, Agarwal N. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynecol Obstet* 2007 Mar 21; [Epub ahead of print].
11. Odland V. Eficacia anticonceptiva y efectos adversos del sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel. *Foro de Ginecología* 1999;2(1):15-7.

Trabajos Originales

AISLAMIENTO DE CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* DESDE CASOS CLÍNICOS DE INFECCIÓN VAGINAL: ASOCIACIÓN CON OTROS MICROORGANISMOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBACTERIANA

Carlos Padilla E.^{1a}, Olga Lobos G.^{1b}, Ramiro Padilla E.², Leoncio Fuentes V.², Loreto Núñez F.^{3c}

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca. ²Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Regional de Talca. ³Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.

^aTecnólogo Médico (MSc), ^bBióloga (MSc), ^cOdontóloga.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de *Escherichia coli* en fluidos vaginales de mujeres con infección vaginal y analizar la susceptibilidad antimicrobiana. **Método:** Se estudiaron 425 muestras de mujeres con diagnóstico clínico de infección vaginal (casos) y 100 mujeres sanas (controles). Las muestras vaginales fueron estudiadas mediante los criterios de Amsel y Nugent. Se utilizaron diferentes metodologías para identificar: *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mobiluncus* sp., *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, enterobacterias, bacilos Gram negativo anaerobios estrictos, *Lactobacillus* sp. y *Staphylococcus coagulasa* negativo. **Resultados:** Se observaron 160 casos de vaginitis y 265 de vaginosis. En los primeros predominó *C. albicans* y *T. vaginalis*, aislándose 27 cepas de *E. coli*. En los casos de vaginosis, *G. vaginalis* y *E. coli* fueron los más comunes. La mayor asociación se observó entre *G. vaginalis* y *E. coli*. En 47 casos se aisló únicamente *E. coli*, y en los controles se observaron 6 cepas de *E. coli*. El estudio caso-control demostró un OR: 4,7 (95% IC: 1,91-12,27). Sobre el 90% de las cepas aisladas de *E. coli* demostró sensibilidad a cefotaxima, ciprofloxacino y amikacina. **Conclusión:** *E. coli* de aislados monomicrobianos podría tener un rol potencial en la patogenia de la infección vaginal.

PALABRAS CLAVES: *Infección vaginal, E. coli, susceptibilidad antimicrobiana*

SUMMARY

Objective: To determine the presence of *Escherichia coli* in vaginal fluids of women with vaginal infection and to study its antimicrobial susceptibility. **Methods:** 425 samples of women with clinical diagnosis of vaginal infection (cases) and 100 healthy women were studied (controls). The vaginal samples were studied by means of the criteria of Amsel and Nugent. Different methodologies were used to identify: *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mobiluncus* sp., *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, enterobacterias, strict anaerobic Gram negative bacilli, *Lactobacillus* sp. and coagulase negative *Staphylococcus*. **Results:** 160 cases of vaginitis and 265 of vaginosis were observed. In vaginitis predominated *C. albicans* and *T. vaginalis*, and were isolated 27 *E. coli* strains. In the bacterial vaginosis, *G. vaginalis* and *E. coli* were the most common. The greater association was observed between *G. vaginalis* and *E. coli*. In

47 cases single *E. coli* was isolated. In the controls 6 *E. coli* strains were observed. The study of case-control demonstrated a OR: 4.7 (95% CI: 1.91-12.27). Isolated *E. coli* demonstrated sensitivity over 90% to cefotaxime, ciprofloxacin and amikacin. *Conclusion*: Single *E. coli* isolated could have a potential role in the pathogenesis of the vaginal infection.

KEY WORDS: **Vaginal infection, *E coli*, antimicrobial susceptibility**

INTRODUCCIÓN

La vagina y su flora normal constituyen un ecosistema dinámico que puede alterarse con facilidad, debido a modificaciones por uso de antimicrobianos, nuevas prácticas sexuales e ingesta de hormonas, entre otros factores (1,2).

Los tres tipos más importantes de infecciones vaginales son la vaginitis candidiásica, la tricomoníasis y la vaginosis bacteriana (3). La vaginosis bacteriana es un tema controversial respecto de la responsabilidad de los agentes etiológicos (4).

La presencia de *E. coli* en secreciones vaginales, sola o acompañada de otros microorganismos, no ha tenido la importancia que se le asigna a esta bacteria cuando es aislada desde otras zonas anatómicas en el ser humano. En este contexto, existe discrepancia respecto de la conveniencia de instaurar una terapia antimicrobiana dirigida a erradicar este microorganismo. Actualmente, la vaginitis aeróbica se describe como la asociación entre cepas de *E. coli* y *Streptococcus agalactiae*, siendo esta la única instancia donde *E. coli* presenta responsabilidad etiológica (5). Un reciente estudio en vagina de mujeres sanas, demostró la presencia de una enorme variedad de géneros y especies bacterianas, sin detectar cepas de *E. coli* (6). En la literatura no se dispone de información respecto de los porcentajes de aislamiento de *E. coli* desde infecciones vaginales, ni tampoco de su asociación con agentes etiológicos conocidos.

En concordancia con lo anterior, los objetivos de este trabajo son determinar la presencia de cepas de *E. coli* a partir de muestras vaginales de mujeres en edad fértil, con diagnóstico clínico de infección vaginal y de mujeres sanas sin infección vaginal. En ambos casos se observará su asociación con otros agentes etiológicos y se determinará la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli* frente a diversos agentes antibacterianos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio caso-control: Los casos correspondieron a 425 mujeres en edad fértil no embarazadas, no fumadoras, sin historia de enfermedades de

transmisión sexual que informaron de una sola pareja sexual en los últimos 6 meses. De estas mujeres, 160 presentaron diagnóstico clínico de vaginitis bacteriana y 265 presentaron diagnóstico clínico de vaginosis bacteriana. Las pacientes controles corresponden a 100 mujeres sanas con las mismas características generales mencionadas previamente y sin diagnóstico clínico de infección vaginal. La edad media de los casos varió entre 18 a 41 años y para los controles entre 17 a 39 años. Otros criterios de inclusión contemplaron que las participantes no hubiesen ingerido antimicrobianos 6 meses antes del estudio, ausencia de menstruación, diarrea e infección urinaria al momento de obtener la muestra. El diagnóstico diferencial inicial del laboratorio entre vaginitis y vaginosis fue realizado mediante la detección de tres o más criterios de Amsel y cols (7) y el registro microscópico de morfotipos bacterianos para determinar vaginosis bacteriana descrita por Nugent y cols (8).

Estudio microbiológico: Para casos y controles la muestra vaginal fue recolectada de los fondos de saco lateral y posterior con tres tómulas estériles. Para practicar el test de Nugent y Amsel, además de una observación directa, para detectar células micóticas y *T. vaginalis*, se irrigó la vagina directamente con 2 ml de buffer PBS pH 7.2 estéril. Se rescató aproximadamente 1 ml de buffer el cual fue distribuido en diferentes portaobjetos para posterior observación microscópica. Una tórula fue utilizada para siembra sobre placa de agar Brucella (Difco, Detroit, MI, USA), suplementada con sangre de cordero defibrinada (5%), vitamina K (1 µg/ml), hemina (5 µg/ml) y kanamicina (50 µg/ml) con el propósito de obtener crecimiento de *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella* intermedia y las placas fueron incubadas en sistema anaeróbico (bio Mérieux, Lyon, France) por 12 días a 37°C. La misma tórula fue agitada al interior de un tubo con caldo Schaedler (BD, Franklin Lakes, NJ, USA) para cultivo de *Mobiluncus* sp. e incubado anaeróticamente a 37°C por 7 días. La segunda tórula fue usada para siembra en agar Mac Conkey (Merck, Darmstadt, Germany) y agar base para sangre (Merck, Darmstadt, Germany) adicionado

de sangre al 5%, incubado en condiciones aeróbicas a 37°C; la misma tórula fue sembrada en agar Thayer-Martin (bio-Mérieux, Lyon, France) y finalmente esta tórula fue sembrada en agar Rogosa (Merck, Darmstadt, Germany) para permitir el crecimiento de *Lactobacillus* sp. Las placas fueron incubadas en presencia de CO₂ al 5% a 36°C por 48 horas para después evidenciar la presencia de *N. gonorrhoeae*. Finalmente, con esta tórula se sembró un tubo con agar Sabouraud (Merck, Darmstadt, Germany) para el crecimiento de *Candida* sp. y en medio base para *T. vaginalis* (Merck, Darmstadt, Germany). La tercera tórula fue agitada al interior de un frasco con buffer del kit comercial *Mycoplasma* IST-2 kit (bio-Mérieux, Lyon, France) y posteriormente sembrada en las correspondientes galerías para determinar desarrollo de *Mycoplasma hominis* o *Ureaplasma urealyticum*. Finalmente, esta misma suspensión fue usada para detectar *Chlamydia trachomatis* por medio del método enzima-inmunoensayo de Abbott TestPack *Chlamydia* (Abbot Park, IL, USA) y procesado de acuerdo al proveedor. La identificación de enterobacterias fue realizada con el API test 20-E (bio Mérieux, Lyon, France). La identificación de bacterias anaerobias estrictas fue realizada mediante métodos fenotípicos (9). *C. albicans* fue identificada mediante el uso del kit de bio-Mérieux ID 32C (Lyon, France).

Estudio de susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli*: Como control de calidad del procedimiento se utilizó la cepa de *E. coli* ATCC 25922. Para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana se utilizó la prueba de difusión en agar descrita por Kirby y Bauer (10). Se emplearon discos impregnados con los siguientes antimicrobianos: ampicilina 10 µg, cefuroxima 30 µg, cefotaxima 30 µg, clindamicina 2 µg, ciprofloxacino 5 µg, cloranfenicol 30 µg, gentamicina 10 µg, amikacina 30 µg, y sulfametoxazoltrimetoprim 25 µg. Para la interpretación, se aplicaron los puntos de corte y el esquema de clasificación en categorías (susceptible, resistencia intermedia y resistente) recomendados por la NCCLS (11).

RESULTADOS

En la Tabla I se observa que *G. vaginalis* es el microorganismo más frecuentemente aislado de muestras de mujeres con diagnóstico clínico de infección vaginal (33,2%), seguido por *E. coli* (23,0%). Otros aislados frecuentes fueron *C. albicans* y *T. vaginalis* con un 15,5 y 9,1% respectivamente. Bacilos gram negativo anaerobios estrictos fueron pobremente aislados (2,2%). No se obtuvo desarrollo de *N. gonorrhoeae* ni de *U. urealyticum*. La mayoría de las cepas de *E. coli* aisladas corresponden a casos clínicos de vaginosis. En la

Tabla I
MICROORGANISMOS AISLADOS DE VAGINA DE MUJERES SANAS (CONTROLES) Y CON INFECCIÓN VAGINAL (CASOS)

Microorganismos	Total casos n (%)	Vaginitis n (%)	Vaginosis n (%)	Controles n (%)
<i>G. vaginalis</i>	141 (33,2)	12 (2,8)	129 (30,3)	26 (26)
<i>E. coli</i>	96 (23,0)	27 (6,3)	69 (16,2)	6 (6)
<i>C. albicans</i>	66 (15,5)	66 (15,5)	0	0
<i>T. vaginalis</i>	39 (9,1)	39 (9,1)	0	0
<i>Mobiluncus</i> sp.	12 (2,8)	0	12 (2,8)	6 (6)
<i>E. faecalis</i>	10 (2,4)	0	10 (2,4)	2 (2)
BGAE	9 (2,2)	0	9 (2,2)	4 (4)
<i>M. hominis</i>	5 (1,2)	0	5 (1,2)	0
<i>Ch. trachomatis</i>	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0
<i>S. agalactiae</i>	3 (0,7)	0	3 (0,7)	8 (8)
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	0	0	0
<i>U. urealyticum</i>	0	0	0	0
NHDME	42 (100)	14 (3,3)	28 (6,6)	56 (56)
Total	425 (100)	160 (37,5)	265 (62,4)	100 (100)

BGAE: Bacilos Gram negativo anaerobios estrictos (*B. fragilis*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*). NHDME: No hay desarrollo de microorganismos estudiados pero se obtiene crecimiento de *Lactobacillus* sp. y *Staphylococcus coagulasa* negativo.

misma Tabla, se observa que en 42 muestras de estas mujeres no se obtiene desarrollo de ningún tipo de los microorganismos estudiados, observándose crecimiento de *Lactobacillus* sp. y *Staphylococcus coagulasa* negativo. También en esta tabla se observa que en el grupo de mujeres sanas (controles), se presentó desarrollo de 6 diferentes especies, destacándose en 26 muestras la presencia de *G. vaginalis* y solamente en 6 de ellas desarrollo de *E. coli*.

En la Tabla II se observa que en algunas mujeres con infección vaginal fue posible aislar más de un microorganismo. La asociación más común fue entre *G. vaginalis* y *E. coli* seguida de *C. albicans* y *E. coli* con un total de 29 y 12 asociaciones respectivamente. La mayoría de los aislados de flujos vaginales reveló la presencia de infecciones monomicrobianas donde *G. vaginalis* (97%), *C. albicans* (49%) y *E. coli* (47%) fueron los más frecuentes. No se determinó ningún tipo de asociación microbiana en los fluidos vaginales del grupo control. En las Tablas III A y B se observa que el rango etario con la mayor tasa de microorganismos corresponde a los grupos de entre 24-30 y 31-37 años, lo cual es coincidente para casos y controles. Al centrar la atención en las cepas de *E. coli* se pudo observar que el resultado del estudio caso-control mostró un OR: 4,7 (95% IC: 1,91-12,27), de este modo la presencia de cepas de *E. coli* fue 4,7 veces más frecuente en los casos que en los controles.

En la Tabla IV, se observa que las cepas de *E. coli* aisladas de infección vaginal presentan una interesante sensibilidad a la mayoría de los antibacterianos estudiados, destacándose cefotaxima, ciprofloxacino, amikacina, clindamicina y cefuroxima. La principal resistencia se evidencia frente a cloranfenicol, sulfametoxazoltrimetoprim y ampicilina.

DISCUSIÓN

En orden a estudiar la participación de cepas de *E. coli* en infecciones vaginales, 425 mujeres con diagnóstico clínico de infección vaginal y 100 mujeres sanas fueron analizadas. En ambos grupos de mujeres se descartaron las embarazadas para eliminar la influencia de cambios hormonales y otros factores que pudiesen explicar la presencia de *E. coli*. Mujeres con infección urinaria no fueron incorporadas al estudio, considerando la controversial relación detectada en algunos trabajos entre infección urinaria y vaginosis bacteriana (12,13). También se eliminó el posible rol de la nicotina descartándose a las mujeres fumadoras.

Tabla II

MICROORGANISMOS ASOCIADOS E INDIVIDUALES AISLADOS DESDE MUJERES CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE INFECCIÓN VAGINAL

Microorganismos	n (muestras)
a. Asociados	
<i>G. vaginalis</i> - <i>E. coli</i>	29
<i>C. albicans</i> - <i>E. coli</i>	12
<i>T. vaginalis</i> - <i>E. coli</i>	8
<i>G. vaginalis</i> - <i>Mobiluncus</i> sp.	6
<i>G. vaginalis</i> - <i>C. albicans</i>	5
<i>G. vaginalis</i> - BGAE	4
b. Individuales	
<i>G. vaginalis</i>	97
<i>C. albicans</i>	49
<i>E. coli</i>	47
<i>T. vaginalis</i>	31
<i>E. faecalis</i>	10
<i>Mobiluncus</i> sp.	6
<i>M. hominis</i>	5
BGAE	5
<i>S. agalactiae</i>	3
<i>C. trachomatis</i>	2

BGAE: Bacilos Gram negativo anaerobios estrictos. (*B. fragilis*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*).

Fueron aceptadas mujeres con una sola pareja sexual en los últimos 6 meses, con el propósito de eliminar la recurrencia de la infección vaginal y además las infecciones de transmisión sexual.

Los resultados obtenidos permitieron observar a un mayor número de mujeres con vaginosis bacteriana respecto de vaginitis. Se observó que la mayoría de los microorganismos fueron aislados desde mujeres en los rangos etarios de 24-37 y 31-37 años, confirmándose que las infecciones vaginales son más prevalentes en mujeres en edad fértil (14). También se observó que *T. vaginalis* y *C. albicans* fueron aisladas exclusivamente desde mujeres con vaginitis y por otra parte *G. vaginalis* presentó un elevado aislamiento desde mujeres con vaginosis bacteriana, corroborándose las características etiológicas de estos microorganismos. Además fue interesante observar que un importante número de mujeres con infección vaginal presentan dos microorganismos diferentes, lo cual podría tener relevancia al momento de instaurar una terapia antimicrobiana. En este contexto, se observó que las cepas de *E. coli* se asocian comúnmente con *G. vaginalis*, *C. albicans* y *T. vaginalis*, pero la asociación más común fue con *G. vaginalis*.

Tabla III A
DISTRIBUCIÓN POR RANGOS DE EDAD DE MICROORGANISMOS AISLADOS DESDE MUJERES CON INFECCIÓN VAGINAL (CASOS)

Microorganismos casos	Rango de edad (años)				Total (%)
	17-23	24-30	31-37	38-41	
<i>G. vaginalis</i>	11	52	43	35	141 (33,1)
<i>E. coli</i>	16	44	21	15	96 (22,3)
<i>C. albicans</i>	6	29	20	11	66 (15,5)
<i>T. vaginalis</i>	0	9	11	19	39 (9,2)
<i>Mobiluncus</i> sp.	0	2	3	7	12 (2,8)
<i>E. faecalis</i>	2	3	4	1	10 (2,4)
BGAE	0	3	4	2	9 (2,1)
<i>M. hominis</i>	3	2	0	0	5 (1,2)
<i>S. agalactiae</i>	1	0	2	0	3 (0,7)
<i>C. trachomatis</i>	2	0	0	0	2 (0,5)
NHDME	12	11	14	5	42 (9,8)
Total (%)	53 (12,5)	155 (36,5)	122 (28,7)	95 (22,3)	425 (100)

NHDME: No hay desarrollo de microorganismos estudiados pero se obtiene crecimiento de *Lactobacillus* sp. y *Staphylococcus coagulasa* negativo. BGAE: Bacilos Gram negativo anaerobios estrictos (*B. fragilis*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*).

Tabla III B
DISTRIBUCIÓN POR RANGOS DE EDAD DE MICROORGANISMOS AISLADOS DESDE MUJERES CON EPITELIO VAGINAL SANO (CONTROLES)

Microorganismos controles	Rango de edad (años)				Total (%)
	17-23	24-30	31-37	38-41	
<i>G. vaginalis</i>	3	10	4	3	20 (20)
<i>E. coli</i>	3	0	3	0	6 (6)
<i>Mobiluncus</i> spp.	2	5	6	1	14 (14)
<i>E. faecalis</i>	1	2	0	1	4 (4)
<i>S. agalactiae</i>	0	1	2	0	3 (3)
<i>M. hominis</i>	1	0	0	0	1 (1)
<i>U. urealyticum</i>	0	1	0	0	1 (1)
NHDME	9	14	16	12	51 (51)
Total (%)	19 (19)	33 (33)	31 (31)	17 (17)	100 (100)

NHDME: No hay desarrollo de microorganismos estudiados pero se obtiene crecimiento de *Lactobacillus* sp. y *Staphylococcus coagulasa* negativo. BGAE: Bacilos Gram negativo anaerobios estrictos (*B. fragilis*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*).

El enfoque de *E. coli* como agente causal de infección vaginal ha sido controversial. En muchos casos su aislamiento desde esos cuadros clínicos no es tomado en cuenta ya que usualmente se le considera un contaminante ocasional de vagina, sin asignársele ningún rol en la patogenia de estas infecciones. *E. coli* es una bacteria fuertemente adaptada al ser humano, con el cual puede vivir en perfecta simbiosis o generarle severas enfermedades. Esta bacteria, habitante normal del intestino humano y de animales de sangre caliente, durante su evolución ha adquirido determinantes

genéticos, cuya expresión fenotípica la transforman en patógeno para el ser humano y animales (15,16). La plasticidad genómica de esta bacteria, permite distinguir varios patotipos especializados en reconocer diferentes epitelios del hombre y que expresan numerosos factores de virulencia responsables de la infección. Esta capacidad genética obliga a pensar en una constante evolutiva de este microorganismo, que le otorga propiedades para reconocer y colonizar nuevos nichos ecológicos en mucosa y epitelios del ser humano (17).

En el presente estudio llamó la atención que

Tabla IV

SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE 96 CEPAS DE ESCHERICHIA COLI AISLADAS DE FLUIDOS VAGINALES DE MUJERES CON ANTECEDENTES CLÍNICOS DE INFECCIÓN VAGINAL

Antimicrobianos	Susceptibilidad antimicrobiana		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Ampicilina	64 (66,6)	9 (9,4)	23 (24,0)
Cefuroxima	82 (85,4)	6 (6,3)	8 (8,3)
Cefotaxima	92 (95,8)	0	4 (4,2)
Clindamicina	86 (89,6)	0	10 (10,4)
Ciprofloxacino	91 (94,8)	0	5 (5,2)
Cloranfenicol	54 (56,2)	9 (9,4)	33 (34,4)
Sulfametoxazol-Trimetoprim	50 (52,1)	14 (14,6)	32 (33,3)
Amikacina	89 (92,7)	2 (2,1)	5 (5,2)
Gentamicina	76 (79,2)	3 (3,1)	17 (17,7)

en los 47 aislados monomicrobianos de *E. coli* evidencian un masivo número de colonias, en comparación a su presencia asociada a otro microorganismos, donde su desarrollo fue significativamente menor. En este contexto, el aislamiento individual de esta bacteria y descartándose la presencia de otros reconocidos agentes etiológicos, permitiría argüir algún grado de responsabilidad en la infección vaginal, debiendo considerarse desde esta perspectiva la implementación de un tratamiento antimicrobiano. En relación a esto último, es importante considerar que algunos de los problemas ocasionados por infecciones vaginales que afectan a la mujer embarazada y que pueden dañar al feto o al recién nacido, sean provocados por cepas de *E. coli* en conjunto con los agentes etiológicos ya conocidos (18). Un interesante estudio determinó que mujeres embarazadas portadoras asintomáticas de *E. coli* en vagina, pueden transferírsela al feto o al recién nacido e inducirle meningitis (19).

Tomando en cuenta lo comentado anteriormente, es importante observar que el aislamiento de cepas de *E. coli* es 4,7 veces más frecuente en los casos respecto de los hallazgos en mujeres controles, lo cual implicaría algún grado de incidencia en las infecciones vaginales y sus posteriores consecuencias al no realizarse un diagnóstico pertinente y un tratamiento adecuado.

Hasta el momento no existían antecedentes con base científica que mostraran la participación de cepas de *E. coli* en la infección vaginal. Si bien los resultados obtenidos ofrecen solamente algún grado de sospecha en la participación de *E. coli*, se hace necesario investigar las reales propiedades virulentas y de adaptación ecológica que podrían presentar estas bacterias en el hábitat vaginal.

Agradecimientos: Este trabajo fue ejecutado con fondos del proyecto DI. 280 de la Dirección de Investigación de la Universidad de Talca.

BIBLIOGRAFÍA

- Larsen B, Monif G. Understanding the bacterial flora of the female genital tract. *Clin Infect Dis* 2001;15: 69-77.
- Marrazzo J. Bacterial vaginosis. *Curr Treat Opt Infect Dis* 2003;5:63-8.
- Egan M, Lipsky M. Diagnosis of vaginitis. *Am Fam Physician* 2000;62:1095-104.
- Marrazzo J. A persistent(ly) enigmatic ecological mystery: bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2006;193: 1475-7.
- Donder GG, Vereecken A, Bosmans E, *et al.* Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:34-3.
- Hyman R, Fukushima M, Diamond L, *et al.* Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;31:102:7952-7.
- Amsel R, Totten P, Spiegel CA, *et al.* Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations. *Am J Med* 1983;74:14-22.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297-301.
- Hannele R, Jousimies S, Sumanen P, *et al.* Anaerobic Gram negative rods and cocci. In: Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover R. eds. *Manual of Clinical Microbiology* 7th ed. Washington DC: ASM Press, 1999:690-711.
- Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, *et al.* Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966;45:493-6.
- National Committee for Clinical Laboratory Stan-

- dards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Villanova (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997. NCCLS document M2A6.
12. Martinez JJ, Hultgren SJ. Requirement of Rho-family GTPases in the invasion of type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002;4:19-28.
 13. Harmanli OH, Cheng GY, Nyirjesy P, *et al.* Urinary tract infection in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2000;95:710-2.
 14. Hellberg D, Nilsson S, Mardh PA. The diagnosis of bacterial vaginosis and vaginal flora changes. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:11-5.
 15. Jores J, Rumer L, Wieler L. Impact of the locus of enterocyte effacement pathogenicity island on the evolution of pathogenic *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol* 2004;294:103-13.
 16. Muhldorfer L, Hacker J. Genetic aspects of *Escherichia coli* virulence. *Microb Pathog* 1994;16:171-81.
 17. Schmidt H, Hensel M. Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis. *Clin Microbiol Re.* 2004;17:14-56.
 18. McGregor J, French J. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:S1-S19.
 19. Watts S, Lanotte P, Meneghetti L, *et al.* *Escherichia coli* strains from pregnant women and neonates: interspecies genetic distribution and prevalence of virulence factors. *J Clin Microbiol* 2003;41:1929-35.
-

Trabajos Originales

EL DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA REEMPLAZA A LA ESPECTROFOTOMETRÍA DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO COMO EL ESTÁNDAR EN EL MANEJO DE LA ISOINMUNIZACIÓN FETAL

David Vargas C.¹, Jorge Carvajal C.¹, PhD.

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

RESUMEN

La anemia fetal puede ser una condición devastadora para el feto. La principal causa de anemia fetal es la sensibilización materna por el antígeno D. El estándar actual para la evaluación de los fetos en riesgo de anemia es la espectrofotometría del líquido amniótico. Esta aproximación enfrenta problemas como: la necesidad de extrapolación del análisis a edades gestacionales menores de 27 semanas y la evaluación de fetos en riesgo de anemia por otras causas, esto sumado al riesgo propio de la amniocentesis. En los últimos 10 a 12 años ha surgido un método no invasivo para la evaluación de los fetos en riesgo de anemia: la medición del peak sistólico de la velocidad del flujo de la arteria cerebral media. La velocidad de flujo aumentada sería un reflejo de la anemia fetal, justificando que esta técnica se esté incorporando en forma paulatina en el manejo de éstos pacientes. En esta revisión presentamos la evidencia disponible para sustentar que el uso rutinario de esta técnica no invasiva, reemplaza el manejo convencional con amniocentesis, espectrofotometría del líquido amniótico y manejo según curvas de Liley, en pacientes Rh-negativas sensibilizadas, o en otras situaciones de riesgo de anemia fetal.

PALABRAS CLAVES: *Anemia fetal, arteria cerebral media, isoimmunización*

SUMMARY

Fetal anemia could be a devastating condition to the fetus. The main cause of fetal anemia is red-cell alloimmunization. The standard of care for this condition has been the serial amniocentesis to measure bilirubin levels by spectrophotometry of the amniotic fluid. Amniotic fluid bilirubin measurements are of limited value in the second trimester and in other causes of fetal anemia, besides amniocentesis is an invasive method with fetal risk. During the last 10 to 12 years a non invasive method to predict fetal anemia become available: measurement of the peak systolic velocity of the middle cerebral artery. Increased velocity may reflect fetal anemia. Here we present the evidence to support the use of this non invasive method to replace amniocentesis as the standard care in the management of red-cell alloimmunization and other causes of fetal anemia.

