

## Editorial

# ¿UNSAFE ABORTION EN CHILE?

---

Del 23 al 24 de junio de 2008, en Lima, Perú, FIGO convocó a las Sociedades de Obstetricia y Ginecología sudamericanas para que presentaran el diagnóstico de situación del aborto en sus respectivos países, dando marcha a la iniciativa mundial de FIGO para la prevención del aborto inseguro, enorme y dramático problema de salud pública, especialmente en países no desarrollados. Los países sudamericanos presentaron su realidad, mostrando en general, altas tasas de mortalidad materna por aborto séptico, como consecuencia del embarazo no deseado y propusieron un plan de acción, para que junto a su respectivo Ministerio de Salud, pudieran reducir los indicadores de morbimortalidad materna por aborto inseguro, de acuerdo a la legalidad vigente de sus respectivos países (1).

Las experiencias de los países sudamericanos contrastaron con la de Chile, que mostró un significativo descenso de la muerte materna por aborto desde que se introdujeron en el país los métodos anticonceptivos. En la Figura 1, se observa la evolución de la transición demográfica chilena desde 1990 al 2004. En 1990, Chile tenía un crecimiento natural de su población muy bajo, producto de una alta tasa de mortalidad, pese a la elevada tasa de natalidad. En la medida que baja la mortalidad, manteniendo una alta natalidad, el crecimiento natural de la población aumenta y alcanzó en la década de los 60 su máxima expresión. La introducción de los métodos anticonceptivos, en esa década, permitió reducir la natalidad, que junto al continuo descenso de la mortalidad, hicieron que en la actualidad Chile se encuentre en la etapa de transición demográfica avanzada, caracterizada por un bajo crecimiento natural de la población, producto de una tasa de mortalidad baja y estable, y de una tasa de natalidad moderada a baja y en descenso (2). Paralelamente, la mortalidad materna inició una significativa y continua reducción, especialmente por la disminución del aborto séptico, consecuencia del embarazo no deseado (3).

En 1960, en Chile, hubo 845 muertes maternas

(tasa de mortalidad materna: 299/100.000 nv), de las cuales 302 fueron relacionadas al aborto (tasa de mortalidad materna por aborto: 107/100.000 nv). El progreso del país en sus diferentes ámbitos hizo que en 2005, la mortalidad materna fuese de 19,8/100.000 nv (48 casos) y la tasa de mortalidad materna por aborto de 0,8/100.000 nv (2 casos) (4), esta última, estable y bajo 1,5/100.000 nv desde 2001 (5,6). Es importante destacar que la muerte materna por aborto fue una de las tres causas que presentaron una significativa reducción entre 1990-2000, que permitió a Chile cumplir con el Plan Regional de Reducción de la Mortalidad Materna (7). De acuerdo a las estadísticas presentadas, es posible concluir que actualmente en Chile, la mortalidad materna por aborto séptico, no es un problema de salud pública.

Pese a lo anterior, surge la legítima inquietud si las estadísticas nacionales son confiables. Es posible que en Chile, exista un subregistro de muertes maternas, incluidas las por aborto, situación que también alcanza a los países desarrollados. En el Reino Unido, en el período 2000-2002, hubo un subregistro de 44% más de muertes maternas que las registradas oficialmente por el sistema de registro civil británico (8). Un estudio efectuado simultáneamente en 2 países europeos (Finlandia y Francia) y 2 estados norteamericanos (Massachusetts y Carolina del Norte), en el período 1999-2000, mostraron un subregistro de muerte materna entre el 22 y 93% (9). Otro estudio efectuado en Maryland, EEUU, entre 1993-2000, encontró un subregistro de 38%, destacando el 100% (2 casos) de subregistro de muertes maternas por aborto terapéutico (10).

En países en desarrollo de la Región, el subregistro de muertes maternas también es importante. En Argentina, en 1990, en una localidad de Buenos Aires, se detectó un subregistro de 50% de muertes maternas, muchas de ellas relacionadas al aborto séptico (11). En Pernambuco, Brasil, en el período 1994-2003, la subnotificación fue de 46%, siendo las muertes maternas relacionadas al aborto ilegal

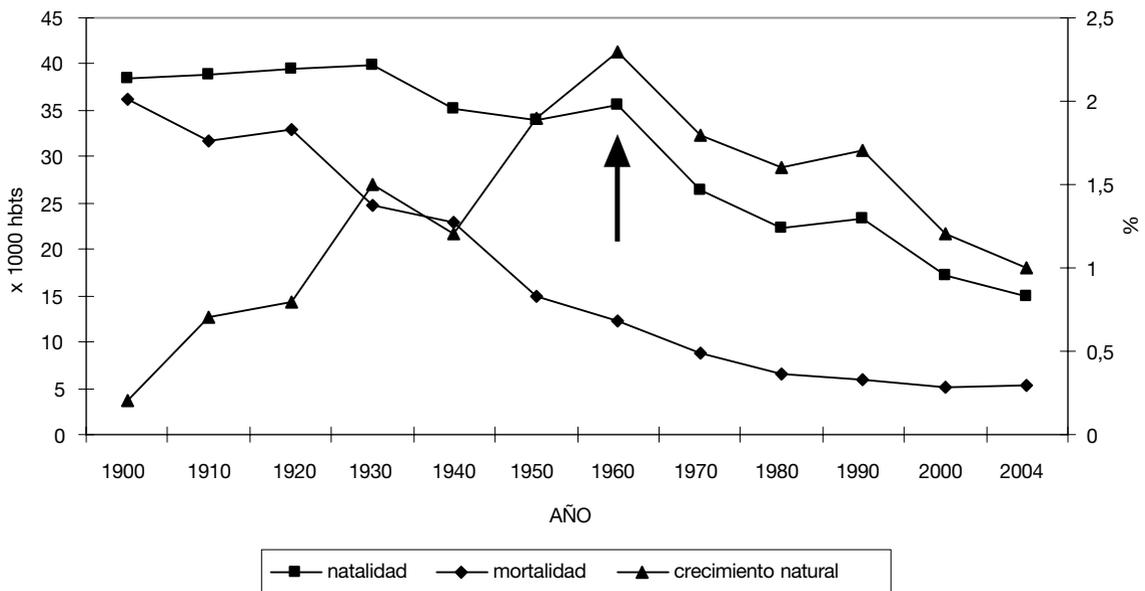


Figura 1. Transición demográfica, Chile 1900-2004 (flecha indica momento de incorporación de los métodos anticonceptivos).

un importante componente (12). En Jamaica, en 2000, el subregistro fue de 20% y las muertes maternas ocurridas en el primer trimestre del embarazo fueron un factor relacionado significativo (13).

Chile pertenece al grupo A de registro de muertes maternas, lo que significa que tiene un sistema de registro civil de los fallecimientos, con al menos un 90% de muertes maternas registradas y menos del 20% sin exacta identificación de la causa de muerte (14). Sin embargo, la literatura muestra que los países con sistema de registro civil de las muertes maternas, pueden aumentar hasta casi en un 200% con un sistema de vigilancia activa (15). Si aplicamos a Chile ese porcentaje, para obtener el rango superior de incertidumbre en la estimación de la tasa de mortalidad materna, tenemos que para el año 2005 el rango de la tasa de mortalidad materna para aborto oscilaría entre 0,8 y 1,6/100.000 nv (2 y 4 muertes por aborto, respectivamente).

¿Cómo es posible lograr en Chile estas bajas cifras de muerte materna por aborto, si en la legislación chilena el aborto es penalizado, independientemente de la causa? En general, los países con legislación restrictiva del aborto presentarían altas tasas de aborto ilegal, exponiendo a la población a prácticas abortivas inseguras y de alto riesgo de muerte materna por aborto séptico (16). De acuerdo a las estadísticas analizadas, es poco probable que eso ocurra en Chile. En países donde el aborto es ilegal, se estima que por cada egreso por aborto

hay 5 que no se hospitalizan, por lo que en Chile habría anualmente la ya clásica cifra de 160.000 abortos clandestinos, siendo junto a Perú los países que presentarían la incidencia de aborto ilegal más alta en la Región (45,4 y 51,8/1000 mujeres, respectivamente) (17). La conclusión de esos análisis es hacer seguro el aborto inseguro, mediante la legalización del aborto, como también mejorar el acceso al aborto seguro de las mujeres con embarazo no deseado, en aquellos países donde el aborto es legal.

Como ya hemos visto, desde la incorporación de los métodos anticonceptivos en el país, la natalidad descendió, con fluctuaciones dependientes de las políticas de salud reproductiva imperantes (18). A partir de 1990, año en que el país alcanzó la natalidad más alta de su historia reproductiva, esta descendió significativamente en 21,2% en el período 1990-2004, especialmente en el rango de edad materna de 20 a 29 años, registrando además un importante descenso, aunque no significativo, en las adolescentes de 15 a 19 años (19). Esta tendencia es atribuible a la amplia distribución y acceso de las mujeres a los métodos anticonceptivos en el sistema público y privado de salud, como también a la mayor responsabilidad de las mujeres, especialmente de las más jóvenes. Si bien es cierto que el aborto clandestino es una realidad en el país, es injusto pensar que el descenso de la natalidad es producto de ese procedimiento, y no de las políticas actuales

de salud reproductiva (20). En ningún país el aborto clandestino lleva la natalidad a tasas de fecundidad inferiores a la tasa de recambio poblacional, como sucede en Chile desde el año 2004 (21), ya que eso solo es posible con el progreso social, económico, educacional y sanitario de un país.

Pese a todo lo anterior, la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, propondrá un plan de acción al Ministerio de Salud, dentro de la iniciativa FIGO, que incluye: mayor participación de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología en las políticas públicas de salud reproductiva, estimular el desarrollo de programas de control de la fecundidad en los grupos de riesgos, desarrollar programas de anticoncepción y consejería pos aborto, revisión de las normas técnicas de registro de las muertes maternas, como también el permanente respeto por la vida humana en gestación.