KEY WORDS: *Fetal anemia, middle cerebral artery, alloimmunization*

INTRODUCCIÓN

Anemia es la disminución del contenido de glóbulos rojos de la sangre o del contenido de

hemoglobina en los glóbulos rojos, determinando una incapacidad para el transporte de oxígeno a los tejidos. La anemia aumenta el riesgo de morbilidad fetal, tanto por sí misma, como por la

causa que la originó. La concentración normal de hemoglobina fetal, según edad gestacional, ha sido establecida por cordocentesis, catalogando la anemia como leve, moderada o severa según el grado de desviación de la mediana para la edad gestacional (1-3).

Existen varias causas de anemia fetal pudiéndose clasificar en inmune y no inmune (Tabla I). La más común es la destrucción de glóbulos rojos fetales por anticuerpos maternos, fenómeno conocido como isoimmunización. Su principal causa es la sensibilización materna al antígeno D del grupo Rh, que ocurre por el paso de glóbulos rojos fetales RhD(+) a la madre RhD(-). La administración de inmunoglobulina anti-D pre y postnatal a todas las embarazadas Rh(-) ha disminuido la incidencia de la enfermedad hemolítica de 45 por 10.000 nacidos a 10,6 por 10.000 en países desarrollados (4). En Chile la tendencia es similar debido a la norma ministerial que instruye la administración de la inmunoglobulina anti-D a todas las embarazadas Rh(-) no sensibilizadas (5). Sin embargo, no se ha eliminado el problema de la isoimmunización, ya que ésta también puede ser secundaria a otros antígenos del glóbulo rojo fetal, como el grupo clásico (ABO) y a los más de 50 antígenos irregulares (ej. C, c, Kell, etc.) (6).

En las mujeres Rh(-) sensibilizadas, la anemia fetal puede ser sospechada por los antecedentes maternos, los títulos de anticuerpos anti-Rh o por signos ecográficos. Para confirmar la sospecha es necesario un procedimiento invasivo (amniocentesis) para obtener líquido amniótico (LA). En el LA es posible estimar la concentración de bilirrubina que refleja el grado de hemólisis y por ende la anemia fetal. Se realiza una espectrofotometría del LA y se calcula el delta de la densidad óptica a los 450 nm. Este valor se grafica en las curvas de Liley para gestaciones de más de 27 semanas. La curva de Liley tiene tres zonas: zona 1 (enfermedad hemolítica mínima), zona 3 (enfermedad severa) y zona 2 intermedia. En casos de anemia severa deberá decidirse la interrupción del embarazo, o una cordocentesis para confirmar el diagnóstico y efectuar una transfusión intrauterina, según sea la edad gestacional (7).

La amniocentesis y la espectrofotometría del LA es el protocolo estándar para la paciente embarazada Rh(-) sensibilizada. Sin embargo, esta metodología presenta problemas: no puede predecir el desarrollo de anemia de causa no hemolítica como en la isoimmunización al antígeno Kell (8), o anemias de causa no inmunológica y las curvas de Liley no sirven para embarazos menores a 27

semanas. Además, como todo procedimiento invasivo, la amniocentesis y cordocentesis no están exentas de riesgos, tales como rotura ovular, infección intraamniótica, prematuridad e incluso óbito fetal, llegando esta última hasta el 1% (9).

Se sabe que la velocidad de flujo de un fluido es inversamente proporcional a su densidad. Si estimamos la velocidad de flujo sanguíneo fetal, podremos obtener conclusiones respecto de la densidad de la sangre, y el principal componente de su densidad es la concentración de glóbulos rojos. Hoy es posible evaluar la velocidad del flujo sanguíneo fetal mediante el doppler; esta medición es posible en la arteria cerebral media porque permite un abordaje con un ángulo de insonación de 0°. De este modo, se ha propuesto que la medición del peak de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media (PVS de ACM) mediante doppler, es una manera no invasiva y eficiente de predecir anemia fetal, evitando la necesidad de efectuar una amniocentesis, y difiriendo las técnicas invasivas hasta que la transfusión fetal sea necesaria (1-3, 10-16).

Para medir el PVS de la ACM se debe obtener una sección axial del cerebro fetal que incluya el tálamo y cavum septum pelúcido, luego con un movimiento a caudal y usando el doppler color se ubica el polígono de Willis encontrándose el nacimiento de la arteria cerebral media. La arteria proximal al transductor se aumenta a 50% de la imagen, se aplica un volumen de muestreo de 1-2 mm y se ubica a 2 cm distales al origen de la arteria para realizar la medición. El haz del ultrasonido se mantiene en 0° con respecto al flujo arterial. Se obtienen ondas similares en 3 tomas y se elige la más alta. La forma de medición antes descrita permite reproducibilidad inter e intra observador (10).

El propósito de esta revisión es determinar si la magnitud de la evidencia disponible permite el uso rutinario de esta técnica no invasiva, haciendo obsoleto el manejo con amniocentesis, espectrofotometría de LA y manejo según curvas de Liley, en pacientes Rh(-) sensibilizadas, o en otras situaciones de riesgo de anemia fetal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE desde el año 1995 hasta diciembre 2006, usando los términos "Fetal Anemia", "Middle Cerebral Artery (MCA) Peak Systolic Velocity", "MCA Doppler and Fetal Anemia", "Alloimmunization and MCA Doppler".

Se seleccionaron los trabajos en inglés que usaban el PVS de la ACM para predecir anemia fetal no importando su etiología. Los trabajos incluidos fueron de diagnóstico, seguimiento y reporte de casos. Se excluyeron las revisiones sistemáticas y opiniones de expertos.

RESULTADOS

Encontramos 20 publicaciones que cumplieran los criterios propuestos para nuestro análisis, 11 eran estudios prospectivos, 5 retrospectivos y 4 reporte de casos.

En el estudio inicial se determinó en forma transversal los valores del PVS de la ACM en 135 fetos sanos desde las 15 semanas hasta las 42 (1). Los compararon con el PVS de la ACM de 23 fetos en riesgo de anemia que fueron sometidos a cordocentesis para evaluación del hematocrito. Así se establecieron los valores normales del PVS de la ACM en función de la edad gestacional. Determinaron un punto de corte del PVS de la ACM para distinguir los fetos anémicos de los sanos desarrollando un test para detectar anemia fetal usando los datos de ambos grupos. Para confirmar los resultados, éstos fueron aplicados en forma prospectiva a un grupo de 16 fetos en riesgo de anemia. Ninguno de los fetos anémicos de este grupo tuvo valores de PVS de ACM bajo la media normal demostrando que existe una relación inversa entre el PVS de la ACM y el hematocrito fetal (1) (Tabla II). El mismo grupo evidenció, posteriormente, que el PVS de la ACM disminuye al aumentar el hematocrito post transfusión reforzando los resultados anteriores (2).

Usando sus propios datos, estos investigadores estudiaron, de modo prospectivo, la capacidad del PVS de ACM para predecir anemia fetal (3). A 111 fetos que estaban en riesgo de anemia se les realizó un doppler de la ACM previo a la cordocentesis y se compararon con los valores de referencia obtenidos de 256 fetos que fueron sometidos a cordocentesis por otras causas. Encontraron que el límite óptimo del PVS de la ACM para identificar anemia moderada o severa era de 1,5 MoM (múltiplos de la mediana) con una sensibilidad de casi 100% y un 12% de falsos positivos (Tabla II) (3).

La evaluación longitudinal prospectiva, del PVS de ACM, basando en sus resultados la decisión de realizar cordocentesis, en 125 fetos en riesgo de anemia por isoimmunización mostró lo siguiente: se midió PVS de la ACM y de ser normal se controló con mediciones seriadas cada 7 a 14 días, si eran alterados se sometían a cordocentesis. Se tomó el

valor de corte de 1,5 MoM para tomar la decisión de cordocentesis. Hubo 90 fetos con doppler normal de los cuales 2 recién nacidos presentaron anemia. De los 35 fetos con doppler alterados, 28 tenían menos de 35 semanas y 7 más de 35 semanas. Estos últimos fueron inducidos y ninguno tenía anemia al nacer. De los 28 menores de 35 semanas todos fueron sometidos a cordocentesis, 15 tenían anemia moderada o severa, 5 anemia leve y 8 no tenían anemia. Los autores concluyeron que el doppler de ACM tiene una buena sensibilidad y especificidad para anemia moderada y severa antes de las 35 semanas. El método, según estos autores, no es útil después de las 35 semanas para detectar anemia fetal (12) (Tabla II). La evaluación retrospectiva del PVS de ACM y el hematocrito previo a la primera transfusión entre las 15 y 35 semanas mostró una relación significativa entre el aumento de la PVS de la ACM en más de una desviación estándar y el grado de anemia fetal (Tabla III) (13).

Comparación del doppler de ACM con ΔDO 450 nm del líquido amniótico. La evaluación de la capacidad del doppler para predecir anemia, mostró su efectividad y confiabilidad. Posteriormente se hizo necesaria la demostración de su utilidad clínica para el manejo de pacientes en riesgo de anemia, comparándolo con el estándar (espectrofotometría de LA). Se evaluó de modo prospectivo a 28 fetos en riesgo de anemia y coombs positivo (>1/16) manejados con espectrofotometría de LA. Se les midió PVS de ACM previo a la realización de la amniocentesis y cordocentesis, 21 fetos presentaban anemia moderada y 7 severa. Al comparar los resultados para predecir ane-

Tabla I
CAUSAS DE ANEMIA FETAL

<i>Causas de anemia fetal</i>	
<i>Inmunes</i>	
Isoimmunización por glóbulos rojos	
<i>No inmunes</i>	
Alfa talasemias	
Alteraciones enzimáticas	– Déficit de piruvato kinasa
	– Déficit de glucosa fosfato isomerasa
	– Déficit de G6PD
Hemorragia fetomaterna	
Hemorragia intracraneal	
Infección por parvovirus B-19	
Transfusión fetofetal	
Desórdenes mieloproliferativos transitorios	
Leucemia congénita	

Tabla II

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FETAL POR ISOINMUNIZACIÓN RH. RESUMEN DE ESTUDIOS PROSPECTIVOS

<i>Peak de Velocidad Sistólica de Arteria Cerebral Media Fetal</i>						
	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>VPP %</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Mari 1995 (1)	98	50	85	92	2,0	0,03
Mari 2000 (3)	99	76	65	100	4,1	0,02
Zimmerman 2002 (12)	88	87	53	98	6,8	0,14
Nishe 2003 (14)	75	63	60	77	2,0	0,40
Oepkes 2006 (17)	88	82	80	89	5,0	0,15
Promedio	90	72			3,2	0,14
<i>Espectrofotometría de Líquido Amniótico (ΔDO 450nm)</i>						
	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>VPP %</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Nishe 2003 (14)	75	50	53	73	1,5	0,50
Oepkes 2006 (17)	76	77	73	79	3,3	0,32
Promedio	76	64			2,1	0,38

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

LR (+): Likelihood Ratio +

LR (-): Likelihood Ratio -

mia encontraron que la sensibilidad era igual para ambos métodos, tanto para anemia moderada como severa. En cambio la especificidad era claramente superior para el doppler de la ACM (14) (Tabla II).

En otro estudio similar, retrospectivo, se manejó con el esquema convencional (espectrofotometría) a 28 fetos en riesgo de anemia por isoinmunización, a todos se realizó la medición del PVS de la ACM. Fueron sometidos a amniocentesis 24 fetos, 4 no requirieron el procedimiento dado a que no se alteraron los títulos maternos del coombs. A 9 se les realizó cordocentesis encontrándose anemia leve o hematocrito normal a 5 casos, 3 tenían anemia severa y uno moderada. En este estudio el doppler de la ACM fue mejor como predictor de anemia moderada o severa que el manejo convencional con el Δ DO 450 nm del LA (15) (Tabla III).

En un estudio transversal se comparó el doppler de la ACM y el estudio del líquido amniótico como predictores de anemia fetal. Se midió PVS de la ACM a 38 fetos en riesgo de anemia, a 22 de ellos se les realizó amniocentesis. Los investigadores encontraron que ambos test son igualmente eficaces como predictores de anemia fetal, concluyendo que el doppler era levemente mejor teniendo la ventaja de ser no invasivo (16) (Tabla III).

Recientemente se evaluó de modo prospectivo, el doppler de la ACM con la espectrofotometría de LA para predecir anemia fetal, en 165 fetos en riesgo de anemia por isoinmunización. Se observó

que 74 fetos presentaban anemia severa, y 25 fetos presentaban anemia leve. El doppler fue superior al estudio del LA (Tabla II), llevando a los autores a concluir que la amniocentesis puede ser reemplazada por la medición del PVS de la ACM para detectar anemia severa en embarazos Rh negativos sensibilizados (17).

Evolución de los cambios del PVS de la ACM. Uno de los problemas del control de los fetos en riesgo de anemia es que se trata de una patología evolutiva, sea por la progresión del daño o por el tratamiento. Es deseable seguir a estos fetos y adoptar decisiones de tratamiento o interrupción del embarazo. El seguimiento de los fetos es un problema para el manejo clásico pues muchas veces implica amniocentesis seriadas, con los riesgos propios del procedimiento. Existen demostraciones de la utilidad del doppler de ACM en seguimiento de fetos afectados.

Los cambios en la ACM se han establecido longitudinalmente para predecir que fetos desarrollarán anemia severa. Se analizó la factibilidad de usar la pendiente de PVS de la ACM para identificar aquellos fetos que desarrollarán anemia severa y por lo tanto requerirán un control más estricto y periódico. Se encontró que no sólo el grado de desviación de la mediana, del PVS de la ACM, se correlaciona con una disminución en el hematocrito, sino que también se relaciona a la pendiente o tasa de ese cambio, sugiriendo que esta prueba puede ser utilizada en la vigilancia fetal (18).

Tabla III

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FETAL POR ISOINMUNIZACIÓN RH. RESUMEN DE ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

<i>Peak de Velocidad Sistólica de Arteria Cerebral Media Fetal</i>						
	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>VPP %</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Texeira 2000 (13)	83	80	56	94	4,1	0,2
Pereira 2003 (15)	100	91	71	100	11,0	–
Bullock 2005 (16)	64	81	82	62	3,4	0,5
Promedio	82	84			5,1	0,21
<i>Espectrofotometría de líquido amniótico (ΔDO 450nm)</i>						
	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>VPP %</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Pereira 2003 (15)	80	78	44	95	3,6	0,3
Bullock 2005 (16)	53	71	80	42	1,9	0,7
Promedio	67	75			2,7	0,44

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

LR (+): Likelihood Ratio +.

LR (-): Likelihood Ratio -.

En relación a los controles de fetos transfundidos los estudios demuestran que el PVS de la ACM disminuye luego de corregir la anemia, y que no se afecta la validez de los nomogramas en relación a la respuesta al tratamiento, permitiendo el seguimiento de los pacientes transfundidos (2,19,20).

Uso de doppler de ACM para evaluación de fetos en riesgo de anemia por otras causas. Si bien la prueba fue desarrollada y evaluada para predecir el riesgo de anemia por isoimmunización y hemólisis, el PVS de la ACM también ha sido usado como predictor de anemia fetal de otro origen. Dos estudios, uno de diseño prospectivo (21) y uno retrospectivo (22) demostraron más de 90% de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de anemia fetal secundaria a infección por Parvovirus B19 (Tabla IV). Los investigadores concluyen

que el método es confiable no sólo para predecir anemia por isoimmunización sino que además para infección por parvovirus B19, y que la prueba mantiene su utilidad después de las transfusiones (21,22).

Un grupo de investigadores evaluó el uso del PVS de la ACM para diagnosticar anemia fetal posterior a la muerte intrauterina de un gemelo en embarazos monocoriónicos. Se realizó medición del doppler de la ACM, previo a la cordocentesis, en 20 gemelos sobrevivientes monocoriales luego de complicarse por transfusión feto-fetal. En 10 fetos confirmaron anemia. Los investigadores encontraron una correlación estadísticamente significativa entre el PVS de la ACM y la concentración de hemoglobina, concluyendo que en estos casos el doppler de la ACM es un método confiable para predecir anemia en el feto sobreviviente (23) (Tabla IV).

Tabla IV

DOPPLER DE ACM COMO PREDICTOR DE ANEMIA FETAL NO HEMOLÍTICA

<i>Peak de velocidad sistólica de arteria cerebral media fetal</i>						
	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>VPP%</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Delle Chiaie 2001 (21) (Parvovirus B19)	100	100	100	100	–	–
Cosmi 2002 (22) (Parvovirus B19)	94	93	94	93	14	0,06
Senat 2003 (23) (Transfusión feto-fetal)	90	89	90	89	8	0,10
Van Dongen 2005 (24) (Antígeno Kell)	89	89	94	80	8	0,13

Se ha demostrado que la anemia fetal secundaria a la isoimmunización por antígeno Kell no es secundaria a hemólisis (8). Se evaluó de modo prospectivo, en 27 fetos en riesgo de anemia por esta causa, la capacidad del doppler de ACM para predecir anemia fetal. Se observó una muy buena correlación entre los hallazgos del doppler y la concentración de hemoglobina. Los autores concluyen que el doppler del PVS de la ACM es un método confiable como predictor de anemia fetal por inmunización por grupo Kell (24) (Tabla IV).

De un modo similar, aunque en reportes aislados, se ha intentado el uso de la medición de PVS de la ACM como predictor de anemia fetal en etiologías tales como anemia fetal secundaria a sangrado por perforación intestinal en fibrosis quística (25), a un gran corioangioma (26), por alfa talasemia homocigota (27). En todos estos reportes se encontró que el doppler de la ACM fue útil en el diagnóstico y manejo de la anemia.

DISCUSIÓN

Basados en estos estudios podemos afirmar que la medición del PVS de ACM es una prueba confiable en el diagnóstico de anemia fetal. El promedio de sensibilidad reportada es 90% en los estudios prospectivos y 82% en los estudios retrospectivos. La especificidad alcanza 72% y 84% (prospectivos y retrospectivos, respectivamente). Con estos valores calculamos un LR positivo 3,2-5,1 y negativo 0,14-0,21. Esto indica que el resultado de la prueba conlleva cambios moderados en la probabilidad pretest del riesgo de anemia fetal (28). La magnitud del cambio, asociado al riesgo elevado pretest (fetos en riesgo de anemia) determina una conducta médica de tratamiento.

La velocimetría doppler de la ACM como examen predictor de anemia fetal por isoimmunización por Rh fue comparada con la espectrofotometría del LA en estudios tanto retrospectivos como prospectivos demostrando que la medición de PVS de ACM en el manejo de estos casos es similar o mejor que la espectrofotometría (Tablas II-III). Es importante observar que la evaluación de la espectrofotometría del LA como prueba diagnóstica de anemia fetal, muestra un LR de la prueba positiva (2,1-2,7) y negativa (0,38-0,44) que aportan cambios pequeños en la probabilidad pretest (28).

La medición de PVS de ACM es útil en la evaluación longitudinal de los pacientes, incluso en el control postransfusión intrauterina. La sensibilidad como predictor de anemia postransfusión es semejante a la primera evaluación. La medición

de PVS de ACM al ser usada en el seguimiento de pacientes transfundidos permite predecir el momento de la siguiente transfusión. Esta es una característica muy importante de la técnica, puesto que al no ser invasiva, puede repetirse con la frecuencia que se desee permitiendo elegir el momento preciso para efectuar un procedimiento invasivo.

Finalmente, el PVS de ACM es útil para detectar anemia no secundaria a hemólisis con una sensibilidad y especificidad mayores al 90%. Es importante destacar que es una mejor herramienta que la espectrofotometría del LA ya que esta última no es útil en la evaluación de anemia fetal no hemolítica.

Estimamos que la implementación de la medición del PVS de ACM en el manejo de fetos en riesgo de anemia reduce el número de procedimientos invasivos y sus riesgos. Debemos reconocer que su sensibilidad no es absoluta, por lo que su normalidad no asegura ausencia de anemia, y no evita por completo el uso de técnicas invasivas. Del mismo modo su especificidad no es perfecta, y procedimientos invasivos en exceso serán parte de la práctica habitual (Tablas II, III y IV). Es posible que en fetos gravemente enfermos (hidrópicos) se observe aumento del PVS de la ACM en ausencia de anemia debido a cambios hemodinámicos (29).

CONCLUSIÓN

El examen que hoy constituye el estándar de manejo de la isoimmunización fetal (espectrofotometría de LA) dista de ser ideal. En esta revisión demostramos que es además superado por la medición del PVS de ACM. La medición de PVS de ACM como prueba diagnóstica de anemia fetal reemplaza el manejo convencional de la espectrofotometría del LA, al tener una capacidad diagnóstica mayor, ser una prueba no invasiva, permitir la evaluación longitudinal de los casos y ser útil en el diagnóstico de anemia no hemolítica.

Se requiere que todo centro de medicina materno-fetal tenga la capacidad de realizar esta evaluación. Será indispensable la enseñanza y entrenamiento de este examen por parte de los distintos centros formadores de la especialidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, *et al.* Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400- 5.

2. Mari G, Raham F, Olofsson P, Oscan T, Copel J. Increase of fetal hematocrit decreases the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *J Matern Fetal Med* 1997;6:206-8.
3. Mari G, Russell L, Deter RI, Carpenter RI. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity of Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
4. Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA* 1991;265:3270-4.
5. Oyarzún E, Gormaz G, González P, Rioseco A, Hernández A, Poblete A, *et al.* Transfusión intravascular en el manejo de la enfermedad hemolítica perinatal. Reevaluación de nuestra experiencia Rh. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1996;61(5):341-8.
6. Segata M, Mari G. Fetal anemia: new technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16(2):153-8.
7. Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-70.
8. Vaughan J, Manning M, Warwick R, Letsky E, Murray N, Roberts I. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;338:798-803.
9. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complication of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1339-44.
10. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: Technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005;24:425-30.
11. Oepkes D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:83-89.
12. Zimmermann R, Durig P, Carpenter RL, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red-cell alloimmunization -A prospective, multicenter trial with intention to treat. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:746-52.
13. Texeira JMA, Duncan K, Letsky E, Fisk NM. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:205-8.
14. Nishie E, Brizot M, Liao A, Carvalho M, Toma O, Zugaib M. A comparison between middle cerebral artery peak velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:214-9.
15. Pereira L, Jenkins TM, Berghella V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1002-6.
16. Bullock R, Martin W, Coomarasamy A, Kilby M. Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD450. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:331-4.
17. Oepkes D, Seaward G, Vandenbusche FPHA, Windrim R, Kigdom J, Beyene J, *et al.* Doppler ultrasound versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156-64.
18. Detti L, Mari G, Akiyama M, Cosmi D, Moise K, Stefos T, *et al.* Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:937-9.
19. Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet Gynecol* 2002;99:211-5.
20. Sikkil E, Vandenbusche FPHA, Oepkes D, Klumper FJCM, Teunissen KAK, Meerman RH, *et al.* Effect of an increase of the hematocrit on middle cerebral artery peak and umbilical vein maximum velocities in anemic fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:472-8.
21. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:232-6.
22. Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, Detti L, Akiyama M, Murphy J, *et al.* Non invasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1290-3.
23. Senat M, Loizeau S, Couderc S, Bernard JP, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one mono chorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1320-4.
24. Van Dongen H, Klumper FJCM, Sikkil E, Vandenbusche FPH, Oepkes D. Non invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:341-5.
25. Rijhsinghani A, Hansen W, Phan B. Cystic fibrosis presenting as fetal anemia. A case report. *J Reprod Med* 2002;47:686-8.
26. Hamill N, Rijhsinghani A, Williamson R, Grant S. Prenatal diagnosis and management of fetal anemia secondary to a large chorioangioma. *Obstet Gynecol* 2003;102(part 2):1185-8.
27. Leung W, Oepkes D, Seaward G, Ryan G. Serial sonographic findings of four fetuses with homozygous alpha-thalassemia-1 from 21 weeks onwards. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:56-9.
28. Vera C, Letelier LM, Carvajal J. Guía para el análisis crítico de estudios que evalúan exámenes diagnósticos. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2005;70(3):196-202.
29. Shah N, Martin WL, Whittle MJ. Middle cerebral artery Doppler velocimetric assessment in two cases of hydrops fetalis without fetal anaemia. *Prenat Diagn* 2004;24:17-18.

Casos Clínicos

EMBOLIZACIÓN DE ARTERIAS UTERINAS EN EL TRATAMIENTO DE MIOMAS UTERINOS SINTOMÁTICOS

Soledad Loyola Z.¹, Mario Fava P.¹, Rodrigo Macaya P.², Luis Meneses Q.¹

¹Unidad de Radiología Intervencional y Terapia Percutánea, Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Unidad de Reproducción Humana, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Los miomas uterinos pueden ser causa de menstruaciones abundantes y prolongadas, de síntomas por compresión de órganos vecinos e infertilidad. La embolización de arterias uterinas es una terapia mínimamente invasiva que se ha constituido en una alternativa terapéutica a la histerectomía y la miomectomía múltiple, para el tratamiento de miomas uterinos sintomáticos, en mujeres que no desean fertilidad futura. Esta consiste en ocluir ambas arterias uterinas mediante partículas, con el objetivo de producir infarto isquémico de los miomas, y con ello, reducir su tamaño y controlar los síntomas. La presente comunicación muestra una de las primeras pacientes tratadas con esta técnica en nuestro país, con éxito en el control de síntomas de sangrado genital y compresión vesical, con seguimiento de un año.

PALABRAS CLAVES: *Embolización de arterias uterinas, embolización uterina, mioma uterino*

SUMMARY

Uterine fibroids may cause menorrhagia, infertility and a pressure effect over other pelvic organs. Uterine artery embolization (UAE) is a minimally invasive technique for treating fibroids. It has become a therapeutic alternative to hysterectomy and multiple myomectomy, for the treatment of symptomatic uterine fibroids in women do not wishing maintain their fertility. This technique consist in occluding both uterine arteries injecting small particles to cause infarction of fibroids, reducing their size and control bleeding and mass symptoms. This communication presents one of the first cases treated in our country by UAE with good symptoms control at one year follow-up.

KEY WORDS: *Uterine artery embolization, uterine embolization, uterine fibroids*

INTRODUCCIÓN

Los miomas uterinos pueden ser causa de menstruaciones abundantes y prolongadas, de síntomas por compresión de órganos vecinos e infertilidad (1). El tratamiento establecido para los miomas sintomáticos es la cirugía, ya que las terapias médicas no son efectivas a largo plazo.

La embolización de las arterias uterinas (EAU)

para el tratamiento de miomas uterinos sintomáticos es una terapia mínimamente invasiva descrita en 1995 (2). Este procedimiento ha presentado un gran desarrollo en la última década y se ha transformado en una alternativa terapéutica a la histerectomía y la miomectomía múltiple, en mujeres que no desean fertilidad futura (3-6). Esta consiste en ocluir ambas arterias uterinas mediante partículas, con el objetivo de producir infarto isquémico

mico de los miomas, y con ello, reducir su tamaño y controlar los síntomas.

La presente comunicación presenta una de las primeras pacientes tratadas en nuestro país con esta técnica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 49 años, sin hijos, portadora de miomas uterinos sintomáticos, con anemia ferropiva secundaria a hipermenorrea, además presenta dismenorrea y dispareunia, con antecedentes de miomectomía múltiple hace 7 años. Refiere recurrencia de los síntomas en los últimos 3 años, agregándose molestias por compresión vesical y poliaquiuria. La evaluación por ultrasonido efectuada un año antes mostró múltiples miomas, los mayores de 2,7 y 3 cm. Se indica cirugía la que es rechazada. Citología de cuello uterino normal.

La resonancia magnética (RM) de pelvis mostró un útero aumentado de tamaño de 9,9 x 8,6 x 6,3 cm, con al menos 5 miomas intramurales, el mayor de 6 cm de diámetro. Endometrio y zona de transición endometrio-miometrial normales, descartaron adenomiosis (Figura 1). Pruebas de coagulación normales.

La embolización de arterias uterinas se efectuó bajo anestesia local y sedación consciente con fentanilo 0,1 mg y midazolam 2 mg.

Se realizó embolización bilateral de arterias uterinas con partículas de polivinil alcohol de 500 a 700 micrones, hasta observar estasis en arterias uterinas proximales. La angiografía mostraba hipertrofia de arteria uterina derecha y de las ramas que nutren el mioma mayor (Figura 2).

La paciente fue manejada con protocolo de analgesia habitual, controlada por la paciente con

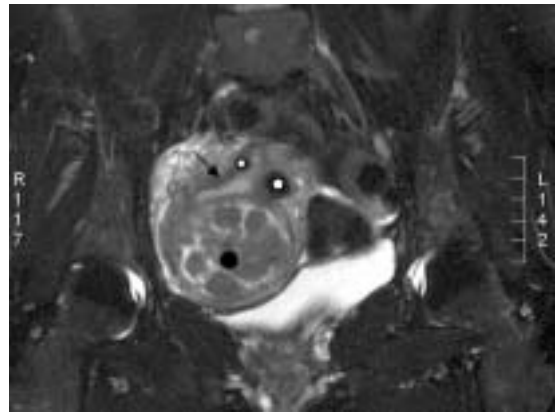


Figura 1. Resonancia magnética de pelvis: útero aumentado de tamaño, con múltiples miomas intramurales (asteriscos blancos), el mayor de 6 cm de diámetro (asterisco grande negro). Endometrio y zona de transición endometrio-miometrial normales (flecha).

bolos de 1 mg de morfina durante las primeras 24 horas y luego, con oxicodona 20 mg cada 12 horas, ibuprofeno 400 mg cada 8 horas y paracetamol 500 mg cada 6 horas, vía oral, en dosis decrecientes por 5 días.

A los 2 meses presentó dolor hipogástrico moderado y descarga vaginal de flujo de mal olor que fue tratado con óvulos de metronidazol 500 mg por 10 días. No presentó fiebre, leucocitosis ni compromiso del estado general.

Las menstruaciones disminuyeron en intensidad a partir del tercer mes, siendo de magnitud normal en control clínico a los seis meses. La RM mostró significativa reducción del tamaño de los múltiples miomas y útero, midiendo el mioma mayor 1,5 cm, con mínima impregnación del contras-

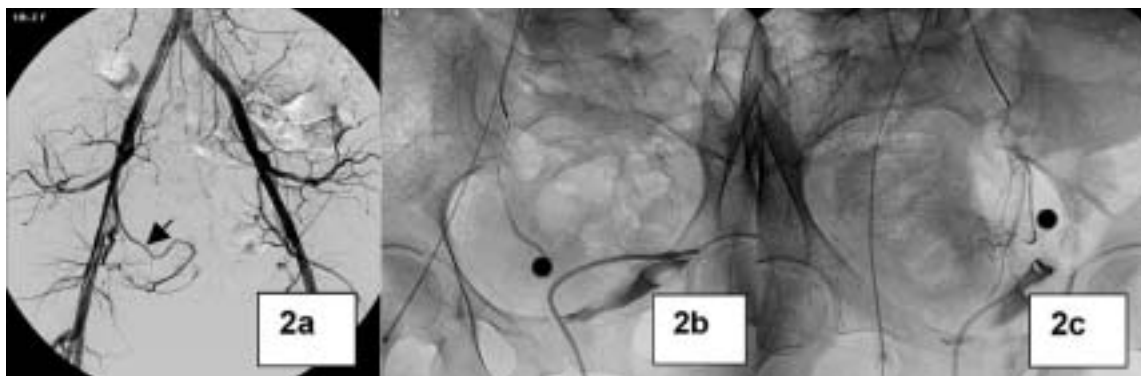


Figura 2. Angiografía. 2a. Angiografía inicial muestra hipertrofia de arteria uterina derecha (flecha) y de ramas que nutren el mioma dominante. 2b y 2c. Angiografías de control postembolización muestran oclusión de arterias uterinas principales derecha e izquierda respectivamente (asteriscos).

te y con signos de vaciamiento a la cavidad endometrial. El resto de los miomas no muestra vascularización (Figura 3). En el control clínico a los 12 meses, la paciente se mantiene sin recurrencia de los síntomas, con menstruaciones normales.

DISCUSIÓN

Se estima que desde el primer caso publicado en 1995 (2) hasta ahora, más de 50.000 mujeres en el mundo han sido tratadas mediante este procedimiento (7). En Chile, esta terapia se comenzó a realizar recientemente. La paciente que presentamos es una de ellas, con 12 meses de seguimiento.

La EAU está indicada en mujeres premenopáusicas, sin deseos de nuevos embarazos, portadoras de miomas uterinos documentados por métodos de imágenes, que den cuenta de los síntomas y descartadas otras patologías que puedan causarlos (8).

Las pacientes deben tener evaluación ginecológica e intervencional completa. La RM es el método de elección para el estudio por imágenes previo al tratamiento, así como en el seguimiento. En un estudio reciente, la RM cambió el diagnóstico inicial en 18% de las pacientes y en 22% cambió el tratamiento inmediato (9). La RM permite predecir la respuesta terapéutica, ya que aquellos miomas hipervasculares responden mejor a la embolización (9).

Múltiples trabajos apoyan la mejoría de los síntomas de sangrado y por efecto de masa asociados a los miomas. El American College of Obstetrics & Gynecology, ha señalado que la EAU provee un adecuado alivio tanto de los síntomas hemorrágicos como de masa producidos por miomas, con baja tasa de complicaciones (7). Una revisión en la cual se analizaron 11 publicaciones con 2126 procedimientos, encontró mejoría en los síntomas por sangrado en 88% de las pacientes (rango: 79-98%), y 71% en los síntomas por efecto de masa (rango: 64-98%). En cuanto a la variación de volumen en el caso de un mioma dominante, éste disminuyó de tamaño entre 20 y 60% (10).

El registro FIBROID evaluó el resultado sintomático a un año de este procedimiento en 1797 pacientes. Para ello utilizó un cuestionario estandarizado y validado, el cual a mayor puntaje, mayor sintomatología e impacto en la calidad de vida. El puntaje promedio pre-procedimiento fue de 59,8 y a los 12 meses de 19,2 ($p < 0,001$) (11).

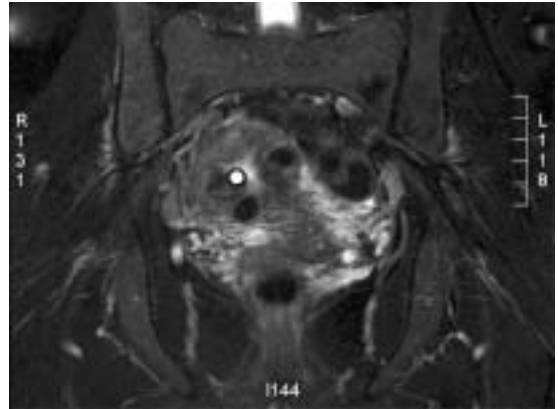


Figura 3. Resonancia magnética de pelvis 6 meses postembolización. Muestra reducción de tamaño del útero y de los miomas, el mayor mide actualmente 1,5 cm (asterisco).

La satisfacción de las pacientes luego del tratamiento quirúrgico y la embolización es alta y similar en ambos grupos (86% en EAU y 88% en histerectomía) (12).

Recientemente han sido publicados los resultados de un trabajo aleatorio randomizado, comparando resultados en calidad de vida posterior a la EAU y cirugía. No hubo diferencias en los puntajes de calidad de vida al año. La recuperación fue más rápida en el grupo embolizado ($p < 0,001$). La satisfacción de las pacientes al año fue de 88% y 93%, en el grupo embolizado y operado respectivamente, diferencia no significativa ($p = 0,32$) (13). La recuperación post EAU es habitualmente rápida y sin complicaciones. Generalmente requiere reposo aproximado de 10-15 días. La EAU se asocia con un síndrome post-embolización constituido por dolor pelviano, decaimiento, náuseas y vómitos. Estos síntomas se presentan en grado variable durante las primeras horas y responden bien a analgésicos, anti-inflamatorios y/o narcóticos, como fue el caso de esta paciente.

Una revisión sistemática de la EAU publicada por The Cochrane Database señaló que la EAU aventaja a la histerectomía (vaginal y abdominal) en tiempos de hospitalización más cortos, en promedio 3,27 días menos en el grupo sometido a EAU ($p < 0,001$) y en regreso a sus actividades cotidianas en tiempo significativamente menor (9,5 días + 7,2 días versus 36,2 + 20,5 días) ($p < 0,001$) (14).

Pueden ocurrir hematomas en el sitio de punción femoral, reacciones adversas al contraste,

embolización no selectiva, infecciones uterinas (endometritis y piometra), expulsión de miomas submucosos y/o amenorrea transitoria o permanente. El tejido infartado puede ser expulsado a la cavidad uterina, como ocurrió en esta paciente, respondiendo bien a los antibióticos.

Uno de los principales trabajos prospectivos aleatorios que comparan EAU e histerectomía es el "EMMY TRIAL" (15,16). Este no encontró diferencia significativa en la frecuencia de complicaciones mayores entre ambos procedimientos. En este punto cabe precisar que se consideró la necesidad de transfusión como una complicación menor. El grupo de pacientes con histerectomía requirió transfusión en 10/75 pacientes (13%) versus ninguno de los pacientes sometidos a EAU (0/29). La necesidad de transfusión es definida por el American College of Obstetrics & Gynecology como un evento adverso mayor. En consideración a esto, habría significativamente más complicaciones mayores en el grupo de pacientes sometidos a histerectomía (17). Asimismo, al comparar el éxito técnico de los procedimientos, se reporta imposibilidad de realizar la EAU en 5,3% y la histerectomía en 0%. Sin embargo, no se hace mención a la necesidad de conversión de 4 pacientes de histerectomía vaginal a vía abdominal. Si la conversión se considera como falla técnica, la tasa de falla técnica en histerectomías vaginales sería 6,7% (17).

En el registro REST, las complicaciones mayores relacionadas a los procedimientos fueron algo mayores en el grupo operado, aunque sin significancia estadística. Esto sería diferente si no se incluyen en las complicaciones mayores del grupo embolizado a 3 pacientes con diagnóstico de cáncer mamario (2) y adrenal (1). Hubo en esta serie 9% de pacientes embolizadas que requirieron otra intervención a 1 año, por persistencia de los síntomas y 2% en el grupo operado (13).

Uno de los principales problemas en la EAU es la posibilidad de recurrencia de los miomas a largo plazo. Esto ha sido reportado en un amplio rango (5-29%) (10). En comparación, la recurrencia después de miomectomía ha sido reportada entre 23 y 38% a largo plazo (18-19).

En relación a la permanencia del control de los síntomas, Katsumori y cols (20), publicaron un trabajo prospectivo de 96 pacientes, con control de la sintomatología a 5 años cercana al 90%.

CONCLUSIÓN

La evidencia disponible señala que la embolización de arterias uterinas es una alternativa tera-

péutica efectiva y con resultados de seguridad al menos comparables con los métodos de tratamiento quirúrgicos para el tratamiento de los miomas sintomáticos en mujeres que no deseen mantener fertilidad. Esta técnica ha mostrado requerir menor tiempo de hospitalización y reincorporación más rápida de las pacientes a la vida cotidiana, con alto porcentaje de satisfacción de las pacientes. El caso que presentamos logró con éxito el control de los síntomas de sangrado y de masa en el seguimiento a un año plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lumsden MA. Embolization versus myomectomy versus hysterectomy. Which is best, when? *Hum Reprod* 2002;17:253-9.
2. Ravina JH, Herbretreau D, Ciraru-Vigueron N, *et al*. Arterial embolization to treat uterine myoma. *Lancet* 1995;346:671-2.
3. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow-up. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:1262-72.
4. Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, *et al*. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology* 2000;215:428-31.
5. Pron G, Bennett J, Common A, *et al*. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril* 2003;79:120-7.
6. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, *et al*. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001;98:29-34.
7. Goldberg J, Bussard A, McNeil J, Diamond J. Cost and reimbursement for three fibroid treatments: abdominal hysterectomy, abdominal myomectomy, and uterine fibroid embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:54-8.
8. Marshburn PB, Matthews ML, Hurst BS. Uterine artery embolization as a treatment option for uterine myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:125-44.
9. Omary RA, Vasireddy S, Chrisman HB, *et al*. The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:1149-53.
10. White A, Spies J. Uterine fibroid embolization. *Tech Vasc Interv Radiol* 2006;9(1):2-6.
11. Spies J, Myers ER, Worthington-Kirsch R, *et al*. The FIBROID registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1309-18.
12. Pinto I, Chimeno P, Romo A, *et al*. Uterine Fibroids: Uterine artery embolization versus abdominal hyste-

- rectomy for treatment. A prospective randomized and controlled trial. *Radiology* 2003; 226(2): 425-31.
13. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, *et al.* Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. The REST committee. *N Engl J Med* 2007;356:360-70.
 14. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids (Review) *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; Jan 25;(1):CD005073. Review.
 15. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, *et al.* Uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroid tumors (EMMY Trial): periprocedural results and complications. *J Vasc Inter Radiol* 2006;17:471-80.
 16. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, *et al.* Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): Peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(5):1618-29.
 17. Katsumori T, Kasahara T. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial). Letter. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (4):1190.
 18. Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Villa L. Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:385-9.
 19. Acien P, Quereda F. Abdominal myomectomy: Results of a simple operative technique. *Fertil Steril* 1996;65:41-51.
 20. Katsumori T, Kasahara T, Akazawa K. Long-term outcomes of uterine artery embolization using gelatin sponge particles alone for symptomatic fibroids. *AJR* 2006;186:847-53.
-

Casos Clínicos

TUMOR OVÁRICO DE BAJO POTENCIAL MALIGNO (BORDERLINE): PATRÓN SEROSO MICROPAPILAR

Patricio Cisterna C.¹, Ricardo Orellana H.¹, Andrés Freire H.¹

¹Unidad de Oncología Ginecológica, Servicio Ginecología y Obstetricia, Hospital San Juan de Dios.

RESUMEN

Se describen los tumores de bajo potencial maligno (borderline), su importancia clínica y la conducta terapéutica recomendada a partir de los conocimientos actuales. Se destaca la existencia de la variedad micropapilar la que según algunos autores presenta una mayor frecuencia de implantes invasivos y de recurrencias a corto y mediano plazo, lo que requeriría una conducta más activa. Se describe la importancia de los implantes invasivos y la microinvasión. Se presentan dos casos clínicos con su respectiva histología.

PALABRAS CLAVES: *Tumores ováricos de bajo potencial maligno*

SUMMARY

The tumours of low malignant potential or borderline, their clinical importance and the recommended therapeutic approach from the present knowledge are described. The existence of a micropapilar variety, according to some authors, presents a greater frequency of invasive implant and recurrences to short and medium term, which would require a more active conduct. The importance of invasive implant and the microinvasion is described. Two clinical cases with their respective histology are presented.

KEY WORDS: *Borderline ovarian tumors*

INTRODUCCIÓN

Los tumores ováricos de bajo potencial maligno o borderline (BPM), son tumores epiteliales de este órgano que tienen comportamiento biológico intermedio entre las lesiones benignas y el carcinoma invasor del ovario. Son neoplasias que presentan una mayor proliferación epitelial que los tumores benignos, pero sin invasión destructiva del estroma. La mayoría se diagnostica en etapas precoces (Etapa I), y representan aproximadamente el 15% de los tumores ováricos. Las variedades serosos y mucinosos son los más frecuentes, se presentan en promedio 10 años antes que los carcinomas y la sobrevida es del 95% a 10 años (1-4). En los tumores BPM se han observado los mismos factores epidemiológicos que en el carci-

noma invasor y también los mismos factores de protección, su frecuencia es mayor en mujeres alrededor de los 40 años de edad.

Fueron descritos por Taylor en 1929, e incluidos en la clasificación FIGO en 1971 y OMS en 1973 para todas las clases de tumores epiteliales, sin embargo, la mayor experiencia se dispone casi exclusivamente de las categorías seroso y mucinoso. El diagnóstico histopatológico se basa en las características de la lesión primaria por la presencia de proliferación epitelial, con formación de papilas, atipias nucleares, actividad mitótica de grado variable y por la ausencia de invasión estromal, hecho que caracteriza a los carcinomas (5,6).

Los tumores de BPM son básicamente una enfermedad intraperitoneal, más que retroperitoneal. Pueden ser localizados o extensos, tampoco

debe influir en el diagnóstico la presencia de implantes e inclusiones en linfonodos (metástasis), ya que tanto los tumores de bajo potencial maligno como los carcinomas pueden dar metástasis. Se pueden acompañar de implantes peritoneales, los que son más frecuentes en la variedad serosa. En los mucinosos este adquiere la forma de pseudomixoma, el cual puede coincidir con un tumor primario del apéndice cecal. Las posibilidades de transformación maligna de estos tumores es menor al 1%.

Los criterios empleados para el diagnóstico de un tumor epitelial de bajo potencial maligno se han restringido exclusivamente a dos puntos esenciales:

1. Presencia de dos o más de los siguientes hallazgos:

- Estratificación celular
- Atipias nucleares
- Aumento del número de mitosis
- Crecimiento yemante: Desprendimiento de grupos celulares a espacios quísticos

2. Ausencia de invasión del estroma en el tumor primario.

TUMOR SEROSO DE BPM

La mayoría de las neoplasias serosas de BPM, se caracterizan por la presencia de lesiones quísticas que contienen pequeñas proyecciones papilares que crecen en la superficie interna del quiste y pueden desprenderse (7,8,9). Sin embargo, no es raro ver tumores serosos de BPM en los cuales las papilas crecen también en la superficie externa (variedades exofíticas). Microscópicamente el epitelio es estratificado, de dos o más capas celulares con atipias nucleares, formación de papilas y pequeños acúmulos celulares que se desprenden del epitelio, aumento de la actividad mitótica, pleomorfismo celular, con ausencia de invasión. En ocasiones descartar invasión puede ser difícil.

Los tumores serosos de BPM, se pueden acompañar de enfermedad extraovárica, denominados implantes peritoneales, presentes en 20-40% de los casos. Estos se han clasificado en implantes no invasivos (epiteliales y desmoplásicos) e implantes invasivos. La importancia radica en que la existencia de enfermedad extraovárica invasiva determina mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de recurrencia aun décadas después del diagnóstico inicial. Por eso es importante determinar la presencia o no de implantes que pueden ser focales, por lo tanto, es necesario realizar un buen muestreo del peritoneo (10-13).

Se ha descrito también la presencia de inclusiones epiteliales en linfonodos en pacientes con tumores serosos de BPM, muy difícil de diferenciar de una metástasis. Otra lesión hallada con frecuencia es la presencia de endosalpingiosis en los linfonodos, algunas veces, las áreas de endosalpingiosis pueden mostrar abundante proliferación celular, que puede tener la apariencia de un implante invasivo dentro de los senos de los ganglios linfáticos. La mayoría de los patólogos no están familiarizados con la presencia de metástasis en linfonodos en caso de tumores serosos de BPM debido a que generalmente no se realiza linfadenectomía en esta patología (8,10).

Existen aun muchas preguntas sin respuesta con respecto al estado de los linfonodos en los tumores serosos de BPM.

Implantes peritoneales y linfonodos. Uno de los aspectos más controvertidos de los tumores serosos de BPM, es su asociación con implantes peritoneales en una proporción variable estimada entre un 15 y 40% de los casos. Aunque pueden presentarse en todas las formas neoplásicas, se observan con mayor frecuencia en las pacientes portadoras de tumores con comportamientos exofíticos. El aspecto histológico de los implantes peritoneales suele reproducir, aunque no de forma absolutamente constante el propio del tumor primario, destacando la ausencia de signos de invasión destructiva.

Los implantes peritoneales se han clasificado en función de su comportamiento con respecto al estroma en no invasivos e invasivos. El primer tipo, caracterizado por la presencia de proliferaciones glandulares análogas al del tumor primario, pueden subdividirse a su vez en epitelial y desmoplásicos. En los implantes de tipo invasivo el estroma parece infiltrado por células tumorales que penetran en su interior, formando pequeños agregados o clusters, desorganizándose su arquitectura normal. En tales casos el aspecto global de los focos tumorales remeda vagamente el propio del adenocarcinoma seroso de bajo grado. Aunque el significado biológico de los implantes invasivos no se conoce todavía con exactitud, parece que existe un impacto en la supervivencia en pacientes con implantes invasivos, en función de la atipia nuclear y de la actividad mitótica. Además de la superficie peritoneal, se pueden encontrar lesiones serosas tipo BPM en linfonodos pélvicos y paraórticos.

En la generalidad de los casos resulta imposible determinar con precisión si los focos ganglionares representan verdaderas metástasis u obe-

decen al desarrollo sincrónico de una neoplasia serosa de BPM, a partir de inclusiones müllerianas benignas preexistentes. Lo que si parece poder aceptarse, de acuerdo con el estudio de las escasas series publicadas, es que este hallazgo, independientemente de su histogénesis, no afecta negativamente a la evolución de la enfermedad (14,15,16).

Microinvasión. Los tumores serosos de BPM pueden ser focalmente microinvasivos. Si bien estos tumores no se diferencian microscópicamente de los BPM típicos, desde el punto de vista histológico se caracterizan por presentar pequeños focos de elementos celulares con abundante citoplasma eosinófilo a modo de nidos, en el interior del estroma. Dicha forma de presentación no parece, al menos con los datos disponibles, modificar el pronóstico global de la enfermedad (19,20). La evolución de los casos publicados indica que los tumores microinvasivos poseen un comportamiento similar al de las variedades BPM típicas y que en consecuencia la conservación del útero y del ovario contralateral constituye una medida razonable en mujeres jóvenes deseosas de preservar la fertilidad.

TUMORES SEROSOS DE BPM CON PATRÓN MICROPAPILAR

Dentro de los tumores ováricos de BPM de tipo seroso, hay lesiones que son muy proliferativas, que muestran un patrón micropapilar, implantes invasivos, áreas de microinvasión y metástasis en linfonodos. Debido a esto se ha llegado a hablar de variantes benignas y malignas, dentro de estas últimas se encuentra una nueva forma descrita por Kurman en 1996, el Carcinoma Seroso Micropapilar (CSMP), que no presenta invasión pero tiene una estructura papilar muy fina que puede acompañarse de implantes invasivos que se comporta en forma agresiva y debiera considerarse como un carcinoma seroso en su tratamiento.

El CSMP carece de crecimiento infiltrativo destructivo pero desarrolla mayor riesgo de bilateralidad, comportamiento exofítico, implantes invasivos estadios clínicos más avanzados, recurrencia y mortalidad por lo tanto se plantea el diagnóstico diferencial con un carcinoma seroso de bajo grado. Esto explicaría la mayoría de los casos previamente clasificados como de BPM que progresan a una neoplasia maligna y que corresponde aproximadamente al 5 a 10 % (17,18). Otros patólogos opinan que los tumores serosos de BPM con áreas micropapilares están asociados a implantes inva-

sivos más frecuentemente que los tumores borderline serosos que no presentan áreas micropapilares. También se observan en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, por lo tanto el índice de recurrencia es más alto, pero la sobrevida global es similar al resto de estos tumores. Ellos concluyen que la presencia de áreas micropapilares es una característica muy importante debido a que se asocia con un estadio más avanzado de la enfermedad y con implantes invasivos. Sin embargo, estos casos debieran ser designados como "tumores serosos de BPM con áreas micropapilares" en lugar de carcinomas serosos micropapilares.

TUMORES MUCINOSOS DE BPM

Los tumores mucinosos de BPM son microscópicamente indistinguibles de sus contrapartidas benignas y malignas. Son quísticos y multiloculares, pueden tener áreas sólidas sin que esto lo cambie de categoría.

El diagnóstico es exclusivamente microscópico, más difícil que en el caso de los tumores serosos y se requieren de múltiples cortes histológicos de buena calidad técnica para poder asegurar la ausencia de invasión. Los principales criterios para diferenciar un tumor mucinoso de bajo potencial maligno de un adenocarcinoma mucinoso, especialmente para reconocer la invasión del estroma son los siguientes:

- Encontrar brotes sólidos en la periferia del tumor.

- Aún en ausencia de invasión claramente identificable, los tumores mucinosos con atipias, y que presentan una estratificación superior a 4 capas celulares, deben ser clasificados como carcinomas mucinosos, pues tienen un comportamiento más agresivo.

- La presencia de mucina extraglandular no es criterio de invasión pues en el pseudomixoma y en tumores benignos también se observa.

Hay proliferación epitelial con estratificación, atipia celular y actividad mitótica variable, con ausencia de invasión capsular o estromal. El 15% se asocia con pseudomixoma peritoneal y mucocoele apendicular. Sólo el 2 a 4% de estos tumores presenta recurrencia o enfermedad metastásica. La ascitis mucinosa difusa o localizada que tiene su origen en adenocarcinomas mucinosos del tubo digestivo, páncreas y ovario se define como pseudomixoma peritoneal

Etapificación y tratamiento. La etapificación es necesaria porque entre un 25 a 30% de los casos

aparentemente limitados al ovario, presentan diseminación extraovárica subclínica intraperitoneal y retroperitoneal. En las variedades mucinosas sería necesario etapificar debido a su heterocigocidad genética y su potencialidad maligna. En los tumores mucinosos es conveniente hacer apendicectomía dado el riesgo de un tumor primario sincrónico en ese órgano. Además existe un 20% de posibilidad que se trate de un cáncer invasor y no de un tumor de BPM (21,22,23).

El tratamiento quirúrgico puede ser:

– Ultraconservador: quistectomía con márgenes quirúrgicos negativos. Existe mayor riesgo de recidiva (15%).

– Conservador: ooforectomía unilateral, si desea conservar fertilidad.

– Radical: ooforectomía bilateral con histerectomía total, linfadenectomía y citorreducción en los casos de diseminación tumoral macroscópica.

La cirugía es el tratamiento de elección, adquiere importancia fundamental la resección tumoral máxima, en especial en los pocos casos de etapas avanzadas y recidivas.

Ante un hallazgo intraoperatorio y biopsia por congelación no concluyente, es preferible esperar el informe diferido y un segundo tiempo operatorio con equipo quirúrgico adecuado, debido a un subdiagnóstico de focos de invasión hasta en un 27%. El patrón de tratamiento es etapificación quirúrgica primaria y citorreducción (24,25).

Si el ovario residual es macroscópicamente sano y se pretende conservar la fertilidad, no es recomendable la biopsia de ovario. No se han demostrado metástasis si no hay tumor en la superficie del ovario. La supervivencia de la etapa IA a 10, 15 y 20 años es superior a 95% (26,27).