Dr Enrique Donoso S.  
Editor Jefe.

Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

## BIBLIOGRAFÍA

- Faúndes A. La iniciativa FIGO para la prevención del aborto inseguro. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73(4):221-2.
- Donoso E. Transición demográfica, Chile 1900-2004 (datos no publicados).
- Viel B, Campos W. Chilean history of infant and maternal mortality, 1940-1985. *Perspec Int Planif Fam* 1987; (Spec N°): 24-8.
- Donoso E. Mortalidad materna, Chile 2005. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73(3):143-4.
- Szot J, Moreno C. Mortalidad por aborto en Chile: análisis epidemiológico 1985-2000. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(4):309-14.
- Donoso E. Mortalidad materna en Chile: 2000-2004. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(4):246-51.
- Donoso E. Plan de Acción Regional para la reducción de la mortalidad materna en las Américas: resultados de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(1):13-6.
- Lewis G, CEMACH. Why mothers die 2000-2002: the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. (Ed: Lewis G). London: RCOG Press; 2004. Hallado en: <http://www.cemach.org.uk/Publications/Saving-Mothers-Lives-Report-2000-2002.aspx>.
- Deneux-Tharoux C, Berg C, Bouvier-Colle MH, Gissler M, Harper M, Nannini A, Alexander S, Wildman K, Breart G, Buekens P. Underreporting of pregnancy-related mortality in the United States and Europe. *Obstet Gynecol* 2005;106(4):684-92.
- Horon IL. Underreporting of maternal deaths on death certificates and the magnitude of the problem of maternal mortality. *Am J Public Health*. 2005 Mar;95(3):478-82.
- Szmoisz S, Vuegen SE, Plaza AS, Barracchini R, Checa S, Derlindati A, Espinola DA, Rúgolo EC. Argentina: risk factors and maternal mortality in La Matanza, Province of Buenos Aires, 1990. *World Health Stat Q* 1995;48(1):4-7.
- Alves SV. Maternal mortality in Pernambuco, Brazil: what has changed in ten years? *Reprod Health Matters* 2007;15(30):134-44.
- McCaw-Binns A, Lindo JL, Lewis-Bell KN, Ashley DE. Maternal mortality surveillance in Jamaica. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 Jan;100(1):31-6.
- Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ* 2005;83(3):171-7.
- WHO. Maternal mortality in 2005: estimated developed by WHO, UNICEF, UNFPA and the World Bank. Hallado en: [http://www.who.int/whosis/mme\\_2005.pdf](http://www.who.int/whosis/mme_2005.pdf).
- The Alan Guttmacher Institute. An overview of clandestine abortion in Latin America. Hallado en: <http://www.guttmacher.org/pubs/ib12.pdf>
- Henshaw SK, Singh S, Haas T. The incidence of abortion worldwide. *Int Fam Plann Persp* 1999;25(Suppl): S30-8.
- Aguila A, Muñoz H. Tendencia de la natalidad, mortalidad general, infantil y neonatal en Chile desde el año 1850 a la fecha. *Rev Méd Chile* 1997;125(10):1236-45.
- Donoso E. Descenso de la natalidad en Chile: un problema país. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(2):73-5.
- Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Los Objetivos Sanitarios para la década 2000-2010. 1ª edición, Octubre 2002. *Salud de la Mujer*;9-18.
- Instituto Nacional de Estadísticas. Enfoque Estadístico 2006. Fecundidad en Chile. Hallado en: [http://www.inec.cl/canales/sala\\_prensa/archivo\\_documentos/enfoques/2006/pdf/fecundidad1.pdf](http://www.inec.cl/canales/sala_prensa/archivo_documentos/enfoques/2006/pdf/fecundidad1.pdf)

## Trabajos Originales

## FACTORES ASOCIADOS AL USO DE ANTICONCEPTIVOS EN ESTUDIANTES DE ENSEÑANZA MEDIA DE LA COMUNA DE TEMUCO\*

Giselle Fétis N. <sup>1, a</sup>, Luis Bustos M. <sup>2, 5, b</sup>, Fernando Lanas Z. <sup>3, 5</sup>, Bernardita Baeza W. <sup>4, a</sup>, Juan Contreras R. <sup>c</sup>, Esteban Hebel N. <sup>c</sup>, Constance Marucich B. <sup>c</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup> Departamento de Salud Pública, <sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna, <sup>4</sup> Departamento Pediatría y Cirugía Infantil, <sup>5</sup> CIGES (Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en la Evidencia), Universidad de la Frontera, Temuco.

<sup>a</sup> Matrona, <sup>b</sup> Profesor de Matemáticas, <sup>c</sup> Internos de Medicina, Universidad de La Frontera.

\* Trabajo financiado por Proyecto de Investigación DID-UFRO IN 0107.

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la práctica sexual de los adolescentes en la comuna de Temuco, uso de anticonceptivos, razones de no uso y factores relacionados. **Método:** Estudio de corte transversal. Se utilizó muestreo por conglomerados, estratificando proporcionalmente por tipo de establecimiento en 698 estudiantes. Se aplicó un cuestionario anónimo y autoadministrado. **Resultados:** El 35,4% manifiesta haber tenido alguna vez relaciones sexuales, la edad de inicio promedio en mujeres fue 15,5 años y en hombres 14,3 ( $p=0,000$ ), de éstos el 37% manifestó haber usado un método en su primera relación sexual. El 17% de los estudiantes refiere actividad sexual actual, 41,9% en mujeres y 58,1% en hombres, diferencias significativas ( $p=0,013$ ); de este grupo, el 51,2% usa algún método anticonceptivo ( $p=0,000$ ). Entre las razones de no uso destacan: relaciones sexuales imprevistas, "no se le ocurrió", vergüenza de solicitarlos en farmacias o consultorios y falta de dinero para adquirirlos, falta de conversación con la pareja y percepción de invulnerabilidad frente a un embarazo. **Conclusiones:** Se observa tendencia a la disminución del inicio precoz de las relaciones sexuales; asimismo ausencia de protección anticonceptiva en la primera relación sexual. El uso de métodos anticonceptivos es mayor a lo reportado en otros estudios chilenos; factores relacionados con la pareja y la conversación con profesionales de salud se asocian al uso, mostrando el rol de los agentes de salud en la prevención de riesgos en la salud sexual y reproductiva.

**PALABRAS CLAVE:** *Anticoncepción, adolescencia, actividad sexual*

## SUMMARY

**Objective:** To know sexual practice of adolescents in the commune of Temuco, use of contraceptives, related reasons of nonuse and factors. **Method:** Cross section study. A sampling by conglomerates was used, stratifying proportionally by type of establishment, obtaining 698 students. An anonymous and self administered questionnaire was applied. **Results:** 35.4% declare to have had sexual relations, the average age of beginning in women was 15.5 years and in men 14.3 ( $p=0.000$ ) and, of these only 37% declare to have used a contraceptive method in their first sexual relation. 17% of the students refer to having sexual activity at present, 41.9% in women and 58.1% in men, being this statistically significant differences by sex ( $p=0.013$ ); of this group, 51.2% use some contraceptive method ( $p=0.000$ ) Some of the reasons for not using, we can emphasize: unexpected sexual relations, "it was not thought of", shame to ask for them in pharmacies or

doctor's offices and lack of money to acquire them, lack of conversation with the partner and perception of being invulnerable against a pregnancy. *Conclusions:* A tendency is observed to the diminution of precocious beginning of sexual relations in adolescents, also absence of contraceptive protection in the first sexual relation. The use of contraceptive methods is greater than those reported in other Chilean studies, factors related to the partner and conversations with health professionals are associated to their use, relieving the roll of health agents in the prevention of risks of sexual and reproductive health.

KEY WORDS: **Contraception, adolescence, sexual activity**

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos veinticinco años las conductas sexuales de hombres y mujeres se ha modificado como resultante de los cambios socioculturales, entre los cuales destaca la tendencia progresiva a la disminución de la edad de la primera relación sexual coital en adolescentes. En Chile, la población entre 10 y 19 años asciende en el 2002 a 2.702.541, correspondiendo al 17,9% de la población (1), hecho por el cual estos cambios conductuales en este grupo etáreo constituyen una problemática de salud pública, ya que están expuestos a riesgos tales como el embarazo precoz, aborto y enfermedades de transmisión sexual como el VIH (2,3,4).

De acuerdo a estudios chilenos se observa que tanto hombres como mujeres tienen un inicio sexual precoz y una tendencia a la disminución de la brecha entre géneros, relacionado con el nivel socioeconómico y educacional de los jóvenes (5-10). Respecto de los métodos anticonceptivos usados por adolescentes existe una baja prevalencia, siendo el preservativo uno de los más usados en los estratos socioeconómicos altos (9,11,12). Esto se ha traducido en que a estas edades se producen embarazos no planificados. En la ciudad de Temuco se ha observado en adolescentes, un inicio sexual precoz (13), sin embargo, no existen reportes en el ámbito de la anticoncepción.

En nuestro país se observa que la natalidad ha tenido un significativo descenso desde el año 1990 a la fecha, alcanzando la tasa de fecundidad en el 2004 a 1,9 hijos por mujer. Esta reducción del número de nacidos vivos se ve reflejada especialmente en mujeres entre 20 y 29 años, sin embargo en las menores de 15 no existe esta tendencia (14). La tasa de fecundidad en 2004, en menores de 20 años fue de 48,8/1000 mujeres, superando la región de la Araucanía este promedio nacional con una tasa de 50,8/1000 mujeres. Asimismo el porcentaje de hijos de adolescentes (padre y madre menor de 20 años) en nuestro país ha aumentado en la última década, desde un 24,2% a 32,3% del total de hijos de adolescentes, lo que impacta nega-

tivamente en términos sociales, educacionales (15) y económicos, en especial en el grupo de menores de 15 años, donde el embarazo constituye un grave riesgo por alteración de la dinámica familiar, discontinuidad de estudios y daños en la salud mental de las niñas debido a eventuales abusos sexuales (16). Todo lo anterior señala que el ejercicio de la sexualidad y el proceso reproductivo en los adolescentes chilenos es un importante problema de salud pública, que debe ser conocido previamente para establecer políticas que permitan controlar especialmente el embarazo no planificado.