El 74% de las recidivas de tumores de BPM son como cáncer invasor. La cirugía de citorreducción secundaria parece ser el único tratamiento efectivo para pacientes con enfermedad recurrente pero puede aumentar el riesgo de complicaciones intra y postoperatorias, incluyendo la necesidad de resecciones extensas de intestino, infecciones y fístulas. En pacientes con enfermedad avanzada o enfermedad residual después de cirugía inicial, el pseudomixoma peritoneal o los implantes invasivos son considerados de alto riesgo de enfermedad recurrente (28).

La terapia adyuvante (quimioterapia en base a platino) es poco eficaz, por lo que no está indicada.

Casi todas las pacientes con tumor ovárico de BPM recurrente tienen enfermedad localizada dentro de la cavidad abdomino-pelvíana, siendo in-

usual las metástasis a distancia y su manejo es la resección quirúrgica. La cirugía de citorreducción secundaria es recomendada para pacientes con enfermedad recurrente aún cuando laparotomías repetidas son indicadas en el pseudomixoma peritoneal.

CASOS CLINICOS

Caso 1: Paciente de 54 años, G2P2A0. Antecedentes de salpingectomía bilateral en marzo de 1980 por salpingitis aguda bilateral. Extracción de DIU ectópico por laparotomía en noviembre de 1980, absceso de tabique rectovaginal tratado en forma conservadora en agosto de 1983. En junio de 1998 se realiza histerectomía más ooforectomía bilateral por enfermedad inflamatoria pélvica y proceso adherencial severo de la pelvis.

La biopsia diferida demostró en anexo derecho un cistoadenocarcinoma seroso de BPM (Figura 1). La paciente permanece en control sin evidencias de enfermedad hasta enero de 2004, en que es intervenida de urgencia por sospecha de hernia crural izquierda complicada, que correspondió a linfonodo inguinal necrosado; la biopsia demostró ganglio linfático infiltrado por proliferación neoplásica de estirpe epitelial, metástasis de carcinoma seroso papilar con formación de papilas y abundantes cuerpos de psamoma (Figura 2). El escáner demostró tumor pélvico y carcinomatosis peritoneal extensa, sin ascitis. Por lo que se etapificó como cáncer epitelial del ovario etapa III C, seroso papilar, indicándose quimioterapia con platino, la que no presentó respuesta por lo que se indica cambio de esquema a taxol más platino. Paciente rechaza cirugía citoreductora. A diciembre de 2006 la paciente sobrevive con enfermedad.

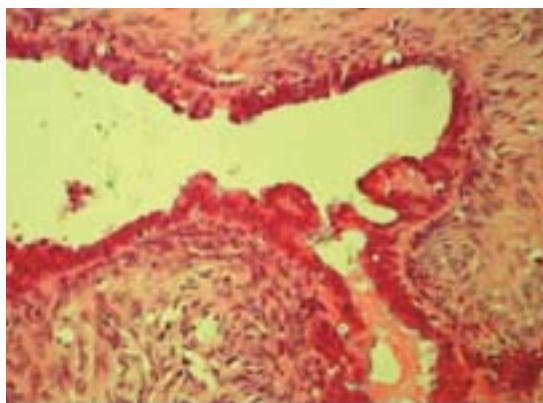


Figura 1. Cistoadenocarcinoma seroso micropapilar de BPM con proyecciones papilares intraquísticas (Caso 1).

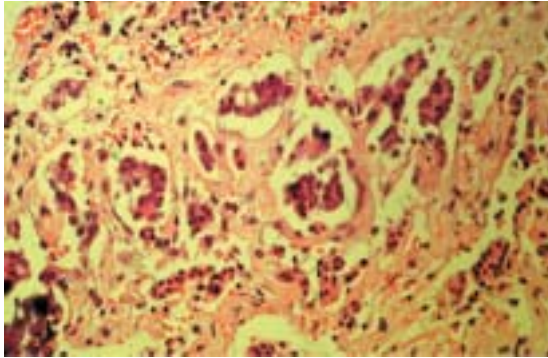


Figura 2. Infiltración de linfonodo por carcinoma seroso de BPM micropapilar (Caso 1).

Caso 2: Paciente de 44 años, G5P5A0. Se presenta en noviembre de 2003 en urgencia ginecológica por dolor abdominal. Por clínica y ecografía se detecta tumor quístico anejal derecho complejo de 11 x 7 cm. Ingresa con el diagnóstico de tumor ovárico complicado. La laparotomía exploradora detecta tumor ovárico quístico bilateral de 13 x 11 cm a izquierda, torcido y necrosado y a derecha de 8 x 8 cm. Se procede a realizar tumorectomía ovárica bilateral e hysterectomía total. No se detectó enfermedad extra ovárica.

El informe histológico confirmó la presencia de cistoadenoma complicado con necrosis isquémica a izquierda, y tumor seroso de BPM con 40% de patrón micropapilar a derecha (Figuras 3 y 4). Marcador tumoral Ca 125 y estudio de diseminación negativos al cuarto mes post operatorio. A la fecha la paciente sobrevive sin evidencia de enfermedad.

CONCLUSIONES

Los tumores borderline o de BPM son un amplio grupo de neoplasias ováricas que van desde

variantes benignas de evolución muy lenta y de buena respuesta al tratamiento conservador, hasta variedades agresivas, recientemente descritas, que se caracterizan por presentarse en estadios más avanzados, habitualmente con enfermedad extraovárica (implantes invasivos), y con menor respuesta a la cirugía, mayor riesgo de recidiva y por lo tanto menor sobrevida.

En este último grupo se describe el carcinoma seroso de BPM con patrón micropapilar, que según algunos autores es una forma de presentación más agresiva de los tumores de BPM y preconizan el diagnóstico diferencial con carcinoma infiltrante seroso de bajo grado. Otros autores opinan que los tumores serosos de BPM, con presencia de áreas micropapilares, constituyen una característica importante debido a esta asociación con estados más avanzados de la enfermedad y con implantes invasivos, sin embargo, según ellos, estos casos deberían ser designados como tumores serosos de BPM con áreas micropapilares y no carcinomas serosos micropapilares.

Pensamos que frente a la existencia de tumor de BPM con patrón micropapilar y enfermedad extraovárica la citoreducción puede no ser un tratamiento suficiente dado el alto riesgo de recidiva, por lo tanto, debe plantearse alguna terapia adyuvante homologando su manejo al del carcinoma seroso infiltrante de bajo grado. A pesar que se carece de una clara evidencia de la eficacia de la quimioterapia en este tipo de tumores, existen reportes de respuestas completas que han sido quirúrgicamente documentadas. En algunos centros oncológicos se recomienda como tratamiento post operatorio la quimioterapia en base a carboplatino y paclitaxel, en pacientes con implantes peritoneales invasivos y no invasivos con enfermedad residual macroscópica.

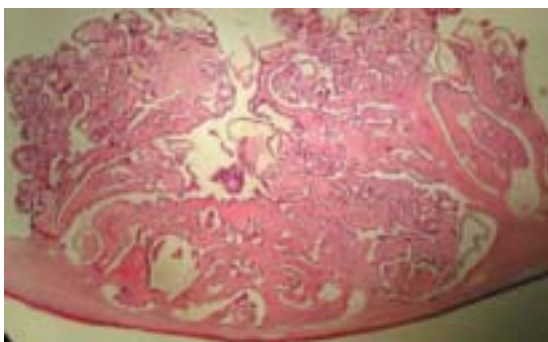


Figura 3. Tumor seroso de BPM con patrón micropapilar (caso 2).

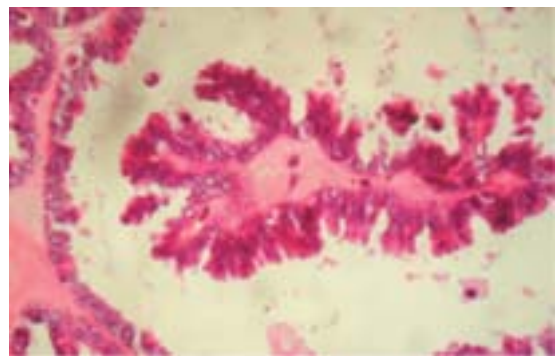


Figura 4. Aspectos microscópico del patrón micropapilar (Caso 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabero-Roura L Patología tumoral del ovario. Tratado de Ginecología y Obstetricia. Tomo II. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia 2003;1603-21.
2. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G. Epitelial Ovarian Cancer. Principles and Practice in Gynecologic Oncology. 2ª ed, 1997; 919-86.
3. Nicosia SV. Ovarian and peritoneal borderline neoplasm: histopathology, diagnostic pitfalls and prognostication. *Cancer Control* 1996; 3(1): 58-65.
4. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancer. FIGO: Committe on Gynecologic Oncology 2003; 105-6.
5. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, *et al.* Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 2004;35(8):918-33.
6. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996;20(11): 1331-45.
7. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65(3):578-85.
8. Shiraki M, Otis N, Donovan JT, Powell JL. Ovarian serous borderline epithelial tumors with multiple retroperitoneal nodal involvement: metastasis or malignant transformation of epithelial glandular inclusions? *Gynecol Oncol* 1992;46(2):255-8.
9. Bell DA, Longacre TA, Prat J, *et al.* Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol* 2004;35(8):934-48.
10. Tan LK, Flynn SD, Carcangiu ML. Ovarian serous borderline tumors with lymph node involvement. Clinicopathologic and DNA content study of seven cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1994;18(9):904-12.
11. Tavassoli FA. Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1988;1:407-14.
12. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990;21(4):397-403.
13. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, *et al.* Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998;82(6):1096-103.
14. Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, *et al.* Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1129-41.
15. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999;23(4):397-409.
16. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 1996;20(11):1319-30.
17. Deavers M, Malpica A, Gershenson D, Silva EG. Microinvasion in ovarian serous tumors of low malignant potential. A study of 100 high stage cases. *Mod Pathol* 2000;13:124A.
18. Kadar N, Krumerman M. Barakat RR, *et al.* Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995;59(3):390-3.
19. Kadar N, Krumerman M. Possible metaplastic origin of lymph node "metastases" in serous ovarian tumor of low malignant potential (borderline serous tumor). *Gynecol Oncol* 1995;59(3):394-7.
20. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL Jr, *et al.* Platinum based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecologic Oncology* 1995;59(3):390-393.
21. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR, Burke TV, Silva EG. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999;85(4):905-11.
22. Gotlieb WH, Flicker S, Davidson B, *et al.* Borderline tumors of the ovary: fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. *Cancer* 1998;82(1):141-6.
23. Lu KH, Gershenson DM. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Contemporary Obstet Gynecol* 2000;89-100.
24. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, *et al.* Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004;35(8):910-7.
25. Trope C, Kaern J, Vergote IB, *et al.* Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1993;51(2):236-43.
26. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL Jr, *et al.* Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995;59(3):390-3.
27. Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, *et al.* Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1129-41.
28. David M, Gershenson DM. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16(4):513-27.

Documentos

CONSIDERACIONES PARA EL USO DE LA LAPAROSCOPIA DURANTE EL EMBARAZO

Demetrio Larraín de la C.¹, Guillermo Durruty V.¹, Cristián Pomés C.¹, Mauricio Cuello F.¹

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Los avances en laparoscopia tanto tecnológicos como médicos han hecho posible ampliar el espectro de patologías ginecológicas susceptibles de ser manejados por esta vía. Condiciones médicas consideradas previamente como una contraindicación a esta vía, como el embarazo, son susceptibles de ser manejadas con seguridad y eficacia manteniendo los beneficios que esta técnica ofrece. El presente artículo revisa las indicaciones, recomendaciones, ventajas y desventajas de su uso durante el embarazo.

PALABRAS CLAVES: *Laparoscopia, embarazo, cirugía laparoscópica no ginecológica*

SUMMARY

Technological and medical advances in laparoscopic surgery have made feasible to extent its use to a wide variety of gynecological pathologies. Clinical conditions considered earlier as a contraindication for its use, such as pregnancy, are now susceptible to be managed securely and efficiently with this technique and maintaining all the advantages described for it. The present publication reviews the main indications, recommendations to follow, benefits and disadvantages of its use during pregnancy.

KEY WORDS: *Laparoscopy, pregnancy, non-gynecologic laparoscopic surgery*

INTRODUCCIÓN

Los avances acaecidos en las últimas dos décadas en cirugía laparoscópica han hecho posible realizar por esta vía procedimientos quirúrgicos tradicionalmente considerados exclusividad de la laparotomía. Más importante aún, manteniendo la eficacia de las técnicas clásicas abiertas, esta vía ofrece menor morbilidad gracias a técnicas mínimamente invasivas (1). A los avances tecnológicos, se agrega la mayor experiencia que los cirujanos han adquirido en el uso de esa técnica, permitiendo su aplicación en patologías cada vez más complejas o en situaciones clínicas consideradas, en años previos, como de alto riesgo. Dentro de ellas, las patologías que afectan a la paciente embarazada. Esta condición, hasta hace poco tiempo, era con-

siderado una contraindicación absoluta para la cirugía laparoscópica (2). Diversas razones se argüían para ello. Entre ellas, desde dificultades técnicas para la realización de las punciones por la presencia de un útero grávido, hasta complicaciones en el manejo hemodinámico y anestésico, como también el posible efecto negativo del neumoperitoneo sobre la madre y el feto. La experiencia médica acumulada con el uso de la laparoscopia durante el embarazo (tanto por obstetras, cirujanos y/o anestesistas), avala la eficacia y seguridad técnica del abordaje laparoscópico aplicado a esta condición, y demuestra que los beneficios demostrados para la cirugía laparoscópica son aplicables también a la paciente embarazada (3).

El objetivo de este trabajo es revisar las indicaciones y las recomendaciones para el uso de la

técnica laparoscópica en la paciente embarazada, analizando las ventajas y desventajas de la técnica, los cambios fisiológicos del embarazo que deben ser considerados al momento de escoger esta vía, sus potenciales complicaciones y la manera de prevenirlas.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA DURANTE EL EMBARAZO.

En pacientes no embarazadas, la cirugía laparoscópica ofrece ventajas importantes comparada con la laparotomía. Ella ofrece menor morbilidad, una recuperación más rápida, estadías hospitalarias más breves y un retorno más rápido a la condición normal, incluido un reintegro precoz a la actividad laboral. Todo ello permite disminuir el riesgo de complicaciones como es la trombosis venosa de extremidades inferiores del postoperatorio (4). Además de las ventajas ya mencionadas, destaca la recuperación más rápida del tránsito intestinal, la menor incidencia de hernias, menor dolor postoperatorio, tasas más bajas de infección de la herida operatoria y un mejor resultado estético. A diferencia de lo que se pensaba originalmente, estas ventajas se mantienen y serían aún mayores en la paciente embarazada ya que además, esta técnica se asocia a un menor riesgo de depresión fetal (debido al menor uso de narcóticos) y a una menor tasa de parto prematuro e irritabilidad uterina (debido a la menor manipulación uterina) cuando se compara con la cirugía abierta (5).

Aunque las ventajas de la laparoscopia son numerosas, como toda técnica quirúrgica también tiene desventajas. Requiere de equipos más sofisticados y de mantención más costosa, un pabellón amplio, de personal entrenado y de cirujanos con experiencia en el uso de la técnica (6).

En el caso específico de la paciente embarazada, los cambios anatómicos y fisiológicos inducidos por el embarazo determinan ciertos riesgos inherentes a la condición. Entre ellos cabe destacar (3,6,7):

a) El útero grávido puede interferir con la visualización adecuada del campo operatorio y determinar mayor riesgo de lesiones al desplazar el intestino fuera de la pelvis.

b) El útero aumentado de tamaño tiene mayor riesgo de ser lesionado, especialmente durante el montaje laparoscópico (i.e. la instalación de los trocares).

c) La cirugía es técnicamente más compleja debido a las limitaciones de la maniobrabilidad

instrumental dado el mayor tamaño tanto del útero como de los vasos sanguíneos.

d) Riesgo potencial de disminución del flujo útero-placentario secundario al aumento de la presión intra-abdominal (PIA) determinado por el pneumoperitoneo.

e) Riesgo teórico de irritabilidad y dinámica uterina inducida por el uso de electricidad y la manipulación del útero.

f) Riesgo potencial de daño a dos pacientes (madre y feto).

A continuación se describen los cambios fisiológicos propios del embarazo que explican el por qué de estos riesgos.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS MATERNOS RELEVANTES EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

El embarazo determina cambios anatómicos y fisiológicos en todos los sistemas del organismo, los cuales son relevantes desde el punto de vista quirúrgico y anestésico.

Existe en este período un aumento significativo de la volemia, frecuencia cardíaca, volumen de eyección y, por ende, del gasto cardíaco (GC) (8). Esto, sumado a una disminución en la resistencia vascular sistémica, la osmolaridad y la presión oncótica intersticial, determinan un estado hiperdinámico que favorece el pasaje de fluidos hacia el intersticio y pone a la paciente embarazada en riesgo de sobrecarga de volumen si no se mantiene un riguroso control de aportes y pérdidas durante la cirugía (6).

El flujo sanguíneo placentario y la oxigenación materna son determinantes primarios de la oxigenación fetal, de modo que la alteración de cualquiera de estas variables puede resultar en hipoxia fetal. La posición supina, sobre todo después de las 20 semanas, puede comprometer seriamente el retorno venoso, el gasto cardíaco y el flujo placentario por la compresión que ejerce el útero grávido sobre la vena cava (9,10). La simple lateralización de la paciente puede evitar este fenómeno y aumentar el gasto cardíaco en aproximadamente un 20% (8). Este cambio de postura además mejora el retorno venoso y podría disminuir el riesgo de trombosis venosa.

Otros factores que pudiesen alterar el GC y flujo placentario en pacientes sometidas a cirugía son la hipovolemia y la hipotensión, por lo que se recomienda un aporte cuidadoso de fluidos antes de la inducción de la anestesia general. Sin embargo, existe evidencia de que en el intraoperatorio los parámetros hemodinámicos no varían significa-

tivamente entre pacientes embarazadas y no embarazadas (11).

Los diversos cambios metabólicos y mecánicos del embarazo determinan importantes cambios en la función pulmonar, los que sumados a un mayor consumo de oxígeno y la presencia de pneumoperitoneo, determinan un mayor riesgo de hipoxia materna y fetal (12). Las variaciones en el estado ácido-base maternos durante la cirugía son determinantes para el bienestar fetal, pues los niveles maternos de CO₂ tienen efecto directo en CO₂ y pH fetal. De hecho, si la PCO₂ materna alcanza los 40 mm Hg disminuye la remoción del CO₂ fetal y existe riesgo de acidosis. El pneumoperitoneo puede afectar significativamente el retorno venoso, el flujo uterino y la mecánica ventilatoria materna por elevación del diafragma. Existe el riesgo teórico de acidosis materna y fetal por absorción transperitoneal directa de CO₂. Este efecto ha sido evidenciado en estudios en animales (13,14), pero no se ha demostrado en pacientes embarazadas sometidas a laparoscopia (15,16).

En el manejo perioperatorio se debe tener presente que el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad (17) y que el útero grávido interfiere con el retorno venoso, favoreciendo el éstasis sanguíneo y así aumentando el riesgo de trombosis venosa profunda.

Debido al retardo del vaciamiento gástrico y motilidad intestinal, este grupo de pacientes tiene más riesgo de aspiración, por lo que se debe ser estricto en el régimen cero o vaciamiento gástrico intraoperatorio según corresponda. Desde el punto de vista anestésico, debe considerarse a la paciente embarazada siempre como una paciente con estómago lleno y de potencial vía aérea difícil (12).

Debido a que el embarazo es un estado de inmunosupresión relativa debe considerarse el uso de antibióticos profilácticos o terapéuticos según corresponda.

USOS E INDICACIONES DE LA LAPAROSCOPIA DURANTE EL EMBARAZO

Aproximadamente el 0,2% de las pacientes embarazadas requiere de algún tipo de cirugía abdominal durante la gestación (18). Entre las cirugías no ginecológicas, los procedimientos más frecuentemente realizados son la colecistectomía y la apendicectomía (3,19,20). Dentro de la patología ginecológica, el tumor anexial representa la principal indicación de cirugía (5,7,19). Como regla general, durante el embarazo, toda patología

que requiera de manejo quirúrgico debiese postergar su resolución, en la medida de lo posible, hasta el puerperio. Sin embargo, existen condiciones en que, independiente de la edad gestacional, esto no es posible, debido a la alta probabilidad de compromiso materno y/o fetal que conllevan (6,7). Entre ellas destacan: ictericia obstructiva, colecistitis aguda resistente a tratamiento médico, cólico biliar complicado o asociado a pérdida de peso, apendicitis aguda, peritonitis, pancreatitis biliar, y tumor anexial complicado (Tabla I).

El embarazo es una condición que aumenta el riesgo de colelitiasis y aunque la mayoría de las pacientes pueden ser manejadas en forma conservadora hasta el parto, 1 a 6 de cada 10.000 embarazadas requerirá de colecistectomía antes del parto. La colecistitis aguda ocurre en 5 de cada 10.000 embarazos y es la segunda causa más frecuente de cirugía no ginecológica durante el embarazo, siendo precedida solo por la apendicitis aguda. La colecistectomía es el procedimiento laparoscópico que con mayor frecuencia se realiza en embarazadas (3,4,19,21), pues el útero grávido no interfiere con la visualización del campo quirúrgico (Tabla II).

La apendicitis aguda, por su parte, tiene una prevalencia durante la gestación de 0,5-1/1.000 embarazos (5,7). Su diagnóstico clínico en el embarazo se hace más difícil debido al desplazamiento progresivo que experimenta el apéndice producto del crecimiento del útero grávido durante la gestación. Dicho desplazamiento hacia el hipocondrio derecho o hacia retrocecal hace que se confunda con patología biliar. No infrecuentemente hay ausencia de fiebre y solo alteraciones discretas del laboratorio lo que hace necesario que el clínico sea perspicaz y mantenga un alto índice de sospecha. Lo abigarrado de su forma de presentación y las dificultades diagnósticas hacen que el cirujano frecuentemente haga un diagnóstico tardío, prefiera la laparotomía por sobre la

Tabla I

INDICACIONES DE CIRUGÍA DE URGENCIA EN PACIENTES EMBARAZADAS

Ictericia obstructiva.
Colecistitis aguda resistente a tratamiento médico.
Peritonitis.
Cólico biliar complicado o asociado a pérdida de peso.
Pancreatitis biliar.
Apendicitis aguda.
Tumor anexial complicado (rotura, hemorragia, torsión).
Embarazo heterotópico roto.

Tabla II
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA EN PACIENTES EMBARAZADA

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>N° Pacientes</i>	<i>Trimestre</i>	<i>Resultado/Comentario</i>
Curet y cols. (3)	1996	12	1°,2°	Sin complicaciones.
O'Connor y cols. (22)	1996	10	1°,2°	Una conversión a laparotomía por problemas técnicos a las 26 semanas. Resto sin complicación.
Abuabara y cols. (23)	1997	20	1°,2°,3°	Un aborto espontáneo.
Steinbrook y cols. (24)	1996	10	1°,2°,3°	Sin complicaciones.
Cosenza y cols. (25)	1999	20	2°	Sin complicaciones.
Barone y cols. (26)	1999	20	1°,2°,3°	Un caso de síntomas de parto prematuro.
Daradkeh y cols. (27)	1999	16	1°,2°,3°	Sin complicaciones.
Muench y cols. (28)	2001	16	1°,2°,3°	Dos conversiones a laparotomía, 4 síntomas de parto prematuro. Todos llegan a término sin problemas.
Patel y cols. (29)	2002	8	1°,2°	Sin complicaciones.

laparoscopia y finalmente que muchas veces termine en una laparotomía en blanco (3,5). Pese a ello, existe evidencia creciente sobre apendicectomías laparoscópicas en pacientes embarazadas realizadas en forma segura y eficaz y con baja tasa de conversión (Tabla III).

La experiencia laparoscópica con patologías no ginecológicas durante el embarazo no se limita a estas dos entidades. Otros procedimientos laparoscópicos, tales como esplenectomía (36), adrenalectomía (37) y linfadenectomía (38) han sido realizados sin incidentes en pacientes embarazadas.

El uso rutinario de la ultrasonografía durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, ha determinado un aumento en el diagnóstico de tumores anexiales en este período (39). Su frecuencia es variable y oscila entre 1 en 81 a 1 en 2.200 embarazos (6,40). La mayoría de las veces estos tumores, sobre todo si se detectan en el primer trimestre, corresponden a cuerpos lúteos o

lesiones funcionales y no deben extirparse. La mayoría de ellos sólo requiere observación (41-43). El manejo expectante hasta el segundo trimestre en espera de la regresión espontánea evita intervenciones quirúrgicas innecesarias. Aunque no existe consenso, se considera que los tumores anexiales que persisten hasta el segundo trimestre (16 semanas o más) tienen indicación quirúrgica. Muchos centros utilizan la laparoscopia para evaluar quirúrgicamente a estas pacientes, sobre todo si se trata de lesiones mayores de 5 cm o tumores complejos dado el riesgo de rotura, torsión, hemorragia, infección, malignidad o distocia en el parto (44). Al respecto, el riesgo de torsión varía entre un 6,5% a 50%, dependiendo del tamaño y localización de la lesión (45,46), constituyendo la principal indicación quirúrgica por patología anexial durante el embarazo (7). El riesgo de malignidad oscila entre un 2% y 8% (47). El procedimiento realizado varía desde el drenaje y/o aspiración hasta la ooforectomía. En nuestra experiencia, no

Tabla III
APENDICECTOMÍA LAPAROSCÓPICA EN PACIENTES EMBARAZADAS

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>N° Pacientes</i>	<i>Trimestre</i>	<i>Resultado/Comentario</i>
Curet y cols. (3)	1996	4	1°,2°	Sin complicaciones.
Andreoli y cols. (4)	1999	5	2°	Un síntomas de parto prematuro que cede con tocolisis.
Schreiber y cols. (30)	1990	6	1°,2°,3°	Sin complicaciones.
Gurbuz y cols. (31)	1997	5	1°,2°,3°	Sin complicaciones.
Geisler y cols. (32)	1998	2	2°,3°	Sin complicaciones (Tocolisis profiláctica).
de Perrot y cols. (33)	2000	6	1°,2°,3°	Sin complicaciones. Dos abortos terapéuticos.
Wu y cols. (34)	2005	11	1°,2°,3°	Una infección herida operatoria, 2 abortos provocados, 1 coriamnionitis y óbito fetal 1 mes post cirugía. Siete recién nacidos de término sin incidentes.
Lyass y cols. (35)	2001	11	1°,2°,3°	Sin complicaciones.

recomendamos el drenaje o aspiración dado el riesgo alto de recurrencia (o persistencia) o de diseminar una neoplasia localizada. Preferimos realizar una quistectomía al interior de bolsas ("endobag" a fin de minimizar el riesgo de diseminación ante rotura accidental). Algunas series sobre el manejo laparoscópico de tumores anexiales en embarazadas se resumen en la Tabla IV. Al igual que en la condición de no embarazo, recomendamos contar con biopsia contemporánea y ante la alta sospecha de malignidad propendemos a la conversión y concurrencia de un ginecólogo oncólogo.

Otra posible indicación, aunque muy infrecuente, de laparoscopia durante el embarazo es la coexistencia de un embarazo heterotópico (56,57). Existen numerosos casos reportados en la literatura (Tabla V) y el tratamiento generalmente consiste en una salpingectomía o salpingostomía laparoscópica.