El objetivo de este estudio es conocer la práctica sexual de los adolescentes, el uso de anticonceptivos y los factores relacionados, en la comuna de Temuco, IX región, Chile.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de corte transversal. El instrumento utilizado para recolectar los datos de esta investigación se construyó en base a un estudio cualitativo realizado en estudiantes de enseñanza media de la comuna de Temuco y publicado en 2002 (17). Con los resultados de esta investigación se elaboró un instrumento de medición el cual fue validado por expertos, luego se aplicó en estudiantes de establecimientos educacionales municipales, particular subvencionado y uno pagado. El cuestionario estructurado y autoadministrado incorpora, entre otros, las dimensiones actividad sexual, uso de anticonceptivos y conocimiento de éstos. Se aplicó de mutuo acuerdo con los directivos de los establecimientos educacionales, quienes autorizaron su aplicación previa consulta al Centro de Padres y Apoderados. Todos los escolares firmaron consentimiento voluntario, previamente aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Frontera. Para garantizar la confidencialidad de las respuestas, se solicitó anonimato de los estudiantes quienes respondieron sólo en presencia de los encuestadores.

La población fue estratificada por orientación educacional (Científico-Humanista y Técnico-Pro-

fesional), en cada estrato la unidad primaria de muestreo fue el curso y el número de estudiantes fue proporcional al tamaño de éstos.

Para el cálculo del tamaño muestral se realizó previamente un estudio piloto para estimar la prevalencia de actividad sexual actual (18,5%), estimando un efecto de diseño de 1,68 considerando un 95% de confianza, precisión 3,5%, definiéndose una muestra de 698 estudiantes.

El ingreso de los datos se realizó con el programa Epi-Info 6.0 y para el análisis estadístico Stata 9.0. Las proporciones se compararon con la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según correspondiera. La comparación de los promedios se efectuó con la prueba t de Student. Se consideró como significativo un  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

**Características generales:** De los 698 estudiantes que participaron en este estudio, 50,4% pertenecen a establecimiento particular subvencionado, 34,1% a municipal y 15,5% a particular pagado. Los estudiantes cursan primero a cuarto año medio, siendo su edad promedio de  $16,2 \pm 1,4$  años, de los cuales el 53,8% son mujeres. El 6,3% dice tener trabajo remunerado. El 50,1% se identifica con la religión católica, el 29,2% con la evangélica, el 14% con ninguna y el resto con otra religión. El nivel educacional del padre, madre y tutor(a) se concentra principalmente, en educación media y básica, encontrándose alrededor de un 10% de padres y 10% de madres que tienen educación técnico-profesional o universitaria. Al consultar la calificación asignada a la relación con sus padres, los estudiantes asignan a la relación con su padre nota promedio de  $5,5 \pm 1,6$  y de  $6,1 \pm 1,3$  la relación con su madre (escala 1-7).

En el aspecto familiar, los participantes tienen un número promedio de hermanos de  $2,3 \pm 1,8$ , el 69,5% vive con sus padres, el 17,8% vive sólo con su madre, el 4% con el padre y el resto con otros parientes o personas. La situación ocupacional del padre corresponde en un 76,4% a trabajador, un 15,8% cesante y el resto, jubilado, no trabaja o se desconoce. El 39,7% de las madres trabajan fuera del hogar y en el caso de los tutores, el 42,8% trabaja y el 12,2% está cesante.

Los temas íntimos (relaciones sexuales, vida en pareja o anticonceptivos) son conversados frecuentemente, con sus amigos o compañeros (66%), con su madre (44,1%), con su pareja (22,4%), con su padre (20,4%); porcentajes inferiores a 12% con los profesores, profesionales de salud y sacerdotes o pastores. El 38% de los jóvenes ha participado en

algún programa de educación sexual, calificándolo con nota promedio de 5,6.

**Relaciones de pareja:** Del total de la muestra, 119 estudiantes refieren actividad sexual actual (17%), de los cuales el 41,9% son mujeres y 58,1% hombres, diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,013$ ), siendo en su mayoría procedentes de colegio municipal y particular subvencionado. De este grupo, el 73,8% usa algún método anticonceptivo (Tabla I).

La edad promedio de inicio sexual fue de 15,5 años en las mujeres y 14,3 años en los varones. Al estratificar por tipo de establecimiento, la diferencia de la edad promedio de inicio sexual según sexo resultó estadísticamente significativa en los establecimientos municipales ( $p = 0,0002$ ) y particular pagado ( $p = 0,046$ ), siendo más precoces los particulares subvencionados y los varones (Figura 1).

El 65% de los jóvenes refiere tener actualmente pareja, con un tiempo de relación promedio de  $1,4 \pm 1,2$  años. De los estudiantes que han tenido relaciones sexuales, el 50,6% tiene actualmente actividad sexual.

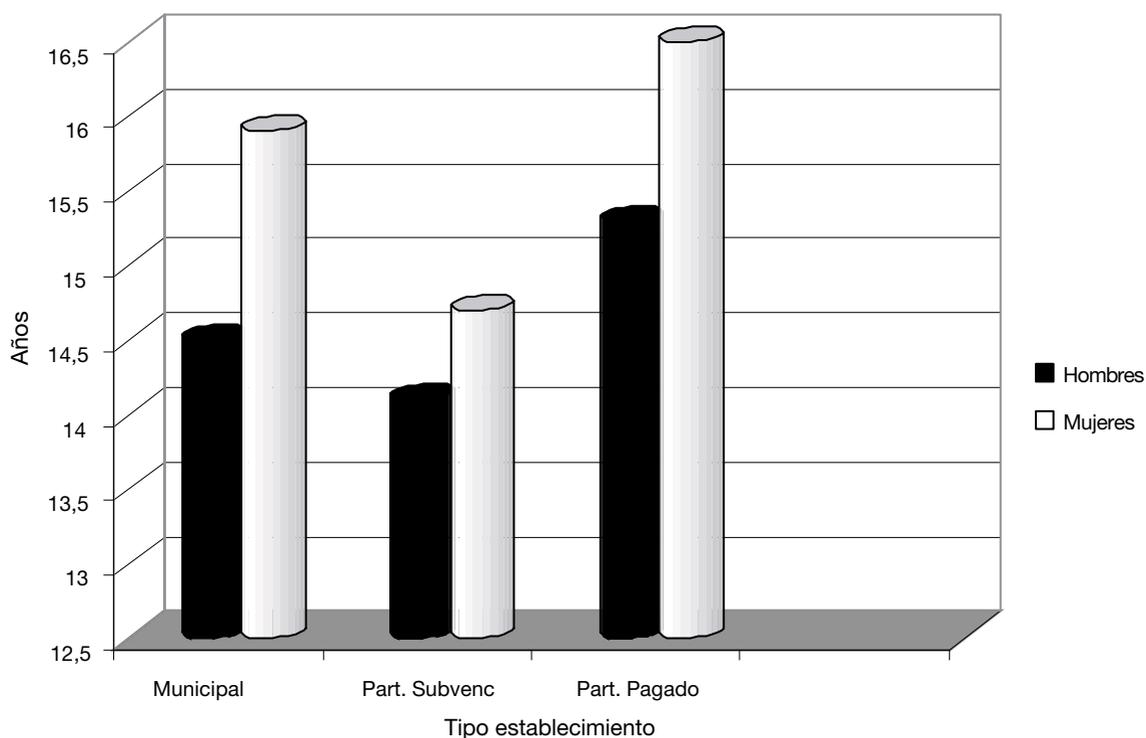
Al analizar la variable "relaciones sexuales alguna vez" por sexo, tipo de establecimiento y curso, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,000$ ), del total que había tenido relaciones (243) un 66,3% eran hombres y un 33,7% mujeres, siendo principalmente particulares subvencionados (49,8%) y colegios municipales (41,6%) a diferencia de los estudiantes del particular pagado que manifiestan actividad sexual sólo en un 8,6%.