El posible impacto de la cirugía laparoscópica en el resultado perinatal fue evaluado por Reedy y Callen con datos del Swedish Health Registry desde 1973 a 1993 (70). Los autores compararon el resultado perinatal de 2.233 laparoscopias y 2.491 laparotomías en pacientes cursando embarazos

Tabla IV
TRATAMIENTO LAPAROSCÓPICO DE TUMORES ANEXIALES EN EMBARAZADAS

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>N° Pacientes</i>	<i>Trimestre</i>	<i>Resultado/Comentario</i>
Stepp y cols. (44)	2003	11	2°	Sin complicaciones.
Parker y cols. (48)	1996	12	1°,2°	Sin complicaciones.
Yuen y cols. (49)	1997	6	2°	Sin complicaciones.
Akira y cols. (50)	1999	17	2°	Sin complicaciones. Gasless laparoscopy.
Moore y cols. (51)	1999	14	2°	Un óbito fetal de 31 semanas por accidente de cordón.
Soriano y cols. (52)	1999	39	1°	5 abortos, 2 malformaciones congénitas.
Tanaka y cols. (53)	1999	7	2°	Sin complicaciones. Gasless laparoscopy.
Mathevet y cols. (54)	2003	47	1°,2°,3°	Un aborto, 2 conversiones a laparotomía por adherencias y hemostasia difícil.
Yuen y cols. (55)	2003	67	2°	2 conversiones a laparotomía, 1 aborto. Resto sin complicaciones.
Andreoli y cols. (4)	1999	7	1°,2°	Un parto prematuro de 35 semanas, un síntomas de parto prematuro que cede con tocolisis.

Tabla V
TRATAMIENTO LAPAROSCÓPICO DEL EMBARAZO HETEROTÓPICO

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>N° Pacientes</i>	<i>Tipo de embarazo ectópico</i>	<i>Intervención</i>	<i>Resultado/Comentario</i>
Pschera y cols. (57)	2000	11	Tubarío, cornual	Resección, salpingectomía	Sin complicaciones.
Sherer y cols. (58)	1995	1	Cornual	Resección	Nacimiento de trillizos.
Oliveira y cols. (59)	2002	1	Tubarío	Salpingectomía	Nacimiento de mellizos.
Pasic y cols. (60)	2002	1	Cornual	Resección	Aborto provocado.
Soriano y cols. (61)	2002	12	Tubarío	Salpingectomía, salpingostomía	2 abortos. Resto sin complicaciones.
Ludwig y cols. (62)	1999	1	Tubarío	Salpingectomía	Sin complicaciones.
Silva y cols. (63)	1995	1	Tubarío	Salpingectomía	Sin complicaciones.
Parker y cols. (64)	1995	1	Tubarío	Salpingectomía	Sin complicaciones.
Vilos y cols. (65)	1995	1	Cornual	Resección	Sin complicaciones.
Louis- Sylvestre y cols. (66)	1997	10	Tubarío	Salpingectomía, salpingostomía	3 abortos, 1 corioamnionitis y óbito a las 26 semanas.
Pisarka y cols. (67)	1998	1	Abdominal	Disección	Sin complicaciones.
Berliner y cols. (68)	1998	1	Tubarío	Salpingostomía	Nacimiento de mellizos.
Wang y cols. (69)	1998	1	Tubarío	Salpingectomía	Sin complicaciones.
Bisharah y cols. (7)	2003	1	Tubarío	Salpingectomía	Sin complicaciones.

únicos entre 4 y 20 semanas. La mayoría de las cirugías fueron realizadas durante el primer trimestre. El resultado perinatal de todas las pacientes sometidas a cirugía (laparoscópica o abierta) se comparó con todas las pacientes del registro. Si bien existe mayor riesgo de bajo peso al nacer, parto prematuro y RCIU en el grupo de embarazadas sometidas a cirugía en comparación con las que no se operan, no se encontraron diferencias en la tasa de malformaciones, abortos u óbito al comparar ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de malformaciones o resultado perinatal al comparar ambos procedimientos (70).

Sin embargo, esta mayor morbilidad perinatal reportada en las pacientes embarazadas que se operan, es más atribuible a la patología de base y condiciones de la cirugía, más que al acto quirúrgico o anestésico en sí. Existe un mayor riesgo fetal en las cirugías de urgencia comparadas con los procedimientos electivos (71,72). La incidencia de aborto u óbito es de 1,5% en una apendicectomía simple aumentando a un 35% en presencia de una peritonitis apendicular, hecho no infrecuente en embarazadas dado su diagnóstico tardío (73). La colecistectomía se asocia con un 4% de aborto u óbito, pero esta cifra alcanza el 60% en caso de una peritonitis o pancreatitis biliar, condiciones extremadamente graves para la madre y deletéreas para el feto. De este modo, lo más probable es que el mal resultado perinatal en estos casos no haya tenido relación alguna con la cirugía. Los únicos reportes de malformaciones después de cirugía laparoscópica provienen de la serie de Soriano y cols (52), sin embargo, la relación causal de estas anomalías y la cirugía es discutible.

ESTRATEGIAS Y RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR LAS COMPLICACIONES

Existen múltiples series publicadas que demuestran la seguridad y eficacia de la cirugía laparoscópica durante el embarazo (49,51,52,74,75). En general, las complicaciones resultan de la tardanza en el diagnóstico y tratamiento más que de la cirugía en sí. Por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento precoz de aquellas patologías de resolución quirúrgica es indispensable para disminuir las cirugías de urgencia y la mayor morbilidad asociada.

Se han realizado procedimientos laparoscópicos en forma exitosa en todos los trimestres del embarazo (27,34), sin embargo, si no se trata de una cirugía de urgencia (en cuyo caso no importa

la edad gestacional), existen varias razones para realizar la cirugía en el segundo trimestre:

- La tasa de aborto es 5,6% en el segundo trimestre comparado con 12-15% en el primer trimestre.

- La tasa de parto prematuro es muy baja en el segundo trimestre y aumenta significativamente en el tercero.

- El riesgo teórico de teratogénesis en el segundo trimestre es muy bajo.

- El útero no interfiere con la visualización del campo quirúrgico a diferencia del tercer trimestre.

Aunque la tasa de complicaciones es baja (0,1%), la mayoría ocurre en el momento de la entrada a la cavidad peritoneal y pueden producirse independiente de la técnica utilizada (76,77). Una evaluación cuidadosa de la paciente (hábito corporal, antecedentes de infecciones pelvianas, cirugías previas, edad gestacional, tamaño uterino o lesión anexial) y la experiencia del cirujano son determinantes al momento de elegir el método para crear el pneumoperitoneo (78). Debido a los reportes de lesión uterina y colocación intramniótica de la aguja de Veress (19,79), se sugiere siempre confirmar la localización intraperitoneal de ésta mediante alguna prueba de seguridad como la prueba de aspiración (80,81) si se ha optado por la técnica cerrada. Aunque existe controversia respecto al mejor método para acceder a la cavidad peritoneal, la mayoría de los autores recomienda el uso de la técnica abierta (open laparoscopy) (3,5,51,82) o el uso de sitios de punción alternativos como el subxifoideo, el supraumbilical, o en el hipocondrio izquierdo inmediatamente subcostal a nivel de la línea medio clavicular (más conocido como punto de Palmer) (3,83) (Figura 1). Independiente de la técnica utilizada, al momento de la punción, la paciente debe estar nivelada en el plano horizontal (sin Trendelenburg), con vejiga vacía (preferir sonda Foley instalada al vaciado con Nelaton) y sonda nasogástrica u orogástrica para descomprimir el estómago (6).

Un adecuado posicionamiento de la paciente resulta esencial en la ejecución de la laparoscopia. Durante el primer trimestre la postura no difiere de la utilizada en una laparoscopia pélvica en una paciente no embarazada. Desde el segundo trimestre en adelante, la paciente debe ser colocada en decúbito lateral izquierdo, o usando una cuña o lateralizando la mesa (3,6,84). Para mejorar aun más el retorno venoso y disminuir el riesgo de trombosis venosa profunda, se recomienda el uso de medias antitrombóticas o compresión neumática en las piernas (85).

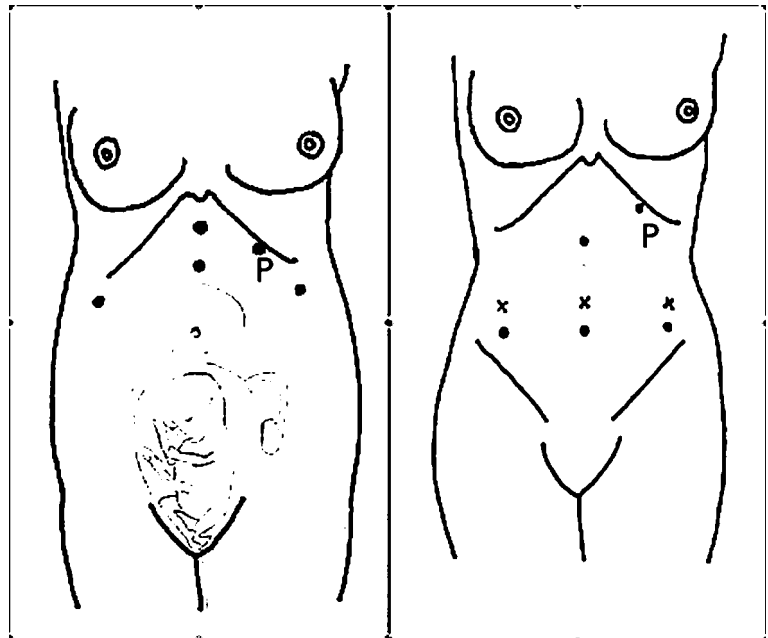


Figura 1. Sitios de inserción de los trócares en cirugía laparoscópica en el primer trimestre del embarazo (derecha) y durante el segundo trimestre (izquierda).

Una vez realizado el pneumoperitoneo los trocares auxiliares deben colocarse bajo visión directa y más altos que en la paciente no embarazada debido al aumento del tamaño uterino (Figura 1). Especial cuidado debe tenerse con el posicionamiento de los trocares laterales durante la cirugía ya que pueden desplazarse y producir entrada de CO_2 a la grasa pre-peritoneal (enfisema pre-peritoneal o pre-pneumoperitoneo) provocando hipercapnia y acidosis.

Ante todo, debe minimizarse el tiempo quirúrgico y hacer la cirugía más simple posible, por lo que se aconseja el uso liberal de trocares adicionales si se estima necesario. Bajo ninguna circunstancia debe utilizarse un manipulador uterino o cualquier instrumento intravaginal (6,7). Tampoco debe usarse agentes para dilatar el cuello, incluido el uso preoperatorio de análogos de prostaglandinas, por su efecto abortivo.

Los posibles efectos maternos y fetales del pneumoperitoneo con CO_2 ha llevado a algunos a proponer el uso de otros agentes gaseosos en su reemplazo tales como óxido nitroso y helio o alternativamente hacer la laparoscopia sin gas (gasless laparoscopy) (5,50,53). No se sabe si el óxido nitroso es más seguro que el CO_2 . El uso de helio se ha asociado a menor acidosis materna y fetal que el CO_2 en modelos animales, sin embargo, no se conocen sus efectos en humanos (5). El uso de gasless laparoscopy determina mayor trauma a los tejidos y ofrece una peor visualización del cam-

po operatorio, determinando mayor tiempo quirúrgico y aumento en el riesgo de complicaciones, por lo que no se recomienda su uso (86). Datos provenientes de estudios en animales no demuestran alteraciones en la hemodinamia fetal y flujo uterino con presiones intrabdominales bajo 20 mmHg (14), pese a ello, la recomendación es utilizar CO_2 en el pneumoperitoneo y mantener la PIA lo más baja posible (12-15 mmHg). Esto no sólo disminuye potenciales riesgos fetales sino que además mejora la ventilación. Eventualmente, pudiese aceptarse un aumento transitorio de la PIA hasta 18 mmHg con la autorización del anestesiólogo en el momento de colocar los trocares laterales, ya que esta maniobra aleja las paredes, permitiendo una entrada más segura y controlada. La hiperventilación materna durante la cirugía, para mantener el CO_2 espirado en 32-34 mmHg prácticamente elimina cualquier riesgo fetal (16).

En pacientes cursando embarazos de tercer trimestre, debe considerarse la evaluación y monitoreo fetal intraoperatorio. Ante la sospecha de sufrimiento fetal, debe disminuirse la PIA, hiperventilar a la madre y detener la manipulación de los tejidos para permitir la recuperación del feto. De no haber respuesta a las medidas descritas, el equipo debe estar preparado para convertir la cirugía y realizar una cesárea de urgencia.

El uso del electrobisturí produce humo que contiene monóxido de carbono (CO) el que podría acumularse y, en teoría, podría llevar a la forma-

ción de carboxihemoglobina y metahemoglobina entorpeciendo la entrega de oxígeno al feto. Beebe y cols (87) demostraron que aunque el CO se encuentra presente en los gases arteriales 5 minutos posterior al uso de electrobisturí, los niveles maternos de carboxihemoglobina no se encuentran elevados ni en el intraoperatorio, ni posterior a la cirugía. En todo caso, para disminuir cualquier riesgo al respecto, se recomienda una evacuación eficiente del humo intrabdominal mediante el uso del aspirador o de recambio periódico del CO₂ abriendo la válvula de un trocar.

No existen estudios que evalúen la necesidad de tocolisis profiláctica para pacientes embarazadas que se someten a cirugía laparoscópica. Su uso generalmente no es necesario. Sin embargo, ellos son frecuentemente utilizados ante la presencia de dinámica uterina (3,4,18). El uso de tocolíticos debería ser discutido en el preoperatorio e individualizarse para cada paciente hasta que existan trabajos controlados al respecto.

No existen estudios con respecto al uso de corticoides para inducir madurez pulmonar en pacientes con embarazos de 24 semanas o más, sometidas a laparoscopia. Pese a ello, corticoides se han utilizado con ese fin (4) y su uso pareciera ser razonable.

La laparoscopia en la paciente embarazada debe realizarse rápida y eficientemente. La experiencia del equipo quirúrgico es crítica. Se debe trabajar en espacios pequeños y con anatomía alterada. Aunque no existen límites establecidos sobre la edad gestacional en la cual la laparoscopia pudiese realizarse en forma segura, algunos han propuesto las 26-28 semanas como límite superior (3). El cirujano debe tener en cuenta los riesgos mencionados para ofrecer a la paciente un tratamiento individualizado y adecuado considerando que, aunque no irrealizable, la cirugía se vuelve técnicamente más difícil a medida que el embarazo se acerca al tercer trimestre. Las principales estrategias y recomendaciones para minimizar los riesgos y complicaciones de la cirugía laparoscópica durante el embarazo se resumen en la Tabla VI.

CONCLUSIONES

Los procedimientos laparoscópicos son realizados cada vez con mayor frecuencia por ginecólogos y cirujanos generales. La evidencia actual sugiere que el abordaje laparoscópico es una alternativa segura, ventajosa y aplicable durante el embarazo, ofreciendo a la paciente embarazada

todos los beneficios de la técnica mínimamente invasiva. Las posibles desventajas incluyen la posibilidad de lesionar el útero y la dificultad técnica que determina un campo operatorio pequeño con anatomía alterada. La disminución del flujo útero-placentario secundario al aumento de la PIA debe tenerse siempre en cuenta, por lo que se recomienda el uso de presiones lo más bajas posible. El riesgo teórico de acidosis materna y fetal secundaria a absorción de CO₂ no ha sido demostrado en mujeres embarazadas.

Aunque no existen estudios con respecto al uso de corticoides para inducir madurez pulmonar en pacientes embarazadas sometidas a laparoscopia, creemos que su uso es razonable y recomendamos su utilización desde las 24 semanas en adelante.

Durante la instalación laparoscópica y acceso a cavidad peritoneal se recomienda tomar algunas medidas con el fin de disminuir los riesgos. La cirugía debe realizarse idealmente durante el segundo trimestre. Se recomienda además, el uso de la técnica abierta (open laparoscopy) y la colocación más alta de los trocares, sobre todo en el segundo trimestre.

En general, la cirugía laparoscópica durante el embarazo se asocia a un buen resultado perinatal. La ocurrencia de aborto, parto prematuro o muerte

Tabla VI

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS PARA MINIMIZAR LOS RIESGOS DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN LA PACIENTE EMBARAZADA

Preoperatorio

1. Elegir el segundo trimestre.
2. Inducción madurez pulmonar con corticoides en embarazos \geq 24 semanas.
3. Evaluar caso a caso el uso de tocolisis profiláctica.
4. Riguroso balance hídrico y aporte de fluidos.

Intraoperatorio

1. Vaciamiento gástrico y sonda Foley.
2. Utilizar open laparoscopy.
3. Lateralizar a la paciente (decúbito lateral izquierdo idealmente).
4. Trócares auxiliares:
 - Aumento transitorio PIA hasta 18 mm Hg en su instalación.
 - Ubicación más alta y bajo visión directa.
5. Uso de medias antitrombóticas o compresión neumática en piernas.
6. Realizar la cirugía con PIA lo más baja posible (12 mmHg).
7. Evacuación eficiente del humo intrabdominal.

fetal parecen relacionarse más con la patología de base que con la cirugía en sí. La incidencia de malformaciones congénitas en pacientes sometidas a laparoscopia es extremadamente baja y su relación con la cirugía es muy improbable. De todos modos, creemos que la laparoscopia durante el embarazo debe realizarse de forma cuidadosa y eficiente, siendo la experiencia del equipo quirúrgico determinante en el logro de un procedimiento exitoso.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Sr. Hernán Ahumada Poblete, asistente de biblioteca de la Pontificia Universidad Católica de Chile, por su asistencia computacional para la recolección de información utilizada en la elaboración de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Garry R. Laparoscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20: 89-104.
- Gadacz TR, Talamini MA. Traditional versus laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991;161: 336-8.
- Curet MJ, Allen D, Josloff RK, Pitcher DE, Curet LB, Miscall BG, et al. Laparoscopy during pregnancy. *Arch Surg* 1996;31:546-50.
- Andreoli M, Servakov M, Meyers P, Mann WJ Jr. Laparoscopic surgery during pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:229-33.
- Al-Fozan H, Tulandi T. Safety and risks of laparoscopy in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:375-9.
- Stepp K, Falcone T. Laparoscopy in the second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:485-96.
- Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic surgery in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46:92-7.
- Maternal Physiology. En: Cunningham FG, Leveno KT, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD (eds). *Williams Obstetrics* 22nd edición. New York: McGraw- Hill, 2005;121-50.
- Shay DC, Bhavani-Shankar K, Datta S. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Anesthesiol Clin North America* 2001;19:57-67.
- Kinsella SM, Lohmann G. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;83:774-88.
- Steinbrook RA, Bhavani-Shankar K. Hemodynamics during laparoscopic surgery in pregnancy. *Anesth Analg* 2001;93:1570-1.
- Steinbrook RA. Anaesthesia, minimally invasive surgery and pregnancy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002;16:131-43.
- Cruz AM, Southerland LC, Duke T, Townsend HG, Ferguson JG, Crone LA. Intraabdominal carbon dioxide insufflation in the pregnant ewe. Uterine blood flow, intraamniotic pressure, and cardiovascular effects. *Anesthesiology* 1996;85:1395-402.
- Hunter JG, Swanstrom L, Thornburg K. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. *Surg Endosc* 1995;9:272-7.
- Bhavani-Shankar K, Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Arterial to end-tidal carbon dioxide pressure difference during laparoscopic surgery in pregnancy. *Anesthesiology* 2000;93:370-3.
- O'Rourke N, Kodali BS. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:254-9.
- O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:385-96.
- Curet MJ. Special problems in laparoscopic surgery. Previous abdominal surgery, obesity, and pregnancy. *Surg Clin North Am* 2000;80:1093-110.
- Lachman E, Schienfeld A, Voss E, Gino G, Boldes R, Levine S, et al. Pregnancy and laparoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:347-51.
- Fatum M, Rojansky N. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:50-9.
- Amos JD, Schorr SJ, Norman PF, Poole GV, Thomae KR, Mancino AT, et al. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Am J Surg* 1996;171:435-7.
- O'Connor LA, Kavena CF, Horton S. The Phoenix Indian Medical Center experience with laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. *Surg Laparosc Endosc* 1996;6:441-4.
- Abuabara SF, Gross GW, Sirinek KR. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy is safe for both mother and fetus. *J Gastrointest Surg* 1997;1:48-52.
- Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. Review of anesthetic management, surgical considerations. *Surg Endosc* 1996;10:511-5.
- Cosenza CA, Saffari B, Jabbour N, Stain SC, Garry D, Parekh D, Selby RR. Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy. *Am J Surg* 1999;178:545-8.
- Barone JE, Bears S, Chen S, Tsai J, Russell JC. Outcome study of cholecystectomy during pregnancy. *Am J Surg* 1999;177:232-6.
- Daradkeh S, Sumrein I, Daoud F, Zaidin K, Abu-Khalaf M. Management of gallbladder stones during pregnancy: conservative treatment or laparoscopic cholecystectomy? *Hepatogastroenterology* 1999;46: 3074-6.
- Muench J, Albrink M, Serafini F, Rosemurgy A, Carey L, Murr MM. Delay in treatment of biliary disease during pregnancy increases morbidity and can be avoided with safe laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 2001;67:539-42.
- Patel SG, Veverka TJ. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. *Curr Surg* 2002;59:74-8.
- Schreiber JH. Laparoscopic appendectomy in pregnancy. *Surg Endosc* 1990;4:100-2.
- Gurbuz AT, Peetz ME. The acute abdomen in the

- pregnant patient. Is there a role for laparoscopy? *Surg Endosc* 1997;11:98-102.
32. Geisler JP, Rose SL, Mernitz CS, Warner JL, Hielt AK. Non-gynecologic laparoscopy in second and third trimester pregnancy: obstetric implications. *JLSLS* 1998;2:235-8.
 33. de Perrot M, Jenny A, Morales M, Kohlik M, Morel P. Laparoscopic appendectomy during pregnancy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10:368-71.
 34. Wu JM, Chen KH, Lin HF, Tseng LM, Tsens SH, Huang SH. Laparoscopic appendectomy in pregnancy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15:447-50.
 35. Lyass S, Pikarsky A, Eisenberg VH, Elchalal U, Schenker JG, Reissman P. Is laparoscopic appendectomy safe in pregnant women? *Surg Endosc* 2001;15:377-9.
 36. Anglin BV, Rutherford C, Ramus R, Lieser M, Jones DB. Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: laparoscopic treatment. *JLSLS* 2001;5:63-7.
 37. Aishima M, Tanaka M, Haraoka M, Naito S. Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in a pregnant woman with Cushing's syndrome. *J Urol* 2000;164:770-1.
 38. Hertel H, Possover M, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19th week of pregnancy. A case report. *Surg Endosc* 2001;15:324.
 39. Giuntoli RL 2nd, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:492-505.
 40. Nezhat FR, Tazuke S, Nezhat CH, Seidman DS, Phillips DR, Nezhat CR. Laparoscopy during pregnancy: a literature review. *JLSLS* 1997;1:17-27.
 41. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL, Mutch DG. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:585-9.
 42. Condous G, Khalid A, Okaro E, Bourne T. Should we be examining the ovaries in pregnancy? Prevalence and natural history of adnexal pathology detected at first-trimester sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:62-6.
 43. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *J Ultrasound Med* 1997;16:447-52.
 44. Stepp KJ, Tulikangas PK, Goldberg JM, Attaran M, Falcone T. Laparoscopy for adnexal masses in the second trimester of pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:55-9.
 45. Craig SD, Marino T. Managing adnexal masses in pregnancy. *Contemp Ob/Gyn* 2000;45:130-43.
 46. Dudley AG. Ovarian tumors complicating pregnancy. En: Rock JA, Thompson JD (eds). *Te Linde's operative gynecology*. 8^o edición. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;872-83.
 47. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:19-24.
 48. Parker WH, Childers JM, Canis M, Phillips DR, Topel H. Laparoscopic management of benign cystic teratomas during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1499-501.
 49. Yuen PM, Chang AM. Laparoscopic management of adnexal mass during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:173-6.
 50. Akira S, Yamanaka A, Ishihara T, Takeshita T, Araki T. Gasless laparoscopic ovarian cystectomy during pregnancy: comparison with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:554-7.
 51. Moore RD, Smith WG. Laparoscopic management of adnexal masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1999;44:97-100.
 52. Soriano D, Yefet Y, Seidman DS, Goldenberg M, Mashiach S, Oelsner G. Laparoscopy versus laparotomy in the management of adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril* 1999;71:955-60.
 53. Tanaka H, Futamura N, Takubo S, Toyoda N. Gasless laparoscopy under epidural anesthesia for adnexal cysts during pregnancy. *J Reprod Med* 1999;44:929-32.
 54. Mathevet P, Nessah K, Dargent D, Mellier G. Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:217-22.
 55. Yuen PM, Ng PS, Leung OL, Rogers MS. Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy. *Surg Endosc* 2004;18:1354-7.
 56. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999;72:207-15.
 57. Pschera H, Gatterer A. Laparoscopic management of heterotopic pregnancy: a review. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:157-61.
 58. Sherer DM, Scibetta JJ, Sanko SR. Heterotopic quadruplet gestation with laparoscopic resection of ruptured interstitial pregnancy and subsequent successful outcome of triplets. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:216-7.
 59. Oliveira FG, Abdelmassih V, Abdelmassih Oliveira S, Abdelmassih R, Nagy ZP. Heterotopic triplet pregnancy: report and video of a case of a ruptured tubal implantation with living embryo concurrent with an intrauterine twin gestation. *Reprod Biomed Online* 2002;5:313-6.
 60. Pasic RP, Hammons G, Gardner JS, Hainer M. Laparoscopic treatment of cornual heterotopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:372-5.
 61. Soriano D, Shrim A, Seidman DS, Goldenberg M, Mashiach S, Oelsner G. Diagnosis and treatment of heterotopic pregnancy compared with ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:352-8.
 62. Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, Diedrich K. Heterotopic pregnancy in a spontaneous cycle: do not forget about it! *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87:91-3.
-

63. Silva PD, Meisch AL. Laparoscopic treatment of heterotopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:213-6.
64. Parker J, Watkins W, Robinson H, Byrne D. Laparoscopic adnexal surgery during pregnancy: a case of heterotopic tubal pregnancy treated by laparoscopic salpingectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:208-10.
65. Vilos GA. Laparoscopic resection of a heterotopic cornual pregnancy followed by term vaginal delivery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:471-3.
66. Louis-Sylvestre C, Morice P, Chapron C, Dubuisson JB. The role of laparoscopy in the diagnosis and management of heterotopic pregnancies. *Hum Reprod* 1997;12:1100-2.
67. Pisarska MD, Casson PR, Moise KJ Jr, DiMaio DJ, Buster JE, Carson SA. Heterotopic abdominal pregnancy treated at laparoscopy. *Fertil Steril* 1998; 70: 159-60.
68. Berliner I, Mesbah M, Zalud I, Maulik D. Heterotopic triplet pregnancy. Report of a case with successful twin intrauterine gestation. *J Reprod Med* 1998;43: 237-9.
69. Wang PH, Chao HT, Tseng JY, Yang TS, Chang SP, Yuan CC, Ng HT. Laparoscopic surgery for heterotopic pregnancies: a case report and a brief review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:267-71.
70. Reedy MB, Kallen B, Kuehl TJ. Laparoscopy during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:673-9.
71. Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF, Winkel CA, Cruikshank DP, Morrison JC. Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1029-34.
72. Wang PH, Chao HT, Yuan CC, Lee WL, Chao KC, Ng HT. Ovarian tumors complicating pregnancy. Emergency and elective surgery. *J Reprod Med* 1999;44:279-87.
73. Conron RW Jr, Abbruzzi K, Cochrane SO, Sarno AJ, Cochrane PJ. Laparoscopic procedures in pregnancy. *Am Surg* 1999;65:259-63.
74. Rizzo AG. Laparoscopic surgery in pregnancy: long-term follow-up. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2003;13:11-5.
75. Rollins MD, Chan KJ, Price RR. Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy: a new standard of care. *Surg Endosc* 2004;18:237-41.
76. Chapron C, Cravello L, Chopin N, Kreiker G, Blanc B, Dubuisson JB. Complications during set-up procedures for laparoscopy in gynecology: open laparoscopy does not reduce the risk of major complications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:1125-9.
77. Li TC, Saravelos H, Richmond M, Cooke ID. Complications of laparoscopic pelvic surgery: recognition, management and prevention. *Hum Reprod Update* 1997;3:505-15.
78. Pasic RP, Kantardzic M, Templeman C, Levine RL. Insufflation techniques in gynecologic laparoscopy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006;16:18-23.
79. Friedman JD, Ramsey PS, Ramin KD, Berry C. Pneumoamnion and pregnancy loss after second-trimester laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol* 2002;99:512-3.
80. Lin P, Grow DR. Complications of laparoscopy. Strategies for prevention and cure. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:23-38.
81. Vilos GA. The ABCs of a safer laparoscopic entry. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:249-51.
82. McKernan JB, Champion JK. Access techniques: Veress needle-initial blind trocar insertion versus open laparoscopy with the Hasson trocar. *Endosc Surg Allied Technol* 1995;3:35-8.
83. Tulikangas PK, Robinson DS, Falcone T. Left upper quadrant cannula insertion. *Fertil Steril* 2003;79:411-2.
84. Morrell DG, Mullins JR, Harrison PB. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy in symptomatic patients. *Surgery* 1992;112:856-9.
85. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
86. Goldberg JM, Maurer WG. A randomized comparison of gasless laparoscopy and CO2 pneumoperitoneum. *Obstet Gynecol* 1997;90:416-20.
87. Beebe DS, Swica H, Carlson N, Palahniuk RJ, Goodale RL. High levels of carbon monoxide are produced by electro-cautery of tissue during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993;77:338-41.

Documentos

DOLOR LUMBAR RELACIONADO AL EMBARAZO

Milan Munjin L.¹, Francisco Ilabaca G.¹, Juan Rojas B.²

¹Equipo de Columna Vertebral, Servicio de Traumatología, Hospital del Trabajador de Santiago. ²Becado de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Desarrollo, Hospital Padre Hurtado-Clinica Alemana.

RESUMEN

El dolor lumbar ha sido considerado la complicación más frecuente del embarazo, a pesar de ello, su etiopatogenia aún es controvertida. La prevalencia en nuestro medio es desconocida, y el tratamiento se basa para muchos médicos solo en el reposo, medida que no tiene sustento en la literatura. En esta revisión, nos centramos en la historia clínica, terminología, mecanismos fisiológicos teóricamente implicados, factores de riesgo, prevalencia y proponemos un enfoque de tratamiento del dolor lumbar asociado al embarazo.

PALABRAS CLAVES: *Dolor lumbar, embarazo*

SUMMARY

The low back pain has been considered the most frequent complication of pregnancy, despite this fact, etiology and pathophysiology is unclear at present time. The prevalence in our country is unknown, and the treatment is based on in rest-periods for the most physicians, instead literature rationality. In our research, based in the literature, we focus in the history, terminology, theoretical physiological mechanism, risk factors, prevalence and we propose pathways for treatment of pregnancy-related low back pain.

KEY WORDS: *Low back pain, pregnancy*

INTRODUCCIÓN

El dolor lumbar relacionado al embarazo, a pesar que es conocido desde hace muchos siglos, solo ha cobrado importancia en los últimos años por el impacto que tiene en la calidad de vida de la embarazada y en los costos económicos que involucra. En las últimas dos décadas hubo una explosión de artículos sobre el tema, junto a una gran cantidad de pacientes que consultaban por dolor lumbar, el que es considerado por la sociedad, como un evento patológico.

El conocimiento de esta complicación es una necesidad tanto para el gineco-obstetra, como para el traumatólogo, a quien es derivada para

una segunda opinión o tratamiento. Los distintos artículos en la literatura internacional varían de gran forma al exponer la posible fisiopatología, la prevalencia, los factores de riesgo y también el tratamiento, por lo que una lectura parcializada de esta puede dar una visión equívoca.

El objetivo de esta comunicación es revisar la literatura en torno al dolor lumbar relacionado al embarazo, en sus aspectos etiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos.

HISTORIA

Existe evidencia histórica que el dolor en la región lumbar y el anillo pélvico relacionado al

embarazo eran problemas conocidos y descritos hace ya muchos siglos. Hipócrates (siglo IV A.C.) describe la teoría de la "*disjunctio pelvica*" que, según el padre de la medicina, consistía en el ensanchamiento de la sínfisis pubiana que solo ocurría en el primer parto y quedaba ensanchada para los siguientes embarazos, relacionando este hecho a la aparición de dolor. Esta teoría se vio reforzada por numerosos autores, entre ellos Vesalius, Severin Pineau, Ambroise Paré, Albinus de Leyden, William Hunter, Velpeau, Jacquemier, Baudelocque, Lenoir, Luschka y muchos otros. Sus visiones, eso sí, eran marcadamente diferentes: unos creían que la relajación pélvica era normal y un fenómeno constante, mientras otros la consideraban excepcional y patológica (1).

Fue en el siglo XVII cuando el concepto de debilitamiento de las articulaciones sacroilíacas y sínfisis pubiana durante el embarazo tomó mayor relevancia. En ese momento se consideró a este proceso como necesario, siendo un importante prerrequisito para el ensanchamiento del canal del parto. El mecanismo por el cual el ensanchamiento era producido generaba grandes discusiones en la época. No fue hasta el siglo XIX, cuando se puso mayor atención en el dolor en la región lumbar y cintura pélvica durante y después del embarazo. En 1870, Snelling describe el "Síndrome Pélvico" de la siguiente forma: "la afección aparentemente consiste en la relajación de las articulaciones de la pelvis, iniciándose bruscamente luego del parto o en forma gradual durante el embarazo, permitiendo un grado de movilidad de los huesos pélvicos que entorpece la marcha y ocasiona las sensaciones de dolor más peculiares y alarmantes" (1).

Al inicio del siglo XX, la mayor parte de los autores aceptaban la visión que las articulaciones pélvicas se ablandaban y relajaban durante el embarazo, pero hasta ese momento no se habían realizado estudios sobre la frecuencia ni el grado de separación, así como tampoco se había investigado cuanto influía en la aparición del dolor. Brehm en 1928 intentó establecer grados de separación de la sínfisis púbica, dividiendo su población en dos grupos, el primero de entre 9 y 20 mm de separación con pocos síntomas y el segundo con 20 mm o más y marcada sintomatología. Abramson y cols (2), publican la pregunta en 1932 sobre si existe relación entre la relajación de la cintura pélvica y el dolor presente en el embarazo. Este hecho fue crucial, desde ese momento se consideró al dolor lumbar y de la cintura pélvica en el embarazo como un proceso patológico aisla-

do. Para este efecto se le llamó "Insuficiencia Pélvica" y se describió (3) como un conjunto de síntomas objetivos y subjetivos, entre ellos: la fatiga sin causa clara, dolor con eventual irradiación, dificultad en la marcha o para dar pasos completos, dificultad para darse vuelta en la cama y para levantarse desde una silla. Solo en 1962, Walde (4) describe las diferencias entre el dolor pélvico y el lumbar durante el embarazo. El estudio del dolor lumbar y de la cintura pélvica relacionado al embarazo ha tenido un aumento muy importante las últimas décadas ya que se toma conocimiento del posible impacto de esta patología en la calidad de vida y los costos que tiene la enfermedad para la sociedad. Con el impacto económico de por medio se inician una serie de estudios, en especial en población escandinava, los cuales describiremos a continuación.

TERMINOLOGÍA

Existe una extensa lista de términos utilizados en la literatura para describir el dolor lumbar y pélvico relacionado con el embarazo (5), un problema importante es que muchos de ellos indican un mecanismo patológico sin aun estar esclarecida la real etiología de la enfermedad (Tabla I). Además gran cantidad de términos adicionan temporalidad al fenómeno, siendo esto innecesario y limitante en nuestra opinión, al igual que lo descrito en la literatura mas reciente (5), debiera utilizarse el término "relacionado", lo cual incluye el dolor que aparece durante el embarazo y también el posparto. Múltiples estudios han mostrado que existirían dos subgrupos dentro de la patología descrita, debido a la ubicación del dolor, diferencias en la incidencia y en la evolución del cuadro, por lo tanto, según la literatura debe diferenciarse entre el dolor en la cintura pélvica relacionado con el embarazo (pregnancy-related pelvis girdle pain or PPP) y el dolor lumbar relacionado con el embarazo (pregnancy-related low back pain or PLBP). Muchos estudios no realizan esta diferenciación por lo cual nos referiremos, en esos casos, como dolor lumbopélvico relacionado con el embarazo.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque el dolor lumbar y pélvico es la complicación mas frecuente del embarazo, su etiología es desconocida y su fisiopatología pobremente entendida (6). Los cambios fisiológicos normales del embarazo afectarían también a la columna,

Tabla I
TÉRMINOS USADOS DESDE 1900 PARA DESCRIBIR EL DOLOR LUMBAR Y PÉLVICO RELACIONADO AL EMBARAZO

<i>Terminología propuesta</i>	<i>Autor</i>	<i>Año de publicación</i>
Relaxation of the pelvic joints in pregnancy	Abramson D	1934
Pelvic osteo-arthropathy	Young J	1939
Insufficiencia pelvis gravidarum et puerperarum	Genell S	1949
Pelvic insufficiency	Berezin D	1954
Backache during pregnancy	Wickstrom J	1955
Pelvic girdle relaxation	Slate WG	1960
Pelvic arthropathy	Percy-Lancaster R	1969
Pelvic instability	Lindsel H	1984
Postpartum pelvic arthropathy	Driessen E	1987
Spinal and pelvic insufficiency	Berg G	1988
Symptom-giving pelvic girdle relaxation	Dietrichs E	1991
Pelvic pain and pelvic joint instability	Saugstad LF	1991
Posterior pelvic pain in pregnancy vs back pain in pregnancy	Ösgaard HC	1994
Pelvic pain in pregnancy vs low back pain in pregnancy	Endresen EH	1995
Peripartum pelvic pain	Mens JM	1996
Pregnancy-related back and pelvic pain	Björklund K	1999
Back pain postpartum	Nilsson-Wikmar L	1999
Pregnancy-related pelvic joint pain	Albert H	2000
Pregnancy-related low back pain	Mens JMA	2000
Pregnancy-related pelvic pain	Albert H	2001
Posterior pelvic pain since pregnancy	Mens JM	2002
Posterior pelvic pain after pregnancy	Mens JM	2002
Lumbar back and posterior pelvic pain during pregnancy	Noren L	2002
Pregnancy-related pain in the pelvis	Wu W	2002

estos podrían contribuir a la aparición del dolor lumbar gestacional y posiblemente también del posparto (7). Los cambios estudiados son esencialmente: en la postura que adopta la mujer durante el embarazo, en el contenido total de agua corporal, en el sistema endocrino y alteraciones vasculares observadas a nivel de las venas epidurales.

La postura: Existe la teoría de que cambios posturales caracterizados por un aumento de la lordosis lumbar pueden contribuir al desarrollo de dolor lumbar en este grupo de pacientes. La mayor parte del peso ganado por la embarazada está concentrado en la parte inferior de la pelvis junto con el aumento de volumen abdominal. Por esto se produciría una tendencia a inclinar el cuerpo hacia adelante, lo cual la embarazada tiende a compensar inconscientemente con una posición hacia atrás de la parte superior del cuerpo por sobre la pelvis, restaurando su centro de gravedad, pero aumentando la lordosis del segmento lumbar (7). Es posible que, en mujeres susceptibles, la postura anormal en lordosis que presentan durante el embarazo, resulta en estrés de las articulaciones facetarias y ligamentos, observándose aumento

de la producción de líquido sinovial con distensión de la cápsula articular lo cual produciría finalmente dolor.

Otros estudios no han podido demostrar una relación entre la magnitud de la lordosis y el dolor.

Contenido total de agua corporal: El contenido de agua corporal aumenta en forma similar tanto en la primípara como en la múltípara, en un promedio de 8,5 litros (8). Esto es más que el líquido amniótico fetal y la placenta, lo cual se refleja en el aumento de la hidratación de las macromoléculas en el tejido conectivo. Esto ocurre inicialmente por el efecto aumentado natriurético de la progesterona en las primeras etapas del embarazo. Luego, el balance negativo de sodio induce la renina y la isorenina, la última producida a nivel del útero, estas a su vez activan la producción de angiotensina II con el posterior aumento de la aldosterona y la hormona antidiurética, las cuales reabsorben sodio y aumentan el contenido de agua corporal (9). Esta retención de fluido, particularmente a nivel del tejido conectivo de la columna vertebral y pelvis, aumenta la laxitud de estas articulaciones, que podría contribuir a la génesis del dolor.

Cambios endocrinos: El efecto de la retención de fluidos recién mencionada se ve aumentado por los cambios endocrinos del embarazo, en particular por el efecto de la relaxina. La relaxina es un polipéptido de doble cadena con un peso molecular de 6500 KDa, similar a la insulina que regularía la fisiología del colágeno. Es secretada por el cuerpo lúteo y la placenta, que tendría entre sus efectos el aumento de la laxitud de los ligamentos alrededor de la pelvis y cuello uterino, a través del aumento del porcentaje de agua en estas estructuras (10). Esta laxitud, necesaria para acomodar el feto en desarrollo y facilitar el parto, podría ser causante de distensión y aumento del rango de movimiento de las articulaciones sacro ilíacas y de la sínfisis, lo cual a su vez podría causar dolor (11). Otro cambio en el embarazo, es que existiría una menor modulación del dolor por disminución de los niveles de sustancia P a nivel del cuerno posterior de la médula espinal, esto se ha estudiado a nivel de concentraciones salivales de este compuesto en pacientes embarazadas y no embarazadas (12). Los niveles séricos de las hormonas reproductivas y el procolágeno se han visto asociados a la aparición de dolor pélvico en el embarazo avanzado (6). Los anticonceptivos también han sido investigados, en relación a este mismo hecho, observándose hallazgos contradictorios, lo que sí se sabe es que los anticonceptivos orales influirían en el metabolismo de colágeno (6).

Congestión de vasos epidurales: Hasta el 67% de las mujeres reportan dolor lumbar durante la noche en la segunda mitad del embarazo, esto se ha intentado explicar por la hipervolemia combinada con la obstrucción de la vena cava inferior, por el útero aumentado de tamaño, lo que podría resultar en una congestión del sistema venoso, en especial las venas extradurales distales a la zona en conflicto de espacio, esto a su vez produciría hipoxia e irritación de las fibras amielínicas, finalmente llevando a la aparición del dolor lumbar, según postulan las teorías publicadas (13).

CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR

La presentación clínica del dolor lumbopélvico relacionado al embarazo, varía ampliamente tanto de caso en caso, como en el tiempo en una misma paciente. Los síntomas son frecuentemente moderados, aunque también pueden ser severos e incapacitantes. Frecuentemente la aparición del dolor ocurre alrededor de la semana 18ª de embarazo y la máxima intensidad se observaría entre la semana 24ª a 36ª. El dolor durante el primer tri-

mestre de embarazo puede ser un predictor fuerte de dolor en el tercero (14). Además, en el posparto el dolor desaparece en el 93% de los casos en los primeros 3 meses, el 7% de los casos restantes tienen un alto riesgo de dolor lumbar prolongado (15). La localización del dolor es frecuente en la región sacra y glútea, descrito como profundo, careciendo de distribución radicular. Además hay que tener en cuenta que la localización es muchas veces diferente a través del tiempo, migrando durante el curso del embarazo, cambiando desde lumbar a sacro (5). La naturaleza del dolor pélvico se ha descrito como tipo estocada ("stabing"), la del dolor lumbar como sordo ("dull ache") y en la zona torácica como quemante (16). En cuanto a la intensidad del dolor el promedio fluctúa entre 50 a 60 mm en la escala visual análoga de 100 mm. Se ha reportado que el dolor es leve a moderado en el 50% de los casos y severo en el 25% de las embarazadas (17). El dolor posparto es de menor intensidad que el dolor presente durante el embarazo (17). Además se ha observado que el dolor pélvico es de mayor intensidad que el lumbar durante el embarazo y se invierte la situación luego del parto (18).

En las mujeres embarazadas con dolor lumbopélvico se ha observado un menor porcentaje de potenciales eléctricos en la electromiografía (EMG) de la musculatura paraespinal durante la flexión de tronco que las mujeres embarazadas sanas, las cuales a su vez tienen mejores trazados de EMG que las pacientes no embarazadas. Mens y cols (19), publicaron la hipótesis que la reducción de fuerza de las embarazadas con dolor no se encontraría relacionada con debilidad per se, sino que más bien el dolor o temor al dolor haría a la paciente más cautelosa con la fuerza realizada. Actualmente ésta hipótesis, como otras, son especulativas y deben aún someterse a estudio científico (5).

En cuanto a los cambios de la percepción de los movimientos, se ha descrito sensación de atrapamiento ("catching") de los muslos y también sensación en las piernas "como si estuvieran paralizadas", estas extrañas percepciones sugieren que algo inusual ocurre en el sistema nervioso de la paciente con dolor en la cintura pélvica relacionado al embarazo e interesantemente no se han observado en las pacientes con dolor lumbar. Por último, se han descrito cambios en la coordinación de los movimientos, observándose una cinemática distinta en mujeres con dolor lumbar posparto durante el proceso de levantar objetos, comparadas con controles sanos (20).

INCAPACIDAD ASOCIADA AL DOLOR

Las pacientes con dolor lumbopélvico relacionado al embarazo, presentan dificultad para caminar rápido y frecuentemente están inhabilitadas para cubrir grandes distancias. Las frecuencias de problemas de incapacidad publicados en estos pacientes varían entre 21 a 81% con una media de 28% (5). Una mayor tasa de incapacidad se ha reportado para situaciones como son: levantarse desde el suelo (97%) y dificultad o dolor al tener relaciones sexuales (82%) (21). Varios estudios han publicado problemas durante la noche al conciliar el sueño, esto afectaría al 30% de las embarazadas (5). Padua y cols (22), al aplicar el cuestionario de incapacidad de Roland (23), encontraron que las mujeres con dolor lumbopélvico durante el embarazo presentaban 0 puntos en el 31% de los casos, 1 a 4 puntos en el 40%, 5-10 puntos en el 21%, mas de 10 puntos en solo el 8% de las pacientes (escala de 0 a 24 puntos), concluyendo en este estudio que la mayor parte de las embarazadas no presentaban gran incapacidad asociada al dolor, siendo leve a moderada en el 92% de los casos, aunque por otra parte hay que considerar que existe un 8% de las pacientes con incapacidad severa por esta complicación. En una asociación de pacientes (24) con dolor lumbopélvico relacionado al embarazo se describieron las actividades para las cuales las embarazadas se encontraban más incapacitadas de realizar por el dolor, en orden de frecuencia descendente: los trabajos de la casa, el ejercicio, actividades con los niños, trabajo remunerado, entretenimiento, relaciones personales y sexuales.

PREVALENCIA

La prevalencia de dolor lumbopélvico durante el embarazo ha sido reportada como "muy común" y considerada como la complicación más frecuente de este, pero diferentes estudios entregan por-

centajes muy variables entre si, fluctuando entre 3,9 al 89,9% (5) con un promedio de 45,3% y mediana de 49%. En cuanto a la persistencia del dolor lumbar luego del parto, ha sido reportada entre 5 a 40% luego de transcurrido 6 meses después del embarazo (25,26). A los 18 meses post parto este porcentaje disminuiría a 7% (25), aunque definiéndose como residual y serio. La real prevalencia, a la cual nos enfrentamos en nuestro medio, no la podremos saber hasta definir en forma adecuada la entidad que estamos buscando, estudiar la población a la cual estamos tratando, y determinar a que factores de riesgo está sometida.

FACTORES DE RIESGO

En cuanto a los factores de riesgo (Tabla II), estos han sido estudiados ampliamente, aunque algunos aún se encuentran en discusión. Con una evidencia fuerte (con por lo menos 10 trabajos publicados a favor del factor estudiado y sin estudios en contra) figuran el trabajo estresante, dolor lumbar previo y dolor lumbopélvico relacionado al embarazo previo. La evidencia débil (con por lo menos un estudio que reporta influencia significativa y sin estudios en contra) para el peso y la estatura materna, el peso fetal, el uso de anticonceptivos orales previos, tabaquismo, anestesia epidural y labor de parto prolongado. Existiría solo evidencia conflictiva, definiéndose con estudios tanto a favor como en contra, para: edad materna, número de embarazos y etnia materna. Por último no existe evidencia sobre la densidad ósea y tampoco sobre los abortos previos como factores de riesgo en dolor lumbopélvico relacionado con el embarazo (5).

TRATAMIENTO

Las posibles intervenciones para la prevención y el manejo del dolor pélvico y lumbar relacionado

Tabla II

GRADOS DE EVIDENCIA SOBRE FACTORES DE RIESGO EN POBLACIÓN CON DOLOR LUMBAR RELACIONADO AL EMBARAZO

<i>Evidencia fuerte</i>	<i>Evidencia débil</i>	<i>Evidencia conflictiva</i>	<i>Sin evidencia</i>
Trabajo estresante	Peso y estatura materna	Edad materna	Densidad ósea
Dolor lumbar previo	Peso fetal	Número de embarazos previos	Abortos previos
Dolor lumbopélvico relacionado al embarazo previo	Uso de anticonceptivos	Etnia materna	
	Tabaquismo		
	Anestesia epidural		
	Trabajo de parto prolongado		

con el embarazo fueron motivo de la confección de una revisión sistemática por el grupo Cochrane (27), en la cual se destaca el hecho de que a pesar de ser un problema frecuente y con alto impacto en la sociedad solo existen 3 estudios relevantes (Randomized Controlled Trial o RCT) hasta el año 2001 (fecha de última modificación importante del artículo), y a través del análisis de estos se concluyó que la gimnasia acuática reduciría el dolor lumbar durante el embarazo, logrando un mayor número de mujeres que pueden seguir trabajando; el uso de almohadas especialmente diseñadas (tipo Ozzlo) ayudarían a aliviar el dolor lumbar en el último trimestre del embarazo y a mejorar el sueño; por último, este estudio concluyó, que tanto la fisioterapia como la acupuntura pueden aliviar el dolor lumbar y pélvico, y aunque se consideraron a las sesiones de acupuntura como de más ayuda que las sesiones de fisioterapia, hay que considerar que las primeras eran otorgadas en forma individual y las segundas en grupo, por lo cual podría pesar el efecto de la terapia dirigida y personalizada.

Una revisión sistemática publicada el 2003 (28) sobre el uso de terapia física para el dolor lumbar relacionado al embarazo mostró resultados similares a lo descrito en la revisión Cochrane, destacando una serie de artículos adicionales, de mala calidad metodológica, que no permiten realizar nuevas conclusiones. En un estudio reciente publicado por Kvorning y cols (29), comparó el uso de acupuntura en un grupo de pacientes embarazadas con dolor lumbar con un grupo control, observando un 60% de disminución de la sintomatología versus un 14% en el grupo control durante el período del estudio, evaluado finalmente al momento del parto, y sin observar efectos adversos de la técnica.

En cuanto a medicamentos el más comúnmente usado es el paracetamol, que ha demostrado ser inocuo para la madre y el feto en crecimiento, por períodos cortos de uso (30); en cuanto a los AINES estos no debieran usarse ya que producirían teratogénesis y mayores índices de aborto espontáneo (31). El uso de medicamentos no ha sido estudiado mediante RCT por lo cual no sabemos cuanto efecto puedan tener sobre la sintomatología de la paciente. No existen RCT que avalen el uso de cinturones trocántericos, electroanalgesia, cese del tabaquismo y educación al paciente para la disminución del dolor (7).

El reposo en cama no tiene fundamento científico, al igual que en el dolor lumbar inespecífico, el dolor lumbar relacionado al embarazo en au-

sencia de disfunción pélvica y el dolor pubiano al deambular. El reposo por más de dos días, en el caso de la embarazada de hecho prolonga la discapacidad (32). El reposo prolongado favorece el incremento de peso lo que deteriora aun más la condición de sobrecarga espinal fisiológica y acentúa la percepción de discapacidad (32).

Por otra parte, la condición del embarazo genera una discapacidad para esfuerzos mayores y posiciones mantenidas, que la ley chilena reconoce, estas disposiciones son ampliamente ignoradas tanto por los trabajadores como las empresas, ello genera insatisfacción laboral y búsqueda de beneficios de reposo a través de la licencia médica, en lugar de la modificación del régimen laboral que la propia ley señala. La legislación chilena dispone lo siguiente (33): "Durante el período de embarazo, la trabajadora que esté ocupada habitualmente en trabajos considerados por la autoridad como perjudiciales para la salud, deberá ser trasladada, sin reducción de sus remuneraciones, a otro trabajo que no sea perjudicial a su estado. Para estos efectos se entenderá, especialmente, como perjudicial para la salud todo trabajo que: a) obligue a levantar, arrastrar o empujar grandes pesos; b) exija un esfuerzo físico, incluido el hecho de permanecer de pie largo tiempo; c) se ejecute en horario nocturno; d) se realice en horas extraordinarias de trabajo, y e) la autoridad competente declare inconveniente para el estado de gravidez". Al respecto y en la medida que los empleadores y las trabajadoras no utilizan esta iniciativa legal, estas tienden a expresar el dolor como discapacidad, de tal modo de obtener a través de reposo médico la supresión de tareas de esfuerzo físico.