**Métodos anticonceptivos:** El 37% de los estudiantes refiere haber usado algún método anticonceptivo en su primera relación sexual, observándose mayor uso de condón y anticonceptivos orales. Porcentajes menores usaron coito interrumpido, método natural (calendario, temperatura, Billings) y dispositivo intrauterino (Tabla II). Los estudiantes refieren obtener información de métodos anticonceptivos principalmente de los amigos, los padres y los profesores, en menor proporción se informan de la televisión, otros medios como libros y revistas, como también de consultorios de salud y radio. Porcentajes marginales refieren el internet y la iglesia. Los participantes tienen mayores referencias de anticonceptivos tales como condones, pastillas, inyecciones y esterilización, teniendo menos antecedentes del método de Billings. Plantean que los métodos más seguros son condón, esterilización, pastillas e inyecciones. Menor seguridad le atribuyen a métodos como el dispositivo intrauterino, los espermicidas, el coito interrumpido, ritmo y Billings (Figura 2). De los estudiantes con actividad sexual

**Tabla I**  
**FRECUENCIA DE RELACIONES SEXUALES ACTUALES SEGÚN SEXO, USO DE MÉTODO ANTICONCEPTIVO Y TIPO ESTABLECIMIENTO. TEMUCO, CHILE 2002**

Variables	Sin RSA		Con RSA		Total %	Valor p
	n	%	n	%		
Sexo:						0,013
Femenino	30	26,3	49	41,9	34,2	0,018
Masculino	84	73,7	68	58,1	65,8	
Uso MAC:						0,000
Sin MAC	67	65,7	35	34,3	48,8	0,000
Con MAC	28	26,2	79	73,8	51,2	
Tipo establecimiento:						NS
Municipal	47	41,2	52	44,4	42,9	NS
Particular subvencionado	57	50,0	56	47,9	48,9	
Particular pagado	10	8,7	9	7,7	8,2	

RSA: relaciones sexuales actuales. MAC: método anticonceptivo. NS: no significativo

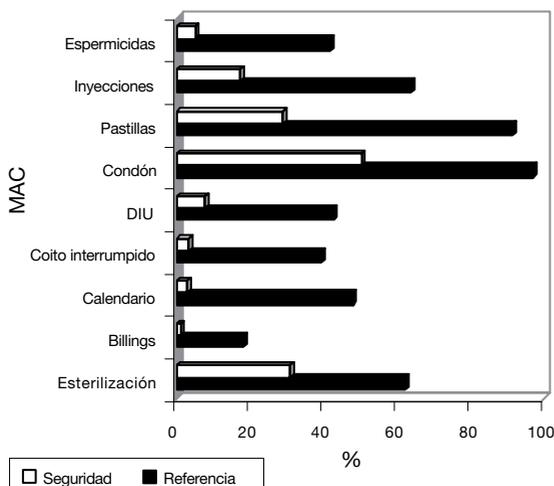


*Figura 1.* Edad promedio de inicio sexual según sexo estratificado por tipo de establecimiento. Temuco, Chile 2002.

el 51,2% usa método anticonceptivo actualmente. El 96,8% de los encuestados conoce los objetivos para utilizar un método anticonceptivo tales como: evitar el embarazo, las infecciones de transmisión sexual y el aborto. Ellos califican con nota promedio de  $5,2 \pm 1,2$  sus conocimientos sobre métodos anticonceptivos (escala 1-7).

**Tabla II**  
**USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS**  
**SEGÚN RELACIONES SEXUALES.**  
**TEMUCO, CHILE 2002**

Métodos anticonceptivos	Relación sexual			
	Primera		Actual	
	n	%	n	%
Inyecciones	0	0	4	3,7
Espermicidas	1	1,2	0	0
Dispositivo intrauterino	2	2,4	4	3,7
Natural	3	3,5	2	1,8
Coito interrumpido	7	8,4	5	4,6
Anticonceptivos orales	9	10,8	23	21,1
Condón	66	79,5	71	65,1
TOTAL	88	100	109	100



**Figura 2.** Percepción de seguridad y referencia de los métodos anticonceptivos que tienen los estudiantes. Temuco, Chile 2002.

De las razones de no uso los jóvenes más de una causa, entre ellas refieren las relaciones sexuales imprevistas (51,6%), "no se les ocurrió" (26,2%), falta de conversación con la pareja (21,4%), percepción de invulnerabilidad frente a un embarazo (16,4%), vergüenza de solicitarlos en farmacias o consultorios y falta de dinero para adquirirlos (10,7%) Porcentajes menores a 10% presentan razones relacionadas con accesibilidad, falta de conversación con los padres y percepción de incomodidad de los métodos. El 73,6% de los jóvenes refiere tomar la decisión de usar el método anticonceptivo junto a su pareja.

Al relacionar diversas variables con el uso actual de método anticonceptivo, se observa que la condición de tener pareja, la actividad sexual, la comunicación con la pareja y con profesionales de salud y el tipo de establecimiento resultaron estadísticamente significativos (Tabla III). El resto de las variables estudiadas no se vieron asociadas estadísticamente.

## DISCUSIÓN

Entre los hallazgos más importantes de este estudio llama la atención los cambios conductuales que ha tenido nuestra juventud en relación con la actividad sexual coital como también el uso de anticonceptivos durante la última década.

Destaca la distribución porcentual de actividad sexual coital que en los hombres alcanza un 66,3% y en las mujeres un 33,7%. Respecto de la edad de inicio sexual encontrada en este estudio se observa una tendencia a la disminución (15,5 años en mujeres y 14,3 años en hombres) al comparar con cifras de los trabajos realizados en Chile por el CONASIDA e INJUV (6,7,9,10), en los cuales se mencionan promedios de 16 años en varones y cercano a los 18 años en mujeres.

Asimismo, en esta investigación el 51,2% de los estudiantes con actividad sexual usa métodos anticonceptivos (preservativos, pastillas e inyecciones), porcentaje mayor que lo encontrado en los reportes de Millán y cols (5), Lavín y cols (11), y CEMERA (12) entre los años 1995-1998 y similar a lo informado por González y cols en 2007(18). A pesar que los jóvenes tienen conocimiento de los MAC, no se encontró una prevalencia alta de uso en la primera relación sexual (37%), al igual que en los trabajos de SERNAM, Lavín y cols (11) y CEMERA (12), en los cuales se reportó una prevalencia de uso entre el 25 y 41,7% en la Región Metropolitana, asociando su uso a factores personales como la edad y el nivel de escolaridad.

**Tabla III**  
**USO ACTUAL DE MÉTODO ANTICONCEPTIVO SEGÚN VARIABLES ESTUDIADAS.**  
**TEMUCO, CHILE 2002**

Variables	Sin MAC		Con MAC		Valor p
	n	%	n	%	
Sexo:					NS
Femenino	31	41,9	43	58,1	
Masculino	72	52,5	65	47,5	
Pareja:					0,000
No	43	68,3	20	31,7	
Si	59	40,1	88	59,9	
Relaciones sexuales actuales:					0,000
No	67	70,5	28	29,5	
Si	35	30,7	79	69,3	
Conversación con la pareja:					0,014
No	68	62,4	41	37,6	
Si	35	34,7	66	63,3	
Conversación con profesionales de salud:					0,003
No	101	52,9	90	47,1	
Si	2	10,5	17	89,5	
Participación en programas de educación sexual:					NS
No	55	46,2	64	53,8	
Si	46	52,3	42	47,7	
Tipo establecimiento:					0,013
Municipal	39	43,3	51	56,7	
Particular subvencionado	60	57,7	44	42,3	
Particular pagado	4	23,5	13	76,5	
Curso:					NS
Primero	18	40,9	26	59,1	
Segundo	18	51,4	17	48,6	
Tercero	31	44,3	39	55,7	
Cuarto	36	58,1	26	41,9	
Edad	16,9 ± 1,4		16,7 ± 1,3		NS
Nº parejas	1,4 ± 2,1		1,9 ± 2,1		NS

NS: no significativo. MAC: método anticonceptivo.

Se observó que los adolescentes están informados en relación a cómo protegerse de los riesgos, sin embargo, la decisión de usar un anticonceptivo es postergada. Entre las razones de no uso, al igual que en el trabajo de Millán y cols (5) y los estudios anteriormente mencionados (12,13), los adolescentes refieren la espontaneidad de las relaciones sexuales, el desconocimiento de los métodos y la creencia de que no los necesitan. En esta investigación destaca el hallazgo de la prioridad que los estudiantes le asignan, como razones de no uso, a las relaciones sexuales imprevistas, "no se le ocurrió", falta de conversación con la pareja, percepción de invulnerabilidad frente a un embarazo, vergüenza de solicitarlos en farmacias o consultorios y falta de dinero para adquirirlos, lo cual concuerda con los resultados de otros estudios de la ciudad de Temuco (13,17,19). En una publicación reciente de González y cols (18), se menciona como una de las razones de no uso anticonceptivo el temor a ser descubiertos por los padres.

Se encuentran como variables asociadas al uso, el apoyo de los padres, disponibilidad y conocimiento de los métodos, comunicación con la pareja y profesionales de salud. En relación a esta última variable nuestro trabajo difiere de lo reportado por INJUV donde encontraron que el 51% de los jóvenes consulta a profesionales de salud en nuestro país (10), probablemente debido a que en nuestra investigación sólo participaron menores de 20 años, en quienes la responsabilidad de la orientación en sexualidad sigue estando principalmente en la madre, el padre y los profesores. En relación con la información obtenida desde los profesionales de salud, los adolescentes sólo describen un 5,8%, lo cual probablemente sucede debido a las dificultades en el acceso de los adolescentes a los servicios de salud. No se encontraron otras variables que se relacionen con el comportamiento anticonceptivo de los adolescentes.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos dan cuenta de los cambios sociales experimentados por los jóvenes, quienes han aumentado paulatinamente en los últimos años sus posibilidades de acceso y conocimiento en relación con el uso de anticonceptivos. Aún los estudiantes no se están protegiendo del embarazo no deseado en la primera relación sexual. Es recomendable realizar intervenciones más precoces y efectivas a nivel escolar y familiar que aborden los aspectos psicosociales involucrados en las motivaciones que tienen los adolescentes, y de esta

forma generar cambios de actitudes y conductas hacia una sexualidad segura y protegida.

---

AGRADECIMIENTOS: A la Universidad de La Frontera por el financiamiento otorgado para la ejecución de este Proyecto de Investigación (DID-UFRO IN 0107).