CONCLUSIÓN

El dolor lumbar relacionado con el embarazo es una patología de reciente estudio en la literatura médica, pese a existir una gran cantidad de artículos en las últimas dos décadas, aún no se clarifica la etiopatogenia. Desconocemos la prevalencia en nuestro medio, ya que porcentajes tan variables publicados en los artículos internacionales no son extrapolables a nuestras pacientes. En cuanto a factores de riesgo y tratamiento, aun faltan investigaciones que sean de buena calidad metodológica, aunque por el momento, a partir de los estudios ya realizados, se vislumbran algunos tratamientos que controlan la sintomatología. Por el momento, debemos conformarnos con la información disponible, y a partir de ella otorgarles

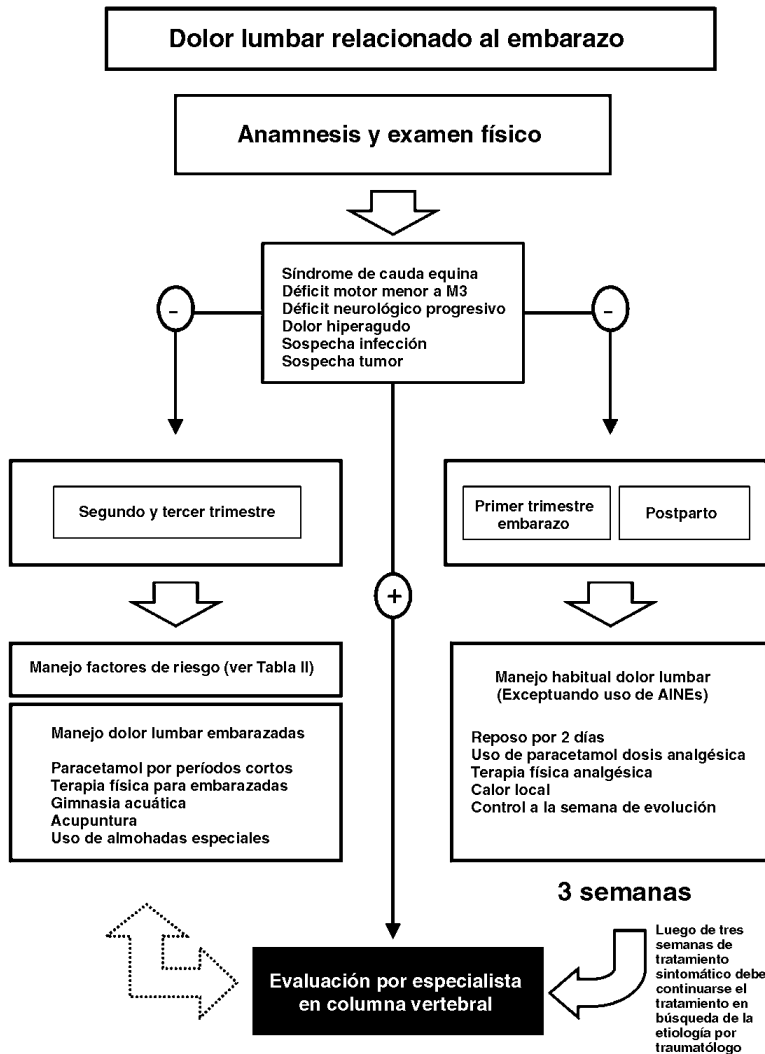


Figura 1. Algoritmo propuesto basado en la revisión de la literatura.

respuestas a nuestras pacientes para una mejor calidad de vida durante la gestación (Figura 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bastiaanssen J, De Bie R, Bastiaenen C, *et al.* A historical perspective on pregnancy-related low back and/or pelvic girdle pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(1):3-1.
2. Abramson D, Summer M, Wilson P. Relaxation of the pelvis joints in pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1934;58:595-613.
3. Genell S. Studies on insufficientia pelvis (gravidarum et puerperarum). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1949;28:1-33.
4. Walde J. Obstetrical and gynecological back and pelvic pains, especially those contracted during pregnancy. *Obstet Gynecol Scand* 1962;2:11-53.
5. Wu W, Meijer O, Uegaki K, *et al.* Pregnancy-related pelvic girdle pain (PPP), I: Terminology, clinical presentation, and prevalence. *Eur Spine J* 2004; 13:575-89.
6. Mogren I, Pohjanen A. Low back pain and pelvic pain during pregnancy: prevalence and risk factors. *Spine* 2005;30:983-91.
7. MacEvilly M, Buggy D. Back pain and pregnancy: a review. *Pain* 1996;64:405-14.
8. Forsum E, Sadurskis A, Wager J. Resting metabolic rate and body composition of healthy Swedish women during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:942-7.
9. Lapidus AM. Cambios fisiológicos maternos durante el embarazo. Pérez-Sánchez A, Donoso E (eds). *En: Obstetricia, 3ª ed. Editorial Mediterráneo* 1999; capítulo 10; 174-92.
10. Szlachter N, O'Byrne EM, Goldsmith LT, *et al.*

- Myometrial-inhibiting activity of relaxin containing extract of human corpora lutea of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:584-6.
11. MacLennan A, Nicolson R, Green R, Bath M. Serum relaxin and pelvic pain of pregnancy. *Lancet* 1986; I:243-5.
 12. Dalby P, Ramanathan S, Rudy T, et al. Plasma and saliva substance P levels: The effects of acute pain in pregnant and non-pregnant women. *Pain* 1997; 69(3):263-7.
 13. Fast A, Weiss L, Parikh S, Hertz G. Night backache in pregnancy. Hypothetical pathophysiological mechanisms. *Am J Phys Med Rehabil* 1989;68(5):227-9.
 14. Sihvonen T, Huttunen M, Makkonen M, Airaksinen O. Functional changes in back muscle activity correlate with pain intensity and prediction of low back pain during pregnancy. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:210-2.
 15. Östgaard HC, Anderson GB, Wennergren M. The impact of low back and pelvic pain in pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:21-4.
 16. Stureson B, Udén G, Udén A. Pain pattern in pregnancy and "catching" of the leg in pregnant women with posterior pelvic pain. *Spine* 1997;22: 880-3.
 17. Kristiansson P, Svärdsudd K, Von Schoultz B. Back pain during pregnancy: a prospective study. *Spine* 1996;21:702-9.
 18. Östgaard HC, Roos-Hansson E, Zetherström G. Regression of back and posterior pelvic pain after pregnancy. *Spine* 1996;21:777-80.
 19. Mens JM, Vleeming A, Snijders CJ, et al. Reliability and validity of hip adduction strength to measure disease severity in posterior pelvic pain since pregnancy. *Spine* 2002;27:674-9.
 20. Commissaris DA, Nilsson-Wikmar LB, Van Dieën JH, Hirschfeld H. Joint coordination during whole-body lifting in women with low back pain after pregnancy. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1279-89.
 21. Hansen A, Jensen DV, Wormslev M, et al. Symptom-giving pelvic girdle relaxation in pregnancy, II: Symptoms and clinical signs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:111-5.
 22. Padua L, Padua R, Bondi R, et al. Patient oriented assesment of back pain in pregnancy. *Eur Spine J* 2002;11:272-5.
 23. Kovacs FM, Llobera J, Gil del Real MT, et al. Validation of the Spanish Version of the Roland-Morris Questionnaire. *Spine* 2002;27:538-42.
 24. MacLennan AH, MacLennan SC. The Norwegian Association for Women with Pelvic Girdle Relaxation. Symptom-giving pelvic girdle relaxation of pregnancy, postnatal pelvic joint syndrome and developmental dysplasia of the hip. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:760-4.
 25. Albert H, Godskesen M, Westergaard J. Prognosis in four syndromes of pregnancy-related pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:505-10.
 26. Östgaard HC, Anderson GB. Postpartum low-back pain. *Spine* 1992;17:53-5.
 27. Young G, Jewell D. Interventions for preventing and treating backage in pregnancy (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software. CD001139.
 28. Stuge B, Hilde G, Vollestad N. Physical therapy for pregnancy-related low back and pelvic pain: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:983-90.
 29. Kvorning N, Holmberg C, Grennert L, Aberg A, Keson J. Acupuncture relieves pelvic and low-back pain in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:246-50.
 30. Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology* 1987;35(2):211-9.
 31. Li D, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study *BMJ* 2003;327:368-74.
 32. Vleeming A, Albert H, Östgaard H, Stuge B, Stureson B. European guidelines on the diagnosis and treatment of pelvis girdle pain. WG4 Concept Version 2005.
 33. Código del Trabajo, artículo 202, Ley 18620.
-

Documentos

ACTUALIDAD EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL ACRETISMO PLACENTARIO

Omar Dueñas G.¹, Hugo Rico O.¹, Mario Rodríguez B.²

¹Médicos Residentes de Ginecología y Obstetricia, ²Médico adscrito, Servicio de Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes, México.

RESUMEN

El acretismo placentario es una entidad que incrementa considerablemente la morbimortalidad materna y fetal. Gracias al advenimiento de nuevos métodos diagnósticos como la resonancia magnética, la cistoscopia, los marcadores séricos, el ultrasonido doppler, etc., el diagnóstico prenatal es factible. El manejo del acretismo placentario de forma tradicional supone la realización de histerectomía multidisciplinaria, involucrando a cirujanos generales, oncoginecólogos o uroginecólogos. Algunos autores han propuesto al manejo conservador como una solución adecuada en ciertos casos, ya sea con el uso de diversos medicamentos que incluyen quimioterápicos o bien de forma expectante. Sin embargo, aún no existe evidencia sólida que determine si el manejo conservador o tradicional es el mejor.

PALABRAS CLAVES: *Acretismo placentario, placenta percreta, invasión vesical, manejo conservador*

SUMMARY

Placenta accreta supposes a special situation that increases the fetal and maternal morbimortality of considerable form. Thanks all new arrival methods as the image of magnetic resonance, the cystoscopy, serum markers, doppler ultrasound, etc., the prenatal diagnostic is feasible. The management of placenta accreta of traditional form supposes a multidisciplinary approach form hysterectomy execution, involving general surgeons, oncogynecologist or urogynecologist. Some authors have proposed the conservative management as an adequate solution in certain cases, whether with the use of several drugs including chemotherapy or expectant form. Nevertheless, not yet solid evidence exists if the surgical traditional approach or the conservative management is the best option.

KEY WORDS: *Placenta accreta, placenta percreta, bladder invasion, expectant management*

INTRODUCCIÓN

El acretismo placentario es la inserción anormal de parte o de toda la placenta, con ausencia total o parcial de la decidua basal y anormalidad de la caduca verdadera con penetración de las vellosidades coriales al miometrio (1).

Es una de las principales causas de hemorragia obstétrica, principalmente del post parto inme-

diato, y que condiciona un importante riesgo de morbimortalidad materna, por la patología misma, como también por el tratamiento aplicado.

El principal tratamiento es la histerectomía obstétrica total, debido a su frecuente asociación con placenta previa y cicatrices de cesáreas previas. Este procedimiento es un desafío a las habilidades quirúrgicas del médico obstetra, por lo que es necesario conocer otras alternativas de tratamiento.

El objetivo de esta comunicación es revisar la etiopatogenia de esta complicación, los factores de riesgo, los métodos diagnósticos y las diferentes alternativas de tratamiento.

Clasificación

Existen tres variedades de adherencia anormal de la placenta:

- Placenta acreta: es la adherencia anormal de una parte o de la totalidad de la placenta a la pared uterina, sin que las vellosidades coriales penetren el miometrio.

- Placenta increta: las vellosidades coriales penetran el miometrio.

- Placenta percreta: es la penetración de los elementos coriales hasta sobrepasar la serosa del útero, pudiendo alcanzar órganos vecinos.

Por su extensión se reconocen tres tipos: a) Focal: solo involucra pequeñas áreas de la placenta; b) Parcial: uno o más cotiledones se involucran en el proceso; c) Total: la superficie completa de la placenta esta anormalmente adherida.

Incidencia y factores de riesgo

En un estudio realizado en México por Lira y cols (2), se encontró que en 210 casos de placenta previa, en 37 (17,6%) se presentó acretismo placentario; de los casos de acretismo en 26 (70,2%) se tuvo el antecedente de cesárea: con una cesárea fue de 21,1% y con dos o más cesáreas el 50%. La edad media de las pacientes fue de 31 años, y el grupo de mayor riesgo fue el de 35 a 39 años con 26% de acretismo placentario.

En Estados Unidos la incidencia de acretismo placentario encontrada por Miller y cols (3), fue de 1 caso por cada 2510 pacientes. Sin embargo, esta estadística puede ser tan variable como hasta 1 en 533 pacientes como informa Wu y cols (4), en un estudio de 20 años realizado entre 1982 a 2002.

Los principales factores de riesgo identificados para acretismo placentario de acuerdo a los anteriores autores son (3,4):

- Edad (mayores de 30 años).
- Gestas (múltiparas de 2 a 3).
- Placenta previa con antecedente de cesárea (35%).
- Placenta previa con antecedente de 3 o más cesáreas (67%).
- Historia de legrado uterino (18 a 60%).
- Antecedente de extracción manual placentaria.
- Historia de retención placentaria.
- Antecedente de infección intramniótica.

Importancia clínica del acretismo placentario

El acretismo placentario puede llevar a hemorragia obstétrica masiva, y como consecuencia alteraciones de la coagulación por pérdida, y por coagulación intravascular diseminada. La necesidad de realizar histerectomía total, especialmente cuando se asocia a placenta previa e inserta en cicatrices de cesáreas previas, puede condicionar riesgo de daño quirúrgico a los uréteres, vejiga y a otras estructuras pélvicas vecinas, así como también síndrome de dificultad respiratoria del adulto e incluso la muerte materna. La pérdida sanguínea durante el nacimiento oscila entre 3000 a 5000 ml. La incidencia de placenta acreta está aumentando, especialmente por la mayor incidencia de operación cesárea; el mayor riesgo de morbimortalidad materna disminuye con un adecuado diagnóstico prenatal y planificando la interrupción del embarazo con un equipo quirúrgico multidisciplinario, en una institución que disponga de banco de sangre (5).

Fisiopatología

Se piensa que el acretismo placentario es debido a una ausencia o deficiencia de la capa de Nitabuch, que es una capa de fibrina que se ubica entre la decidua basal y el corion frondoso. Benirschke y Kaufman (6), sugieren que esta situación es consecuencia de una falla en la reconstitución del endometrio/decidua basal, especialmente después de la reparación de una operación cesárea.

Diagnóstico

Básicamente el diagnóstico se limita al empleo de métodos como es el ultrasonido y la resonancia magnética. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de acretismo placentario es por medio de histopatología, al comprobar la invasión de las vellosidades coriales en el miometrio.

Ultrasonografía. El ultrasonido es una útil herramienta para el diagnóstico de acretismo placentario así como de sus distintas variantes en el segundo y tercer trimestre del embarazo (Figura 1). Su uso en embarazos más tempranos aún no es concluyente.

Finber y Williams (7), establecieron en 1992, la utilidad de esta técnica de imagen; entre los criterios diagnósticos establecidos fueron: pérdida de la zona hipoecoica miometral retroplacentaria, adelgazamiento o disrupción de la serosa uterina hiperecoica y la interfaz con la vejiga, la presencia



Figura 1. Ultrasonografía transvaginal. Presenta signos de acretismo placentario con invasión vesical.

de masas exofíticas, presencia de una gran área de sonolucencias placentarias.

Chou y cols (8), emplearon el ultrasonido doppler usando como criterios diagnósticos el flujo lacunar placentario difuso en el parénquima, hipervascularidad en la interfase vejiga-serosa, y complejos venosos subplacentarios; con estos criterios se estimaron una sensibilidad de 82,4%, especificidad de 96,8%, valor predictivo positivo de 87,5% y valor predictivo negativo de 95,3%.

Shin y cols (9), describieron el uso del doppler poder (Power Doppler) para identificar las primeras evidencias de acretismo placentario en el primer trimestre de la gestación, a través de la detección de un reclutamiento anormal de los vasos subplacentarios que se encuentran por debajo del segmento uterino a las 8 semanas, y a las 15 semanas por la presencia de lagos placentarios con flujo que se extendían hacia el miometrio.

Chen y cols (10) también realizaron un estudio semejante pero con doppler color a las 9 semanas, demostrando también los lagos sanguíneos con flujo y la pérdida de la zona hipoeoica, dando un diagnóstico de acretismo placentario a las 10 semanas de edad gestacional, corroborado por la histopatología.

De los estudios descritos se puede concluir que el diagnóstico de acretismo placentario es básicamente por el flujo turbulento a través de los lagos placentarios. Sin embargo, esta modalidad en la mayor parte de los casos no mejora el diagnóstico obtenido por la escala de grises per se del ultrasonido normal. Es por eso que el doppler no debe ser empleado como método de diagnóstico primario para el diagnóstico de acretismo placentario. En cuanto al diagnóstico en el primer trimestre e inicios del segundo, se ha encontrado que los hallazgos de un saco gestacional localiza-

do muy cerca de una cicatriz uterina previa en el segmento uterino son sospechosas de acretismo placentario pero no diagnósticas (5).

Resonancia magnética. Existen varios artículos que refieren el empleo de este método para el diagnóstico de acretismo placentario, sin embargo, la mayor parte son casos retrospectivos los cuales carecen de correlación histopatológica. Los estudios serios mencionan que la resonancia magnética no es superior que la ultrasonografía y su costo es significativamente mayor, es por eso que el uso de ese procedimiento no parece tener valor como prueba de pesquisa y tal vez pueda en casos muy indicados emplearse como un medio de diagnóstico complementario (5,11). Palacios y cols (12), señalan el beneficio del procedimiento contrastado con gadolinio (gadopentate dimeglumine) inyectado

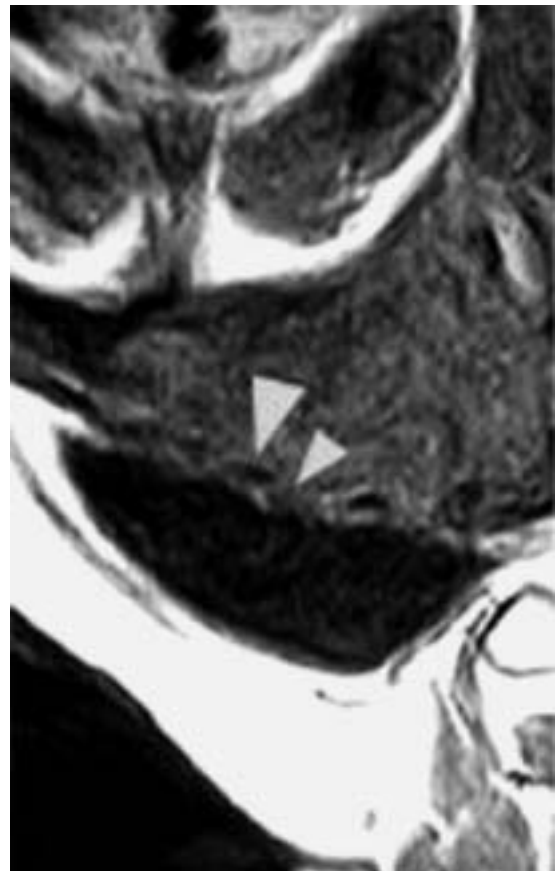


Figura 2. Resonancia magnética. Corte sagital: puede verse una clara invasión vesical por placenta percreta, la flecha mayor indica un grueso vaso de neoformación, obsérvese la pérdida de contraste de la pared vesical superior invadida (reproducción autorizada por Dr José Palacios, publicada en referencia 12).

en bolo, para el diagnóstico diferencial entre acretismo y percretismo placentario, cuando el ultrasonido no es concluyente (Figura 2).

Cistoscopia. El uso de cistoscopia como método diagnóstico para placenta percreta con invasión vesical no suele estar justificado, puesto que el ultrasonido tiene una mayor sensibilidad y especificidad. En el metanálisis realizado por Washecka y Behling (13), encontraron que en 54 pacientes con placenta percreta e invasión vesical solamente 12 pacientes (22,2%) presentaron hallazgos compatibles de invasión vesical para realizar el diagnóstico. Este porcentaje tan bajo parece estar asociado a que a la fecha no existe un consenso sobre cuales son los hallazgos patognomónicos de invasión vesical en placenta percreta. Actualmente la mayor utilidad del uso de la cistoscopia en una placenta previa con hallazgos ultrasonográficos sugerentes de invasión vesical es realizar la cateterización ureteral durante ese momento (13).

Alfa-feto proteína fetal sérica materna. Actualmente se ha propuesto que existe una anomalía en la interfaz placenta-útero, lo cual promueve una fuga de alfa-feto proteína fetal hacia la circulación materna. Existen algunos estudios como el de Kupferminc y cols (14), donde revisaron 44 pacientes que se sometieron a cesárea histerectomía, 9 de 20 (45%) pacientes tenían acretismo placentario y elevación de la alfa-feto proteína. A pesar de que estos estudios son pequeños aún queda pendiente valorar la utilidad de la medición de esta proteína como predictor de acretismo placentario, en caso de que tengan elevaciones sin otra causa aparente.

Histología. Los criterios microscópicos para el diagnóstico de acretismo placentario es la ausencia de la decidua basal. Sin embargo su diagnóstico no resulta del todo fácil por la distorsión que ocurre en el momento del alumbramiento, salvo que se deje la pieza *in situ* y se realice una histerectomía y así se obtenga la muestra del tejido. En el caso de placenta increta o percreta el diagnóstico es más fácil y consiste en la presencia de tejido trofoblástico en el espesor uterino o en la estructura invadida.

Tratamiento

El tratamiento universalmente aceptado es la histerectomía total abdominal. A su vez ha surgido una corriente conservadora en cuanto a dejar la placenta *in situ* y en algunas ocasiones empleando medicamentos para su expulsión o reabsorción.

Vía y edad gestacional para la resolución. La vía de resolución es por medio de operación cesárea, la cual debe de ser de preferencia programada y con un enfoque multidisciplinario, que incluya al servicio de uroginecología u oncoginecología, así como un cirujano general o vascular con conocimiento pélvico. Se prefiere el empleo de inductores de madurez pulmonar y una vez documentada la madurez pulmonar por amniocentesis a las 36 o 37 semanas se interrumpe la gestación por cesárea. La resolución puede realizarse antes si existiese una urgencia como es el sangrado incoercible o si la paciente inicia trabajo de parto (1,15).

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) (16), sugiere que si existen datos sugerentes de acretismo placentario, se deben tomar ciertas medidas para optimizar el nacimiento y el tratamiento, para así disminuir el riesgo de morbilidad materna. Estas medidas incluyen:

1. El paciente debe de ser advertido de los riesgos de histerectomía y de transfusión sanguínea.
2. Se debe de tener una reserva de hemoconcentrados disponibles.
3. Disponer de un lugar adecuado para la resolución del embarazo, no solo en instalaciones sino también en personal.
4. Evaluación previa por anestesiología.
5. Si es necesario, se puede realizar embolización de las arterias pélvicas como alternativa a la histerectomía o para disminuir la pérdida sanguínea en la histerectomía.

En cuanto al tipo de incisión para la laparotomía, se prefiere en la mayor parte de los textos una media infraumbilical para mejor exposición de los vasos pélvicos. La histerotomía debe de ser realizada en base a los hallazgos ultrasonográficos de la localización placentaria, en casos de acretismo en cara anterior se prefiere una incisión corporal clásica, e inclusive fúndica para facilitar la extracción del feto (15).

Manejo conservador. Es una medida que consiste en evitar la histerectomía, al menos en ese momento, y tratar de preservar la fertilidad. Existen diversas modalidades de manejo conservador, que incluyen:

- Dejar la placenta en su lugar (totalmente o en fragmentos).
- Resección del lecho placentario y su reparación.
- Extracción y legrado obstétrico.

– Empleo de medicamentos asociados a cualquiera de los anteriores puntos.

– Empleo de algún medio que cause isquemia (embolización, ligadura de vasos, etc.) del lecho placentario.

a) Manejo expectante sin medicamentos. Dejar la placenta in situ y ligadura del cordón, con vigilancia periódica de la placenta mediante ultrasonografía, esperando que la placenta alumbré por su propia cuenta o extraerla por histerectomía en el momento que se diagnostique hemorragia profusa o infección (17). Otra medida consiste en la extracción manual placentaria, seguida de exteriorización uterina, suturar el lecho placentario, masaje uterino, uterotónicos e inclusive legrado, para evitar la hemorragia profusa. Cabe mencionar que el curetaje puede favorecer en un nuevo embarazo el acretismo placentario (5,17).

b) Manejo expectante con medicamentos. Golan y cols (18), describieron el empleo de oxitocina inyectada directamente en el cordón umbilical posterior al nacimiento del feto y esperar el alumbramiento. El uso de la oxitocina en estos estudios parece ser que ayuda al alumbramiento, sin embargo, la morbilidad no disminuye a comparación del uso de la extracción manual placentaria.

La embolización angiográfica de las arterias uterinas, ha sido empleada en algunos casos de acretismo placentario, con resultados ambiguos. Algunos autores la proponen de forma previa a la histerectomía para reducir la pérdida sanguínea, posterior al nacimiento del feto. Se realiza la embolización y posteriormente alumbramiento manual o continuar con manejo expectante para que ocurra el alumbramiento (19).

La resección del lecho placentario también ha sido descrita como método conservador del útero. Consiste en tomar ampliamente un segmento de útero que incluya el lecho placentario y posteriormente su reparación, empleando sutura con poliglactina 910 del número 1, con puntos colchonero horizontal para los bordes uterinos, junto a pegamento de fibrina (Tissucolm®, Baxter-Immunitm®) en el lecho placentario. Este método presume preservar la fertilidad, sin embargo, los estudios a futuro sobre ruptura uterina y dehiscencia de histerorrafia quedan pendientes para valorar la utilidad de esta técnica (20).

El metotrexate es un medicamento quimioterápico el cual se encuentra catalogado dentro del grupo de los antagonistas de los folatos. Su empleo en el acretismo placentario tiene como fundamento la efectividad en contra del trofoblasto proliferativo. Sin embargo, de forma más reciente

se ha argumentado que después del nacimiento del feto la placenta detiene su división y por lo tanto pierde su utilidad. Primero Arulkumaran y cols (21), en 1986 y posteriormente Mussalli y cols (22), reportaron 3 casos de acretismo placentario y uso de metotrexate. En cada uno de los estudios, en dos de los tres casos fue posible conservar el útero, sin embargo, el metotrexate no fue útil para detener la hemorragia. Otros casos han sido reportados donde el empleo de metotrexate no ha tenido utilidad, como los reportados por Butt y cols (23). Hasta el momento no existen estudios con una cohorte lo suficientemente amplia para valorar el empleo del metotrexate en el manejo conservador del acretismo placentario.

Invasión vesical. La vejiga es el órgano extrauterino que más se afecta en casos de placenta percreta. La invasión vesical representa un aumento significativo en la morbilidad materna, puesto que a pesar de los esfuerzos prenatales que se realizan en el diagnóstico y manejo de esta entidad, los resultados no son favorables. Washecka y Behling (13), en una revisión del tema a propósito de un caso, encontraron que la morbi-mortalidad era tan alta que en 39 de 54 casos reportados de invasión vesical, existió lesión urológica: lesión vesical 26%, fístula urinaria 13%, hematuria macroscópica 9%, lesión ureteral 6%, disminución de la capacitancia vesical 4%, cistectomía 44%, como también 3 muertes maternas (5,6%) y 14 muertes fetales (25,9%). Por lo anteriormente mencionado, cuando existan datos de invasión vesical, el manejo quirúrgico debe ser multidisciplinario (obstetra, urólogos, o gineco-oncólogos), para que mínimamente se efectúe cateterización ureteral previo a la operación cesárea y eventual histerectomía, y advertir a la paciente sobre la gravedad de su condición.