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. INE. "Censo de Población y Vivienda". Impresión Alborada S.A., Chile, 2002.
2. Florenzano R. "EL ADOLESCENTE Y SUS CONDUCTAS DE RIESGO". 2ª Ed. Santiago, Chile: Editorial U. Católica Chile, 2002;46-49.
3. FAMILY HEALTH INTERNACIONAL 2000, Network en español;20(3):4-9.
4. Ministerio de Salud. Política Nacional de salud para adolescentes y jóvenes, Chile, 2000.
5. Millán T, Valenzuela S, Vargas N. Salud reproductiva en adolescentes escolares: conocimientos, actitudes y conductas en ambos sexos en una comuna de Santiago de Chile. *Rev Méd Chile* 1995;123(3):368-75.
6. INSTITUTO NACIONAL DE LA JUVENTUD (INJUV). II Encuesta Nacional de Juventud. Jóvenes de los 90: el rostro de los nuevos ciudadanos. Editorial Interamericana 1ª Edición. Santiago de Chile, septiembre 1999.
7. CONASIDA. Estudio nacional de comportamiento sexual. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, 2000. Hallado en: <http://www.conasida.cl/docs/documentos/comport/comport.pdf>
8. López Stewart C. Grupo asesor en adolescencia y sexualidad, Red de encargados/as de adolescencia de los servicios de salud. Atención amigable para adolescentes en establecimientos de atención primaria. Orientaciones técnicas. Diciembre, 2004.
9. INSTITUTO NACIONAL DE LA JUVENTUD (INJUV). III Encuesta Nacional de Juventud. Editorial Interamericana. Santiago de Chile, julio 2001.
10. Ministerio de Planificación, Comité Intergubernamental en Juventud. Instituto Nacional de la Juventud. CHILE SE COMPROMETE CON LOS JOVENES. Plan de Acción en Juventud 2004. Hallado en: [http://www.mideplan.cl/admin/docdescargas/centrodoc/centrodoc\\_3.pdf](http://www.mideplan.cl/admin/docdescargas/centrodoc/centrodoc_3.pdf)
11. Lavín F, Lavín P, Vivanco S. Análisis de las conductas sexuales de los adolescentes, Región Metropolitana. Documento de trabajo N° 53 SERNAM. Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago de Chile, 1997.
12. González E, Luengo X, Sandoval J, Molina T, Caba F. Estudio comparativo de factores familiares y personales en adolescentes consultantes por embarazo y anticoncepción. *Rev Soc Chil Ginecol Infan Adolesc (SOGIA)* 1998;5(2):42-8.
13. Fernández L, Bustos L, González L, Palma D, Villagrán J, Muñoz S. Creencias, actitudes y conocimientos en educación sexual. *Rev Méd Chile* 2000;128:574-83.
14. Donoso E. Descenso de la natalidad en Chile: un problema país. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(2):73-5.

15. Molina M, Ferrada C, Pérez R, *et al.* Embarazo en la adolescencia y su relación con la deserción escolar. *Rev Méd Chile* 2004;132(1):65-70.
  16. Molina R, Molina T, González E. Madres niñas-adolescentes de 14 años y menos: Un grave problema de salud pública no resuelto en Chile. *Rev Méd Chile* 2007;135(1):79-86.
  17. Fétis G, Vásquez O. Uso de métodos anticonceptivos en estudiantes de enseñanza media de la comuna de Temuco. *Rev Méd Sur* 2002;24(1):23-32.
  18. González E, Molina T, Montero A, *et al.* Comportamientos sexuales y diferencias de género en adolescentes usuarios de un sistema público de salud universitario. *Rev Méd Chile* 2007;135(10):1261-9.
  19. Baeza W, Poo F, Vásquez P, Muñoz N, Vallejos V. Identificación de factores de riesgo y factores protectores del embarazo en adolescentes de la novena región. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(2):76-81.
-

## Trabajos Originales

# LAS MITOCONDRIAS EN LA TRANSFORMACIÓN CELULAR DEL EPITELIO MAMARIO

*Ricardo Cornejo U.*

---

Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.  
Biólogo Celular, PhD.

### RESUMEN

*Antecedentes:* La adquisición del fenotipo metastático es el resultado de la potente acción generada por oncogenes transformantes sobre una célula normal los cuales con la consiguiente expresión de oncoproteínas determinan drásticos cambios tanto en la morfología como en los volúmenes de los componentes celulares, generando una célula con diferente funcionalidad. Este mecanismo corresponde a la transformación celular. *Objetivo:* Precisar las modificaciones que caracterizan al mecanismo transformante en células de epitelio mamario transfectado con el oncogén ras (HC11ras) en comparación con su tipo celular normal (HC11GM). *Método:* Se estudió con microscopía electrónica de transmisión aplicando técnicas morfométricas a estos tipos celulares con énfasis en las mitocondrias, cuantificando variaciones del organelo generador de energía. *Resultados:* Todos los parámetros mitocondriales evaluados en el tipo celular transformado presentan diferencias significativas con respecto a la célula normal. *Conclusión:* Las drásticas modificaciones experimentadas por las mitocondrias se reflejan en la adquisición de nuevos requerimientos energéticos y metabólicos en la célula transformada.

PALABRAS CLAVE: ***Transformación celular, mitocondrias, morfometría***

### SUMMARY

*Background:* The acquisition of the metastatic phenotype is the result of the transforming oncogene powerful action over a normal cell which with the subsequent oncoprotein expression leads to drastic changes in morphology as well as in cell components volumes, generating a cell with a different function. This mechanism relates to the cell transformation. *Objective:* To specify the modifications that characterize the transforming mechanism in mammary epithelial cells transfectated with the ras oncogene comparing them with its normal cell type. *Method:* Transmission electronic microscopy using morphometric techniques was applied to this cell types, emphasizing mitochondria variations, trying to clarify its role in each cell type metabolism. *Results:* Everyone mitochondrial parameters examined in transformed cell type present significant differences regarding to the normal cells. *Conclusion:* The drastic changes in mitochondria are reflected in the acquisition of new energy requirements and metabolism in the transformed cell.

KEY WORDS: ***Cellular transformation, mitochondria, morphometry***

---

## INTRODUCCIÓN

Las células HC11 constituyen una línea de epitelio mamario normal derivada del linaje COMMA 1D, obtenidas de glándula mamaria de ratas BALB/c en mitad de preñez, que se disponen en contacto estrecho y formando un epitelio cúbico en monocapa. Estas células retienen características de la diferenciación normal de la glándula y sintetizan  $\beta$  caseína, la principal proteína de la leche (1).

Estas células mamarias normales y en etapa de proliferación, reciben las estimulaciones del EGF, agente mitogénico que se une con un receptor tirosina quinasa a nivel de la membrana plasmática fosforilando proteínas citoplasmáticas, etapa fundamental en el desarrollo de la respuesta mitogénica (2).

En medida que se realiza la introducción en las células HC11 de vectores de expresión de la proteína oncogénica Ha-ras estas asumen diferentes propiedades dando origen a un tipo celular modificado y con características neoplásicas (3,4).

En el transcurso de la transformación entre células que solo proliferan (HC11 GM) y aquellas que sufren mitosis consecutivas y desreguladas (HC11 ras), la energía celular posee un rol fundamental, siendo responsable tanto de las actividades mitóticas reguladas como del gasto energético correspondiente a la inducción mitogénica alterada (5). En este contexto, considerando que la mitocondria es el responsable del suministro del aporte energético de las células (6,7), pareció importante determinar desde el punto de vista cualitativo y morfológico, las variaciones que este organelo presenta durante el mecanismo de transformación celular.

## MATERIAL Y MÉTODO

*Microscopía electrónica de transmisión.* Al pellet que contenía las células HC11 GM y HC11ras se le adicionó solución de glutaraldehído 2%, en tampón fosfato 0,15 M, pH 7,2 y se mantuvo a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, fue sometido a un lavado en solución de 6 g de NaCl y 73 g de sacarosa, disueltos en 1 litro de agua destilada. La post-fijación se realizó en solución de tetróxido de osmio, 1%, disuelto en la solución de lavado antes descrita, durante una hora, a 40° C y acetato de uranilo 0,5%, por 18 horas. Luego de lavado el material fue deshidratado en concentraciones crecientes de acetona (30 a 100%) e incluido en Araldita 6005. Se obtuvieron cortes ultrafinos de aproximadamente 70 nm de grosor, los que fueron tratados con acetato de uranilo 2%, durante 40 minutos y citrato de plomo 0,5%, por 10 minutos. Las

muestras fueron estudiadas y fotografiadas en un microscopio electrónico Phillips EM 400.

*Método estereológico.* A partir de los bloques para microscopía electrónica, fueron obtenidos cortes ultrafinos, en los cuales se micrografieron cada uno de los tipos celulares, con un aumento de 23.000 X. Para la evaluación de las fracciones volumétricas mitocondriales, fue sobrepuesto un retículo de puntos en las micrografías electrónicas y se procedió al conteo diferencial de los puntos que incidían sobre los perfiles de dichos organelos, calculándose la fracción volumétrica que ocupa, mediante la siguiente ecuación:

$$Fv = \frac{Pi}{Pt}$$

Donde:

Fv = fracción volumétrica del componente específico

Pi = puntos incidentes sobre el componente en estudio

Pt = puntos totales incidentes en la estructura celular

Para el cálculo del área mitocondrial fue utilizado el software Sigma Scan Pro 5.0.

## RESULTADOS

*Análisis cuantitativo.* Las fracciones volumétricas correspondientes a las mitocondrias cuantificadas en los tipos celulares proliferativos y transformados se muestran en la Figura 1, evidenciando que las cantidades de energía utilizada en los mecanismos específicos y característicos de cada célula es absolutamente diferente, duplicada en las células transformadas, mas aún, estudiadas y cuantificadas tanto las longitudes y áreas que poseen las mitocondrias (elegidas por azar) como en el número de organelos evaluados en las células HC11 GM y HC11 ras, indican que existen marcadas diferencias, situación evidenciada claramente en la Tablas I, II y III, respectivamente.

*Análisis morfológico.* Las mitocondrias pertenecientes a la célula proliferante se caracterizan por distribuirse al azar en todo su citoplasma, presentando una estructura básicamente fusiforme y/o elíptica con numerosas crestas aplanadas o tubulares incluidas en una matriz tanto homogénea y traslúcida como densa y vacuolizada (Figura 2). características de aquellas involucradas en síntesis esteroideal.

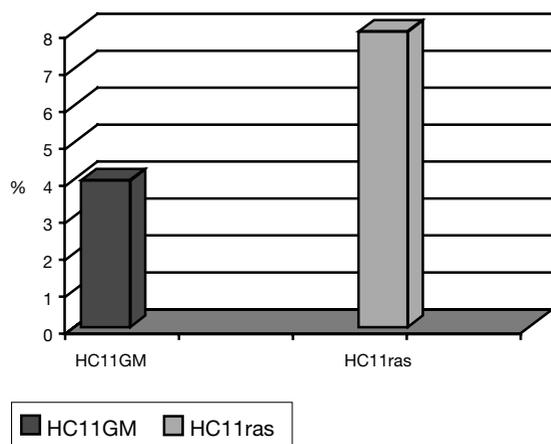


Figura 1. Fracciones volumétricas (%) correspondientes a mitocondrias cuantificadas en células mamarias proliferantes (HC11 GM) y transformadas (HC11 ras).

**Tabla I**  
EVALUACIÓN DE LA LONGITUD ( $\mu$ ) DE 5 MITOCONDRIAS PERTENECIENTES TANTO A CÉLULAS MAMARIAS PROLIFERANTES (HC11 GM) COMO TRANSFORMADAS (HC11 ras)

Mitocondrias	Células HC11 GM	Células HC11 ras
1	0,034	1,00
2	0,52	1,30
3	0,78	1,34
4	0,86	1,39
5	1,08	2,39

**Tabla II**  
ÁREA MITOCONDRIAL ( $\mu^2$ ) EVALUADAS EN 5 CÉLULAS MAMARIAS PROLIFERANTES (HC11 GM) Y TRANSFORMADAS (HC11 ras)

Mitocondrias	Células HC11 GM	Células HC11 ras
1	1,71	3,40
2	1,83	5,24
3	1,94	8,77
4	2,13	9,47
5	2,60	11,51

**Tabla III**  
NÚMERO DE MITOCONDRIAS CUANTIFICADAS EN 5 CÉLULAS MAMARIAS PROLIFERANTE (HC11 GM) Y TRANSFORMADAS (HC11 ras)

Mitocondrias	Células HC11 GM	Células HC11 ras
1	9	25
2	22	43
3	25	49
4	33	54
5	35	59

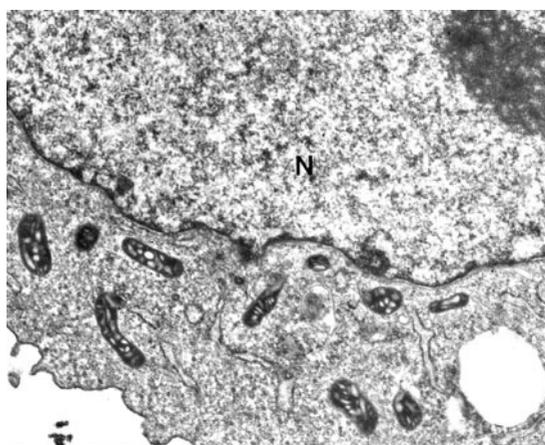


Figura 2. Sección de micrografía electrónica correspondiente a núcleo (N) y citoplasma de célula mamaria proliferante (HC11 GM), evidenciando morfología mitocondrial. 23.000 X.

Por otro lado, como se muestra en la Figura 3 las mitocondrias encontradas en la célula transformada presentan formas variadas tanto circulares como fusiformes que contienen sinnúmero de crestas aplanadas incluidas en una matriz particularmente translúcida. Sin embargo, una clara diferencia con las encontradas en la célula HC11 GM se establece en una acentuada vacuolización mitocondrial resultado de pérdida de sus propiedades osmóticas que le provocan este hinchamiento (flechas)

En las mitocondrias pertenecientes tanto a células proliferantes como a las transformadas no fue posible evidenciar granulaciones correspondientes a calcio, estroncio, bario u otro constituyente almacenable, característico de la matriz mitocondrial.

## DISCUSIÓN

Las mitocondrias como organelos generadores

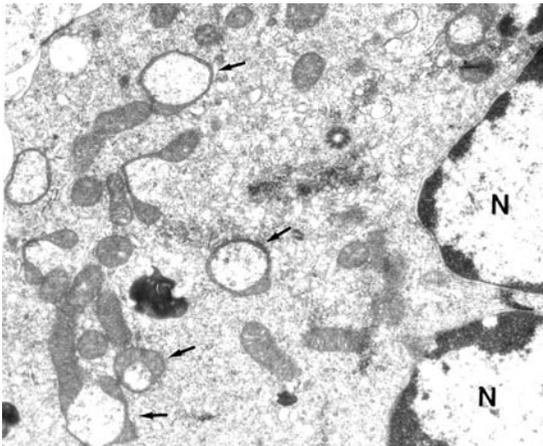


Figura 3. Sección de micrografía electrónica correspondiente a núcleo (N) y citoplasma de célula mamaria transformada (HC11 ras), evidenciando morfología mitocondrial normal y modificada (flechas). 23.000 X.

de la energía poseen un rol fundamental en numerosos e importantes funciones celulares entre los cuales se destacan la mitosis, crecimiento, energía para el metabolismo, apoptosis, diferenciación y transformación celular (8).

Considerando los resultados obtenidos al comparar morfológicamente células HC11 GM con HC11ras, se observa claramente que las mitocondrias sufren diversas modificaciones con el decorrer del mecanismo de transformación resultando evidente un drástico aumento tanto en el volumen, número, en la longitud y en las áreas de estos organelos. Este considerable aumento, sin duda, es responsabilidad de los acentuados requerimientos energéticos proveniente de la inducción mitogénica descontrolada provocada por el oncogen ras (9,10).

En directa relación con el hecho descrito anteriormente, cabe consignar que la fracción volumétrica correspondiente al retículo endoplasmático rugoso encontrada y evaluada en las células transformadas es menor que la cuantificada en células normales, quizás como resultado de una exacerbación de la síntesis de proteínas específicas para enfrentar el consumo interno generado por los activos mecanismos mitóticos desregulados característico de este tipo celular transformado (11).

Los datos mostrados anteriormente son coincidentes a los comunicados por otros investigadores (12) los cuales han evaluado morfológicamente tanto volumen como número de mitocondrias en células epiteliales visualizando un considerable aumento de estos parámetros respecto al organe-

lo y asegurando que estos cambios cuantitativos mitocondriales son evidentemente reflejo de alteraciones en el metabolismo de las células durante procesos que se traducen en variaciones morfofuncionales.

## CONCLUSIÓN

La evaluación de las mitocondrias evaluadas en células transformadas mediante las consiguientes técnicas morfológicas expresan notable incremento en: número, áreas, longitud y volumen y que entonces, estos drásticos aumentos en todos los parámetros cuantificados, determinan un sólido marcador del proceso de transformación celular en este epitelio mamario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marte BM, Jeschke M, Graus-Porta D, Taverna D, Hofer P, Groner B, Yarden Y, Hynes, NE. Neu differentiation factor heregulin modulates growth and differentiation of HC11 mammary epithelial cells. *Mol Endocrinol* 1995;9:14-23.
2. Normanno N, Ciardello F. EGF related peptides in the pathophysiology of the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997;2:143-51.
3. Egan S, Wright J, Greenberg A. Molecular determinants of metastatic transformation. *Environ Health Perspect* 1991;93:91-5.
4. Happ B, Hynes N, Groner B. Ha-ras and v-raf oncogenes, but not int-2 and c-myc interfere with the lactogenic hormone dependent activation of the mammary gland specific transcription factor. *Cell Growth Differ* 1993;4:9-15.
5. Russo J, Tait L, Russo I. Morphological expression of cell transformation induced by c-Ha-ras oncogene in human breast epithelial cells. *J Cell Sci* 1991;99:453-63.
6. Tandler B, Hoppel C. *Mitochondria*; Academic Press, Londres; 1972; 6-34.
7. Lodish H, Berk A, Zipursky S, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Biología celular y molecular*. Editorial Médica Panamericana, Madrid España, 2003; 622-31
8. Alirol E, Martinou J. Mitochondria and cancer: is there a morphological connection? *Oncogene* 2006;7:4706-16
9. Barbacid M. Ras genes. *Annu Rev Biochem* 1987;56:779-827.
10. Cornejo R. Análisis morfológico y ultraestructural de componentes asociados a síntesis proteica en células mamarias normales y transformadas. *Int J Morphol* 2004;22:221-4.
11. Cornejo R. Variaciones de componentes celulares en epitelio mamario transfectado con el oncogén ras. *Rev Chil Cs Med Biol* 2002;12:13-6.
12. White F, Gohari K. Stereological studies of differentiation in hamster cheek pouch epithelium: variations in the volume and frequency of mitochondria. *J Anat* 1983;136:801-19.

## Trabajos Originales

# EPIDEMIOLOGÍA, RESULTADOS CLÍNICOS Y COSTOS DEL TRATAMIENTO DEL ABSCESO TUBOOVÁRICO, EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE SANTIAGO

Alfredo Ovalle S. <sup>1</sup>, Andrés Casanova B. <sup>1</sup>, Elena Kakarieka W. <sup>2</sup>,  
Francisca de Jourdan H. <sup>1</sup>, Karin Salgado M. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Neonatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. <sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico, San Borja Arriarán.