CONCLUSIONES

El acretismo placentario supone una entidad grave que debe manejarse de forma preferente en una institución de tercer nivel de atención y con equipo quirúrgico multidisciplinario. Hasta la fecha no existe un solo tratamiento que se pueda considerar como el óptimo, puesto que la histerectomía es curativa y la morbilidad materna asociada es elevada. El tratamiento quirúrgico es un desafío a las habilidades de los médicos, donde pareciera que el manejo conservador es un recurso útil en ausencia de hemorragia masiva y con intencionalidad de preservar la fertilidad, pero que requiere de mayores estudios en cuanto a su práctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y procedimientos en Ginecología y Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología de México. Edición 2003. Marketing y Publicidad de México, 2003; 129-32.
2. Lira J, Ibarbuengoitia F, Argueta M, Karchmer S. Placenta previa/acreta y cesárea previa. Experiencia de cinco años en el Instituto Nacional de Perinatología Ginec Obst Mex 1995; 63(8):337-40
3. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 1997;177:210-4.
4. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1458-61.
5. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. Obstet Gynecol 2006;107: 927-41.
6. Bernischke K, Kaufmann P. Placental shape aberrations. In: Benirschke K, Kaufmann P (eds). Pathology of the human placenta. 4th ed. New York (NY): Springer; 2000;399-418.
7. Finberg HJ, Williams JW. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. J Ultrasound Med 1992;11:333-43.
8. Chou MM, Ho ES, Lee YH. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:28-35.
9. Shih JC, Cheng WF, Shyu MK, Lee CN, Hsieh FJ. Power doppler evidence of placenta accreta appearing in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:623-5.
10. Chen YJ, Wang PH, Liu WM, Lai CR, Shu LP, Hung JH. Placenta accreta diagnosed at 9 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:620-2.
11. Palacios Jaraquemada JM, Bruno CH. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings. Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:716-24.
12. Palacios J, Bruno C, Pesaresi M, Hermosid S, Gil A. Diagnóstico diferencial de los trastornos adherenciales de la placenta por resonancia magnética nuclear contrastada: acretismo y percretismo placentario. REV CHIL OBSTET GINECOL 1999;64(1):34-40.
13. Washecka R, Behling A. Urologic complications of placenta percreta invading the urinary bladder: a case report and review of the literature. Hawaii Med J 2002; 61:66-9.
14. Kupfermanc MJ, Tamura RK, Wigton TR, Glassenberg R, Socol ML. Placenta accreta is associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. Obstet Gynecol 1993;82:266-9.
15. Hudon L, Belfort MA, Broome DR. Diagnosis and management of placenta percreta : a review. Obstet Gynecol Survey 1998;53(8):509-17.
16. Breen JL, Neubecker RL. Placenta accreta. ACOG Committee Opinion No 266. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2002; 99:169-70.
17. Kayem G, Davy C, Goffinet F, Thomas C, Clement D, Cabrol D. Conservative versus extirpative management in cases of placenta accreta. Obstet Gynecol 2004;104:531-6.
18. Golan A, Lidor AL, Wexler S, *et al.* A new method for the management of the retained placenta. Am J Obstet Gynecol 1983;146:708-9.
19. Descargues G, Clavier E, Lemercier E, Sibert L. Placenta percreta with bladder invasion managed by arterial embolization and manual removal after cesarean. Obstet Gynecol 2000; 96(5 Pt 2):840.
20. Palacios JM, Pesaresi M, Nassif JC, Hermosid S. Anterior placenta percreta: surgical approach, haemostasis and uterine repair. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:738-44.
21. Arulkumaran S, Ng Cs, Ingemarsson I, Ratnman SS. Medical treatment of placenta accreta with methotrexate. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65(3):285-6.
22. Mussalli GM, Shah J, Berck DJ, Elimian A, Tejani N, Manning FA. Placenta accreta and methotrexate therapy: three cases reports. J Perinatol 2000;20(5): 331-4.
23. Butt K, Gagnon A, Delisle MF. Failure of methotrexate and internal iliac balloon catheterization to manage placenta percreta. Obstet Gynecol 2002; 99: 981-2.

Revista de Revistas

Historia natural de la herniación de las membranas ovulares en mujeres en alto riesgo de parto prematuro espontáneo (1)

Berghella V, Owen J, MacPherson C, Yost N, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):863-9.

Análisis crítico: ALEJANDRA SALVARO A.¹, JORGE CARVAJAL C.¹, PHD.

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

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la historia natural de la herniación de las membranas ovulares en el segundo trimestre mediante ultrasonido transvaginal, y evaluar si esta herniación aumenta el riesgo de parto espontáneo. **Métodos:** Análisis secundario de un estudio multicéntrico, observacional, de mujeres con al menos un parto prematuro espontáneo previo entre las 16,0 y 31,9 semanas, quienes cursan subsecuentemente con una gestación única. Se midió la longitud cervical, la herniación de las membranas (prolapso mayor o igual a 5 mm), forma de la herniación y cambios dinámicos, entre las 16-18 semanas, y luego cada dos semanas hasta las 23,9 semanas. Los obstetras tratantes fueron ciegos al resultado de la ecografía. El resultado primario fue la edad gestacional al parto. **Resultados:** Se efectuaron 590 ecografías en 183 mujeres, de las cuales 60 (33%) tenían herniación de las membranas observado en al menos una de las evaluaciones seriadas. Estas 60 mujeres tuvieron el parto a una edad gestacional más temprana que las 123 mujeres sin herniación (31,7±7,9 semanas comparado con 36,9±4,4 semanas; p<0,001). En las 60 mujeres con herniación, en al menos una evaluación, la progresión de la herniación en forma de "Y" a una en forma de "V" y luego en forma de "U", se asoció a una menor edad gestacional al parto, mientras que la herniación con forma de "V" se asoció a parto de término. Mujeres con longitud cervical menores a 25 mm (n=60) tuvieron similar edad gestacional al parto independiente de la presencia de herniación de las membranas (30,6 ± 8,0 semanas comparado con 31,9 ± 6,6 semanas; p=0,59). Después de controlar por la menor longitud cervical observada, un mayor porcentaje de herniación de

las membranas no resultó un factor de riesgo independiente. **Conclusión:** La historia natural de la herniación de las membranas en el segundo trimestre tiene una variabilidad significativa y una asociación significativa con menor edad gestacional al parto. Como un hallazgo independiente, la herniación no agrega un aumento apreciable al riesgo de menor edad gestacional al parto asociado a un cuello acortado.

Nivel de evidencia: II.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

En mujeres en riesgo de parto prematuro, ¿el hallazgo de herniación (funneling) de las membranas aumenta el riesgo de prematuridad, independiente del acortamiento cervical?

Escenario clínico: Las pacientes con un parto prematuro previo (antes de las 35 semanas) tiene un riesgo de prematuridad cercano al 30%. Se ha demostrado la utilidad de la medición de la longitud cervical, como prueba útil en predecir con acuciosidad el riesgo de parto prematuro en estas pacientes (2). Otra medición útil en la evaluación del riesgo de parto prematuro es la evaluación de la presencia de funneling o herniación de las membranas ovulares en el canal cervical (3). Sin embargo, se duda si esta observación aumenta el riesgo, al hallazgo de acortamiento cervical.

B. El estudio (1)

Diseño: Se trata del análisis secundario de un estudio observacional ciego, cuyos resultados ya han sido reportados (4).

Pacientes: Mujeres con antecedente de parto

Tabla I

**ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE DOS PRUEBAS PRONÓSTICAS (FUNNELING Y ACORTAMIENTO CERVICAL) RESPECTO DEL RIESGO DE PARTO PREMATURO MENOR A 35 SEMANAS.
TABLA CONSTRUIDA CON LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS (1) Y (4)**

	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
<i>Funneling</i>	60 %	77 %	2,6	0,5
Cuello <25 mm	69 %	80 %	3,4	0,4

LR: Likelihood Ratio.

prematuro previo (16 y 31,9 semanas), cursando actualmente embarazo único. Se excluyó mujeres con antecedente de problemas médicos y obstétricos que pudieran influir en riesgo de parto prematuro, uso de drogas, malformaciones uterinas y pacientes que requerían cerclaje.

Intervención: Se enroló 183 mujeres a las cuales se les efectuó ultrasonido transvaginal a las 16-18 semanas, y subsecuentemente se las controló cada 2 semanas hasta las 24 semanas (máximo 4 ecografías). En la ecografía se analizó la longitud cervical y la presencia o ausencia de funneling. Se definió cuello corto bajo 25 mm y funneling al prolapso de las membranas a través del canal endocervical, de al menos 5 mm.

Resultado primario medido: Edad gestacional al parto.

Resultados: 26% de las pacientes presentó un nuevo parto prematuro antes de las 35 semanas (promedio 35,2 semanas). Sesenta pacientes (33%) tenían funneling, entre ellas, 46 tenían además longitud cervical bajo 25 mm, mientras que otras 14 tenían cuello corto en ausencia de funneling. La presencia de funneling y acortamiento cervical se asocian a mayor riesgo de parto prematuro (Tabla I). En presencia de cuello corto, el funneling no se asoció a una menor edad gestacional al momento del parto (30,6 semanas vs. 31,9 semanas, respectivamente). El análisis de regresión determinó que el funneling no es una variable independiente como predictor de riesgo de parto prematuro.

C. Análisis crítico

Validez interna: Se trata de un estudio de tipo pronóstico, donde se efectúa una medición seriada (funneling) a un grupo de pacientes bien seleccionados y se compara con el resultado (parto prematuro). El diseño elegido es apropiado, los pacientes bien seleccionados, el método explicado con suficiente claridad, se utilizó un número apropiado de pacientes y no existen fuentes de sesgo. Los datos crudos están presentes en el artículo de

modo que es posible conocer las características de la prueba y calcular el LR que no fue explicitado.

Comentarios: El análisis de las características de la prueba (Tabla I) nos muestra que la evaluación del funneling en la predicción de riesgo de parto prematuro, en pacientes con antecedentes de parto prematuro previo, no es de gran utilidad (5). Si la prueba es positiva, el riesgo aumenta de un 30% (pretest) a un 50% (post test), si la prueba es negativa, la probabilidad post test disminuye a un 20%. La Tabla I permite apreciar que la capacidad pronóstica de la cervicometría no es mucho mejor que la evaluación del funneling. El dato más importante del artículo proviene del análisis de regresión, el que permite determinar que la presencia del funneling no es una variable independiente de la longitud cervical.

Conclusión: Es un estudio de diseño apropiado y bien efectuado, que permite concluir que la evaluación de la presencia del funneling en la predicción del riesgo de parto prematuro, en pacientes con antecedentes de un parto prematuro previo, no es de utilidad, si se reporta la medición de la longitud del canal.

BIBLIOGRAFÍA

- Berghella V, Owen J, MacPherson C, Yost N, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 109(4):863-9.
- Grimes-Dennis J, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(2):191-5.
- Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(1):125-39.
- Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-8.
- Vera C, Letelier LM, Carvajal JA. Guía para el análisis crítico de estudios que evalúan exámenes diagnósticos. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2005;70(3):196-202.

Crónica

ACTA DE LA COMISIÓN DE PREMIOS AÑO 2006

En Santiago de Chile, con fecha 28 de Junio de 2007, a las 12:30 horas, se reúne la Comisión de Premios formada de acuerdo a los artículos 26, 27 y 29 de los Estatutos de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

El Jurado constituido por el Presidente de la Sociedad Dr. Eghon Guzmán Bustamante, por los Miembros de la Comisión Drs. Enrique Oyarzún E. y Patricio Gayan B., y por el Secretario General Dr. Luis Martínez M., éste último con derecho a voz solamente; acuerda otorgar los siguientes premios correspondientes al año 2006.

Premio "DR. JORGE DÍAZ BRAVO" 2006, al mejor trabajo de ingreso: "**Cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal: Seguimiento**", de los Drs. *Susana Aguilera P., Juan Guillermo Rodríguez A., Gabriela Enríquez G., Ximena Vascope M., Oscar Pizarro R., Ramón Almuna V.* Centro de Referencia Perinatal Oriente, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Santiago Oriente, Centro Cardiovascular, Hospital Luis Calvo Mackenna, Servicio de Neonatología Hospital Santiago Oriente, "Dr Luis Tisné Brousse".

Mención Honrosa del Premio "DR. JORGE DÍAZ BRAVO" 2006 al trabajo: "**Tumores anexiales en niñas y adolescentes: Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, 1991-2003**", de los Drs. *Carolina Schulm-Zeuthen P., Francisca de Jourdan H., Paulina Merino O., Alejandra Etchegaray A., Cristián Pomés C. Adriana Castiblanco G., Mauricio Cuello F.* Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Premio "DR. JUAN MALFANTI" 2006, al mejor trabajo de casuística: "**Síndrome antifosfolípidos y trombocitopenia materna en gemelar bicoriónico con restricción fetal grave**", de los Drs. *Jorge Hasbun H., Guillermo Conté L., Waldo*

Sepúlveda L., María Angélica Manríquez S., José Martínez M. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes. Laboratorio de Histopatología CITOLAB.

Premio "DR. JUAN WOOD WALTERS" 2006, al mejor trabajo de Ginecología: "**Operación cono mediante asa electroquirúrgica (LEEP) en el Hospital Regional de Copiapó. Análisis del período 1994-1999, con seguimiento por 5 años hasta 2004**", de los Drs. *Guillermo Borchert P., Paul Kusz R., Oscar Valencia L., Evelyn Borchert B., Andrés Kanacri L., Claudio Barría G., Hernán Aravena P., Raúl Muranda A., Alicia Inostroza F., Ximena Flores A.* Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Copiapó.

Mención Honrosa del premio "DR. JUAN WOOD WALTERS" 2006 al trabajo: "**Drástica disminución de beta 1 integrina caracteriza la transformación celular del epitelio mamario**", del Dr. *Ricardo Cornejo U.* del Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco.

Premio "DR. VÍCTOR MANUEL GAZITÚA GUZMÁN" 2006 al mejor trabajo de Obstetricia al trabajo: "**Características del peso, edad gestacional y tipo de parto de recién nacidos en el sistema público y privado**", de los Drs. *Jorge Cabrera D., Germán Cruz B., Clemencia Cabrera F., Marjorie Cisternas C., Carmen Soto L., Katia Sepúlveda A., Sonia Sepúlveda V., Hilda Teuber L., Heriberto Araneda C.* Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Guillermo Grant Benavente, Clínica Francesa, Concepción.

Premio "DR. CARLOS MONCKEBERG BRAVO" 2006 al mejor trabajo de Perinatología: "**Em-**

barazo gemelar monoamniótico. Experiencia de una serie de casos en el Hospital Padre Hurtado de los Drs. *Masami Yamamoto C., Jorge Carrillo T., Paris Valentín Ch., Luis Alberto Caicedo R., Daniel Erazo C., Álvaro Insunza F.* Unidad de Gestión Clínica de la Mujer y Recién Nacido. Hospital Padre Hurtado, Universidad de Desarrollo.

Para dejar constancia firman:

Dr. ENRIQUE OYARZÚN E. Dr. PATRICIO GAYAN B.

Dr. LUIS MARTÍNEZ M. Dr. EGHON GUZMÁN B.
Secretario General Presidente.

FIGO STATEMENT ON CAESAREAN SECTION

At its meeting in January 2007, the FIGO Executive Board approved, by a majority vote, the following statement on Caesarean section.

FIGO supports the view that childbearing, for the great majority of women throughout the world, is a normal, physiological process influenced by culture, traditions, religion and psychosocial factors. FIGO further asserts that childbearing is a family event that requires as a starting point a health-oriented rather than a disease-oriented model of care from providers.

The ability to offer delivery by Caesarean section is essential for safe maternity care. In poor countries there remains a substantial burden of maternal and fetal death due to a lack of access to safe Caesarean delivery. Internationally, recommendations on maternal and fetal indications for Caesarean delivery continue to evolve in the light of research findings. However, some countries have experienced increasing recourse to Caesarean delivery for non-medical indications. FIGO considers surgical intervention without a medical rationale to fall outside the bounds of best professional practice. Caesarean delivery should be undertaken only when indicated to enhance the well-being of mothers and babies and improve outcomes.

FIGO respects women as active participants in

decisions that affect their health care. Making informed decisions about the use or non-use of interventions such as Caesarean section requires that women have up-to-date, complete and understandable information on the risks and benefits of proposed interventions.

FIGO calls upon individual obstetricians to offer women evidence based delivery care within a framework of professional practice. FIGO exhorts those responsible for public and private maternity service provision to facilitate the best standards of professional practice by enabling staff participation in continuing medical education, review processes such as clinical audit, and outcomes research. Health systems need fully to address the infrastructure requirements for safe operative delivery including anaesthesia, prevention of hospital acquired infection and safe blood transfusion.

All professionals and health policy makers share responsibility for comprehensive maternity service provision that enables women to access appropriate care in a timely manner. Women should not be denied access to Caesarean delivery when needed for want of funds or infrastructure; neither should they be placed under pressure to have a Caesarean birth because of a lack of professional care to support a normal labour and delivery.

IS THIS CLINICAL TRIAL FULLY REGISTERED?: A STATEMENT FROM THE INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS

Catherine De Angelis, MD, MPH; Jeffrey M. Drazen, MD; Frank A. Frizelle, MBChB, MMedSc, FRACS; Charlotte Haug, MD, PhD, MSc; John Hoey, MD; Richard Horton, FRCP; Sheldon Kotzin, MLS; Christine Laine, MD, MPH; Ana Marusic, MD, PhD; A. John P.M. Overbeke, MD, PhD; Torben V. Schroeder, MD, DMSc; Harold C. Sox, MD; and Martin B. Van Der Weyden, MD.

Catherine D. De Angelis, MD, MPH (Editor-in-Chief, JAMA), Jeffrey M. Drazen, MD (Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine), Professor Frank A. Frizelle, BChB, MMedSc, FRACS (Editor, The New Zealand Medical Journal), Charlotte Haug, MD, PhD, MSc (Editor-in-Chief, Norwegian Medical Journal), John Hoey, MD (Editor, CMAJ), Richard Horton, FRCP (Editor, The Lancet), Sheldon Kotzin, MLS (Executive Editor, MEDLINE, National Library of Medicine), Christine Laine, MD, MPH (Senior Deputy Editor, Annals of Internal Medicine), Ana Marusic, MD, PhD (Editor, Croatian Medical Journal), A. John P.M. Overbeke, MD, PhD (Executive Editor, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Dutch Journal of Medicine), Torben V. Schroeder, MD, DMSc (Editor, Journal of the Danish Medical Association), Harold C. Sox, MD (Editor, Annals of Internal Medicine), Martin B. Van Der Weyden, MD (Editor, The Medical Journal of Australia).

In September 2004, the members of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) published a joint editorial aimed at promoting registration of all clinical trials (1). We stated that we will consider a trial for publication only if it has been registered before the enrollment of the first patient. This policy applies to trials that start recruiting on or after July 1, 2005. Because many ongoing trials were not registered at inception, we will consider for publication ongoing trials that are registered before September 13, 2005. Our goal then and now is to foster a comprehensive, publicly available database of clinical trials. A complete registry of trials would be a fitting way to thank the thousands of participants who have placed themselves at risk by volunteering for clinical trials. They deserve to

know that the information that accrues from their altruism is part of the public record, where it is available to guide decisions about patient care, and deserve to know that decisions about their care rest on all of the evidence, not just the trials that authors decided to report and that journal editors decided to publish.

We are not alone in pursuing this goal. The World Health Organization (WHO), through meetings in New York, Mexico City, and Geneva, has brought us close to the goal of a single worldwide standard for the information that trial authors must disclose. Around the world, governments are beginning to legislate mandatory disclosure of all trials. For example, among the bodies considering new legislation is the U. S. Congress, where the proposed Fair Access to Clinical Trials (FACT) Act would expand the current mandate for registration of clinical trials. Many other journals have adopted our policy of requiring trial registration. These initiatives show that trial registration has become a public issue. But, as our deadline for registration approaches, trial authors and sponsors want to be sure that they understand our requirements, so that reports of their research will be eligible for editorial review. The purpose of this joint and simultaneously published editorial is to answer questions about the ICMJE initiative and to bring our position into harmony with that of others who are working toward the same end.

Our definition of a clinical trial remains essentially the same as in our September 2004 editorial: "Any research project that prospectively assigns human subjects to intervention and comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome." By "medical intervention" we mean any intervention used to modify a health outcome. This definition includes drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, and the like. We update our 2004 editorial to state that a trial must have at least one prospectively assigned concurrent control or comparison group in order to trigger the requirement for registration.

Among the trials that meet this definition, which

need to be registered? The ICMJE wants to ensure public access to all "clinically directive" trials -- trials that test a clinical hypothesis about health outcomes (e.g., "Is drug X as effective as drug Y in treating heart failure?"). We have excluded trials from our registration requirement if their primary goal is to assess major unknown toxicity or determine pharmacokinetics (phase 1 trials). In contrast, we think the public deserves to know about trials that could shape the body of evidence about clinical effectiveness or adverse effects. Therefore,

we require registration of all trials whose primary purpose is to affect clinical practice (phase 3 trials). Between these two extremes are some clinical trials whose prespecified goal is to investigate the biology of disease or to provide preliminary data that may lead to larger, clinically directive trials.

We recognize that requiring public registration of trials whose prespecified goal is to investigate the biology of disease or to direct further research might slow the forces that drive innovation. Therefore, each journal editor will decide on a

Table 1
MINIMAL REGISTRATION DATA SET*

<i>Item</i>	<i>Comment</i>
1. Unique trial number	The unique trial number will be established by the primary registering entity (the registry).
2. Trial registration date	The date of registration will be established by the primary registering entity.
3. Secondary IDs	May be assigned by sponsors or other interested parties (there may be none).
4. Funding source(s)	Name of the organization(s) that provided funding for the study.
5. Primary sponsor	The main entity responsible for performing the research.
6. Secondary sponsor(s)	The secondary entities, if any, responsible for performing the research.
7. Responsible contact person	Public contact person for the trial, for patients interested in participating.
8. Research contact person	Person to contact for scientific inquiries about the trial.
9. Title of the study	Brief title chosen by the research group (can be omitted if the researchers wish).
10. Official scientific title of the study	This title must include the name of the intervention, the condition being studied, and the outcome (e.g., The International Study of Digoxin and Death from Congestive Heart Failure).
11. Research ethics review	Has the study at the time of registration received appropriate ethics committee approval (yes/no)? (It is assumed that all registered trials will be approved by an ethics board before commencing.)
12. Condition	The medical condition being studied (e.g., asthma, myocardial infarction, depression).
13. Intervention(s)	A description of the study and comparison/control intervention(s) (For a drug or other product registered for public sale anywhere in the world, this is the generic name; for an unregistered drug the generic name or company serial number is acceptable). The duration of the intervention(s) must be specified.
14. Key inclusion and exclusion criteria	Key patient characteristics that determine eligibility for participation in the study.
15. Study type	Database should provide drop-down lists for selection. This would include choices for randomized vs. non-randomized, type of masking (e.g., double-blind, single-blind), type of controls (e.g., placebo, active), and group assignment, (e.g., parallel, crossover, factorial).
16. Anticipated trial start date	Estimated enrollment date of the first participant.
17. Target sample size	The total number of subjects the investigators plan to enroll before closing the trial to new participants.
18. Recruitment status	Is this information available (yes/no) (If yes, link to information).
19. Primary outcome	The primary outcome that the study was designed to evaluate Description should include the time at which the outcome is measured (e.g., blood pressure at 12 months)
20. Key secondary outcomes	The secondary outcomes specified in the protocol. Description should include time of measurement (e.g., creatinine clearance at 6 months).

*The data fields were specified at a meeting convened by the WHO in April 2004; the explanatory comments are largely from the ICMJE.

case-by-case basis about reviewing unregistered trials in this category. Authors whose trial is unregistered will have to convince the editor that they had a sound rationale when they decided not to register their trial. The ICMJE will maintain this policy for the next two years. We will then review our experience.

Our September 2004 editorial specified the information that we would require for trial registration. Attendees at a recent meeting of the WHO registration advisory group identified a minimal registration data set of 20 items (Table 1). The WHO-mandated items collectively address every key requirement that we established in our September 2004 editorial. The ICMJE supports the WHO minimal data set and has adopted it as the ICMJE's requirement: we will consider a trial for publication if the authors register it at inception by completing all 20 fields in the WHO minimal data set. As individual editors, we will review the data in the registration fields when we decide whether to consider the trial for publication. We will consider a registration data set inadequate if it has missing fields or fields that contain uninformative terminology. If an investigator has already registered a clinical trial in a publicly owned, publicly accessible registry using the data fields that we specified in our 2004 editorial, we will consider that registration to be complete as long as each field contains useful information.

Acceptable completion of data fields is an important concern. It shouldn't be, but it is. Many entries in the publicly accessible clinicaltrials.gov database do not provide meaningful information in some key data fields. A search conducted on May 4, 2005 (Deborah Zarin, M.D., personal communication) indicates that certain pharmaceutical-company entries list a meaningless phrase (e.g., "investigational drug") in place of the actual name of the drug, even though a U.S. law requires trial registrants to provide "intervention name" (www.fda.gov/cder/guidance/4856fnl.htm). Many companies and other

entities are completing the data fields in a meaningful fashion. Data entries must include information that will be of value to patients and health professionals; the intervention name is needed if one is to search on that intervention.

We recognize that clinical trial registries have many uses, but whatever the use, a worldwide uniform standard for a minimal database is necessary. We have participated in the WHO effort to establish a clinically meaningful trial registration process. The ICMJE supports this ongoing project. When it is complete we will evaluate the process, and if it meets our primary objectives, we will adopt it.

We stated our requirements for an acceptable trial registry in the September 2004 editorial, and they remain the same. The registry must be electronically searchable and accessible to the public at no charge. It must be open to all registrants and not for profit. It must have a mechanism to ensure the validity of the registration data.

The purpose of a clinical trials registry is to promote the public good by ensuring that everyone can find key information about every clinical trial whose principal aim is to shape medical decision-making. We will do what we can to help reach this goal. We urge all parties to register new and ongoing clinical trials. If in doubt about whether a trial is "clinically directive," register it. Don't use meaningless phrases to describe key information. Every trial participant and every investigator should be asking, "Is this clinical trial fully registered?"

REFERENCE

1. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, *et al.* Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 2004;141:477-8. Epub 2004 Sep 8. [PMID: 15355883]

This document is not covered by copyright and may be copied or reprinted without permission (www.icmje.org).

Cartas al Editor

Comunicamos a todos los editores de revistas indexadas en las bases de datos LILACS y Scielo que, a partir de agosto de 2007, BIREME pasará a exigir que las revistas que publiquen ensayos controlados aleatorios (*randomized controled trial*) y ensayos clínicos (*clinical trial*) incluyan en las Instrucciones a los Autores la recomendación para el registro previo de los ensayos publicados y pasen a exigir el respectivo número de identificación como condición para la aceptación de los manuscritos.

Esa decisión sigue la orientación de la Plataforma Internacional para Registros de Ensayos Clínicos (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud-OMS, del *International Committee of Medical Editors* y del *Workshop ICTPR: strategies to promote adherence to the International Clinical Trial Registry platform in Latin America & the Caribbean*, realizado durante el 8º Congreso Brasileiro de Salud Colectiva y 11º Congreso Mundial de Salud Pública, en 2006.

OMS destaca la importancia de los ensayos clínicos, como fuente de evidencia de la eficacia y de la seguridad de las intervenciones en salud, y de la necesidad de su registro para asegurar transparencia en la realización y publicación de resultados, y para darles cumplimiento de las responsabilidades éticas.

El texto sugerido para inclusión en las Instrucciones a los Autores es:

“La Revista XXX apoya las políticas para el

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

Agradecemos su cooperación.

Atentamente,

ABEL L. PACKER.
BIREME/OPS/OMS, Director.

Nota del Editor: En sección Crónica se publica el artículo “Is this clinical trial fully registered?: a statement from the *International Committee of Medical Journal Editors*”, con la información mínima que deben proporcionar los manuscritos de ensayos controlados aleatorios (*randomized controled trial*) y ensayos clínicos (*clinical trial*). A partir de este número se acoge el texto sugerido para las Instrucciones a los Autores.