## RESUMEN

*Objetivos:* Conocer frecuencia y factores de riesgo del absceso tuboovárico (ATO), complicaciones y costos del tratamiento. *Método:* Estudio retrospectivo de 64 pacientes operadas con el diagnóstico de ATO. Las pacientes se manejaron con criterio médico-quirúrgico: uso de antibióticos y cirugía en casos de peritonitis difusa, fiebre persistente con masa palpable y masa anexial mayor de 6 cm sin fiebre. Se evaluaron en fertilidad futura y en complicaciones: infección y dehiscencia de herida operatoria, reoperación por ATO residual, lesión intestinal, lesión vesical y complicaciones médicas. *Resultados:* El ATO representó el 73,6% de los casos hospitalizados por enfermedad inflamatoria pélvica, con frecuencia de 1,5 casos por mes y 17,2% de actinomicosis. La edad media de las pacientes fue 40,5 años. El dispositivo intrauterino (DIU) se asoció con ATO en 84,4% de los casos, 94,4% sin control y con media de uso de 10,2 años. El ATO unilateral fue el más frecuente (57,8%) y la anexectomía unilateral la operación más común. El 17,2% de las pacientes presentaron complicaciones y el 85,9% quedaron con infertilidad. El costo total de los 64 casos fue \$86.331.713 (UF 3.788), con una media de \$1.348.933 (UF 59,2). *Conclusión:* Existe un aumento de la frecuencia del ATO y de la actinomicosis pélvica, con incremento consiguiente de la infertilidad y de los costos, asociados al uso de DIU, sin control y por tiempo prolongado.

**PALABRAS CLAVE:** *Absceso tuboovárico, dispositivo intrauterino, actinomicosis*

## SUMMARY

*Objective:* To determine frequency and risk factors of tuboovarian abscess (TOA) and observe complications, fertility damages and surgical costs of medical-surgical treatment. *Method:* Retrospective study in 64 patients operated with TOA diagnosis. Patients were managed with medical-surgical treatment: use of antibiotics and then surgery in cases of peritonitis diffuse, persistent fever with palpable mass and adnexial mass greater than 6 cm without fever. They were evaluated in future fertility and complications: infection and of surgical wound dehiscence, reoperation by residual TOA, intestinal injury, bladder injury and medical complications. *Results:* The TOA accounted for 73.6% of hospitalized cases of pelvic inflammatory disease (PID), 1.5 cases per month and 17.2% of actinomycosis. The mean age of patients was 40.5 years. The intrauterine device (IUD) was associated with TOA in 84.4% of cases, 94.4% uncontrolled and with a 10.2 years mean use. The unilateral TOA was the most frequent (57.8%) and the unilateral anexectomy the most common operation. The 17.2% of patients presented complications and 85.9% remained infertile. These results showed an increase compared with those obtained in the series published in 1993. The total cost of the 64 cases was \$86.331.713 (UF 3.788), with a mean of \$1.348.933 (UF 59.2). *Conclusion:* There is an

increased frequency of the TOA and of pelvic actinomycosis, with consequent increase of infertility and costs associated with the uncontrolled and long-term use of IUD.

**KEY WORDS:** *Tuboovarian abscess, intrauterine device, actinomycosis*

## INTRODUCCIÓN

El absceso tuboovárico (ATO) es una salpingitis severa que produce grandes daños en el aparato reproductor de la mujer (1). Su manejo requiere hospitalización prolongada y costosa. Las complicaciones luego del tratamiento quirúrgico (absceso de herida operatoria, reoperación, lesión intestinal, infección pleuropulmonar, sepsis, lesión vesical) son frecuentes y pueden ser causa de muerte de la paciente (1,2). La obstrucción tubaria secundaria al daño anatómico causado por la infección e inflamación y principalmente la extirpación de los anexos enfermos, son causa usual de infertilidad en el ATO (1,2).

Los factores de riesgo conocidos son: episodios de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) a repetición, historia de infertilidad, procedimientos intrauterinos (raspado biopsico, histerosalpingografía) y en Chile, el uso prolongado y sin control del dispositivo intrauterino (DIU) (1,2).

En la literatura extranjera, sin embargo, la asociación EIP y DIU se menciona con una frecuencia muy baja (1% a 1% mujeres año uso) (3). Se afirma que el riesgo es durante el primer mes posterior a su inserción y existiría asociación con salpingitis leves y moderadas y no con ATO (4). Este bajo riesgo se incrementaría con el aumento de parejas sexuales y por la existencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) durante el uso del DIU (5). Posterior al mes de uso son escasas las publicaciones que relacionan DIU con EIP.

La frecuencia del ATO ha disminuido en las publicaciones internacionales (6). En Chile, sin embargo, la incidencia de 39% (1), mayor que en otros países, ha aumentado especialmente en mujeres mayores de 40 años (7,8), a expensa de los casos asociados con el uso del DIU y principalmente producidos por *Actinomyces* (9). Estos microorganismos originan abscesos pélvicos múltiples y de gran severidad, con importantes adherencias que dificultan el diagnóstico y el manejo médico quirúrgico. Exige una cirugía laboriosa con alta posibilidad de daño intestinal y tratamiento antibiótico por tiempo prolongado.

El DIU en nuestro país es insertado y manejado en los consultorios de Atención Primaria de acuerdo

a normas que consideran criterios anticonceptivos, principalmente de duración del efecto anticonceptivo, desconociéndose los riesgos de infección intrauterina por el uso prolongado de este método. Es necesario normar el tiempo de uso del DIU con el objeto de disminuir la frecuencia del ATO, las complicaciones y el daño sobre la fertilidad de la mujer.

Los objetivos de este estudio fueron conocer la frecuencia y los factores de riesgo del ATO, en pacientes hospitalizadas en un establecimiento público de salud y observar las complicaciones, daños en la fertilidad y los costos del tratamiento médico quirúrgico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron retrospectivamente las pacientes operadas con el diagnóstico de ATO, en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Borja Arriarán, durante el período comprendido entre el 1º de enero de 2004 y el 31 de julio de 2007.

Se investigó el factor de riesgo asociado al ATO. Cuando existió DIU se extrajo durante el tratamiento antibiótico. En los DIU con cobre (Cu) se describió el estado del Cu. Se definió ATO como el hallazgo quirúrgico en trompa, ovario y estructuras vecinas comprometidas con inflamación, pus y adherencias, que alteran la anatomía del aparato genital superior (10,11). El diagnóstico fue ratificado por el estudio anatómico patológico. Habitualmente el ATO se presenta luego de una inflamación crónica previa (salpingitis crónica), con oclusión del ostium tubárico. Posteriormente aparece exudado inflamatorio que se extiende hasta el ovario, con la formación de un ATO, que lleva a la obliteración de las relaciones anatómicas pélvicas. Su rotura desencadena un cuadro de peritonitis localizada o generalizada (12,13).

Se definió actinomycosis como el compromiso anexial con formación de abscesos, fístulas y tejido fibroso denso que, en la mayoría de los casos, se presentó como "pelvis congelada" o pelvis sellada, por la incapacidad de liberar las estructuras comprometidas durante la cirugía. El diagnóstico morfológico se ratificó con la demostración de gránulos de azufre en el pus o en secciones histológicas de

la muestra quirúrgica. Los gránulos representan grupos de bacilos Gram positivos ramificados. En las biopsias los filamentos se tiñen bien con Gomori-Grocott y con hematoxilina-eosina, pero se necesita de tinción especial (Gram plata) para mostrar que los gránulos están compuestos de bacterias en ramificación (14,15).

Las pacientes fueron manejadas con criterio médico quirúrgico. Inicialmente con administración de antibióticos en esquema triasociado (penicilina G sódica 5 millones cada 6h IV, metronidazol 500 mg cada 8h IV y gentamicina 160 mg IV) y luego cirugía. En las mujeres con el antecedente de alergia a la penicilina se usó el esquema clindamicina-gentamicina. Los criterios de laparotomía fueron: a) peritonitis difusa; b) fiebre persistente con masa palpable luego de tres días de antibióticos y c) masa anexial mayor de 6 cm luego de mejoría clínica (6). Sin embargo algunas pacientes con el diagnóstico de pelviperitonitis, por decisión del médico residente tratante, fueron operadas de inmediato con una dosis de antibióticos. La colpoceliotomía se realizó con absceso pélvico abordable. En las pacientes con sospecha quirúrgica de actinomicosis ("pelvis congelada") se realizó exploración y de acuerdo a las posibilidades quirúrgicas, drenaje de absceso y mínima liberación de adherencias.

Durante el postoperatorio se mantuvo el mismo tratamiento antibiótico triasociado. El alta se dio entre las 72 a 96 horas de la operación y se indicó ciprofloxacino oral 500 mg cada 12h y metronidazol oral 500 mg cada 8h hasta completar 12-14 días en total de tratamiento. Las mujeres con actinomicosis se trataron al alta con doxiciclina 200 mg por día durante tres a seis meses hasta la desaparición completa de la tumoración pélvica demostrada por clínica o por ultrasonografía.

Las pacientes fueron evaluadas en relación a complicaciones y secuelas:

**Complicaciones:** infección y dehiscencia de herida operatoria, reoperación por ATO residual, lesión intestinal, lesión vesical y complicaciones médicas. Se clasificaron en leves (infección y dehiscencia de herida operatoria, enterocolitis) y graves o severas (restantes complicaciones).

**Secuelas:** infertilidad, secundaria a la extirpación de los anexos enfermos durante la cirugía.

El cálculo del costo de manejo de los casos de ATO incluyó horas médicas, hospitalización en sala y en UCI, exámenes de laboratorio, estudio anatómopatológico, ultrasonografía, antibióticos, otros medicamentos, curaciones e intervenciones quirúrgicas. Estos valores fueron proporcionados por las Unidades de Valorización y Departamento de Abastecimiento del Hospital Clínico San Borja Arriarán,

el 31 de octubre de 2007. Se utilizó el valor de la UF de ese día: \$19.391,96 (US dólar promedio octubre 2007: \$501,4).

El análisis estadístico se efectuó con la prueba de T de Student y Chi cuadrado según correspondiera. Se consideró como significativo un valor  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

**Datos generales.** Durante los 43 meses del estudio se operaron 64 pacientes con ATO. Representaron el 73,6% (64/87) de los casos hospitalizados por EIP y con una frecuencia de 1,5 casos por mes. En la Tabla I se describe las características de la población.

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA**  
**POBLACIÓN EN ESTUDIO**

Variable	n = 64
Edad (años)	
Media ± DE (rango)	40,5 ± 7,6 (17-55)
Paridad	
Media ± DE (rango)	2,3 ± 1,1 (0-6)
ATO frecuencia mensual	1,5
Actinomicosis n (%)	11 (17,2)
Hospitalización (días)	
Media ± DE (rango)	14,9 ± 13,4 (6-86)
Uso de antibióticos (días)	
Mediana (rango)	16 (10-180)

El 84,4% (54/64) de las mujeres eran usuarias de DIU al momento de la hospitalización (51 TCu, 1 Multiload y 2 Lippes) con una media de uso del mismo DIU de 10,2 ± 4,7 años (rango: 2-24 años). En el 94,4% (51/54) de los casos el DIU estaba sin control por más de 3 años. Se encontró pérdida total o casi total del Cu en 48/52 de los DIU con Cu (Tabla II).

El 17,2% (11/64) de las pacientes presentó actinomicosis, asociada a DIU en todos los casos. El

uso de antibióticos en ellas fue significativamente ( $p < 0,00001$ ) más prolongado ( $78,6 \pm 49$  días) que en los ATO sin actinomicosis ( $17,5 \pm 8,3$  días).

**Tabla II**  
**FACTORES ASOCIADOS**

Factor	n	%
Uso de DIU*	54	84,4
Ligadura tubaria	6	9,4
Infertilidad secundaria	3	4,7
EIP previa	1	1,6

DIU: dispositivo intrauterino. EIP: enfermedad inflamatoria pélvica. \*Años de uso: media  $10,2 \pm 4,7$  (rango: 2-24 años)

**Cirugía.** El ATO unilateral fue el hallazgo intraoperatorio más frecuente 57,8% (37/64) y la anexectomía unilateral la operación más común (Tablas III y IV). Dos mujeres tuvieron más de dos operaciones. La primera paciente tuvo seis intervenciones quirúrgicas: en la primera operación se hizo anexectomía y salpingectomía contralateral y liberación de adherencias intestinales; en la segunda por absceso de la pared e intraabdominal, rotura intestinal, sepsis y SDR, se hizo drenaje de los abscesos, sutura de intestino delgado y laparostomía contenida; en la tercera operación se realizó aseo quirúrgico;

**Tabla III**  
**DIAGNÓSTICO INTRAOPERATORIO**

Modalidad	n	%
ATO unilateral	37	57,8
ATO bilateral	19	29,7
Pelvis congelada	5	7,8
Absceso pélvico	3	4,7

ATO: absceso tuboovárico.

en la cuarta cierre de laparostomía contenida; en la quinta y sexta operaciones se realizaron injertos en escaras de decúbito producidas durante sus hospitalizaciones. La segunda paciente tuvo tres laparotomías: en la primera fue drenado el ATO en el Hospital de Urgencia Asistencia Pública, luego en el Hospital Clínico San Borja Arriarán se hizo la segunda con histerectomía subtotal, anexectomía unilateral, resección y anastomosis de sigmoides distal y resección del íleon terminal e ileostomía; en la tercera operación se hizo cierre de la ileostomía. La cirugía se hizo en la mayoría de los casos 81,3% (52/64) post tratamiento médico antibiótico y en las restantes 18,8% (12/64), se hizo inmediatamente por evidencias de peritonitis y compromiso del estado general.

**Complicaciones y secuelas.** Se presentan en la Tabla V. El 17,2% (11/64) de las pacientes presentaron complicaciones: 41,7% (5/12) en aquellas

**Tabla IV**  
**TIPO DE OPERACIÓN**

Operación	n	%
Anexectomía unilateral	28	43,8
Anexectomía bilateral	10	15,6
Anexectomía + salpingectomía contralateral	9	14,1
Laparotomía exploradora	5	7,8
Salpingectomía uni-bilateral	5	7,8
Histerectomía + anexectomía	4	6,2
Drenaje absceso pélvico + anexectomía o salpingectomía uni o bilateral	3	4,7

que se realizó cirugía inmediata y 11,5% (6/52) en las que recibieron tratamiento antibiótico previo, diferencia significativa ( $p < 0,05$ ). Cuatro mujeres presentaron dos o más complicaciones. Ocho tuvieron complicaciones severas (reoperación por ATO, lesión intestinal, lesión vesical, SDR, plastrón abdominal, sepsis) y tres presentaron complicaciones leves (dos infección de herida operatoria, dehiscencia y resutura posterior y una con enterocolitis y deshidratación, probablemente secundaria al tratamiento antibiótico). La paciente con insuficiencia tubular aguda (recuperada totalmente) correspondió a un caso en que se usó Gentamicina por 30 días antes del ingreso al Servicio de Ginecología. Las complicaciones intestinales se presentaron en las dos pacientes con más de dos operaciones. El 85,9% (55/64) de las mujeres resultaron con infertilidad por la extirpación quirúrgica de los anexos enfermos.

**Costos.** El costo total de los 64 casos fue \$86.331.713 (UF 3.788), con una media de \$1.348.933 (UF 59,2) (Tabla VI).

## DISCUSIÓN

Este estudio muestra que hubo un aumento de la frecuencia del ATO y de la actinomicosis pélvica, con incremento consiguiente de la infertilidad y de los costos, asociados al uso de DIU sin control y por tiempo prolongado.

Al comparar variables epidemiológicas y resul-

**Tabla V**  
**COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO**

Complicación	n
Infección herida operatoria, dehiscencia - resutura	4
Síndrome dificultad respiratoria	3
Reoperación por absceso - hematoma infectado	2
Lesión intestinal	2
Escala Injerto	2
Lesión vesical	1
Plastrón abdominal, tratamiento médico	1
Sepsis	1
Enterocolitis - deshidratación	1
Insuficiencia tubular aguda	1
Infección herida operatoria, cicatrización espontánea	1

**Tabla VI**  
**COSTOS DEL TRATAMIENTO DEL ABSCESO TUVOOVÁRICO**

	Costo unitario (media)		Costo total de casos	
	\$	UF*	\$	UF
Hospitalización	955.462	49,271	61.149.567	3.153,346
UCI	121.757	6,279	7.792.477	401,841
Exámenes, ecografías	23.379	1,206	1.496.250	77,158
Antibióticos	76.848	3,963	4.918.257	253,624
Biopsias	10.494	0,541	671.640	34,635
Operaciones	160.993	8,299	10.303.522	531,330
Total**	1.348.933	69,559	86.331.713	4.451,934

UCI: Unidad de cuidado intensivo. UF: Unidad de fomento. \*Valor UF \$19.391,9 al 31/10/07. \*\*Rango \$ 665.649 (UF 34,3) - \$11.410.283 (UF 588,4)

tados clínicos entre esta serie de ATO y la serie publicada en 1993 (1) por este autor, con casos hospitalizados en este Servicio, se observó que la frecuencia del ATO en el Hospital Clínico San Borja Arriarán ha aumentado. El ATO representó el 74% de las mujeres hospitalizadas por EIP aguda durante el período en estudio (39% en 1993), con aumento de la frecuencia de 0,6 a 1,5 casos mensuales. Paralelamente aumentó la frecuencia de ATO por *Actinomyces* (10% a 17,2%) modalidad de mayor gravedad, por su difícil manejo médico quirúrgico y por la mayor posibilidad de complicaciones. Como consecuencia de lo anterior se produjo un incremento de la infertilidad (75% a 86%) por la extirpación de los anexos enfermos y finalmente, por el manejo de estas pacientes hubo un aumento de los gastos en el Servicio de Ginecología.

Este aumento de la frecuencia del ATO también se menciona en otras publicaciones. En California (6) en un estudio que comparó dos períodos (1991 y 2001) a pesar que la tasa de hospitalización por EIP y por ATO decreció respectivamente desde 2,6 a 1,0 y desde 0,6 a 0,4 por 10.000 mujeres, hubo un aumento de la hospitalización por ATO de 24 a 39% en las mayores de 40 años. No obstante, no se mencionan los factores de riesgo asociados, ni el uso de DIU. Del mismo modo, en Noruega, comparando dos períodos (1990-1992 y 2000-2002) a pesar de la reducción en 35% de las EIP hospitalizadas, se encontró un incremento significativo de los casos de ATO (26 a 43%). Tampoco se mencionan los factores de riesgo asociados (16).

El aumento de la frecuencia de ATO encontrada en este trabajo (duplica al encontrado en 1993) podría atribuirse a la mayor asociación ATO/DIU (84% de los casos vs 49% en 1993), con mayor tiempo de uso del mismo DIU (10,2 años de media) y a la ausencia de control (94%) del mismo.

En trabajos extranjeros, sin embargo, se menciona una frecuencia muy baja de asociación entre EIP y DIU (1% a 1 % mujeres año uso), en series de casos de TCu (3,17). En dos revisiones sistemáticas sobre relación entre EIP y DIU, con 45 y 365 artículos estudiados respectivamente (3,4), la EIP se presenta como salpingitis leve, durante el primer mes post inserción (3-5) y en pacientes con ITS concomitante (3-5,17). No se describe la asociación con ATO (4). Tampoco en estas revisiones se mencionan los factores de riesgo, ni el tiempo de uso del mismo DIU. Sin embargo, en otras publicaciones recientes, el DIU (TCu) se asocia con salpingitis severa, en mujeres mayores de 35 años de edad (7) y en pacientes que van a cirugía por ATO, de edad mayor (media 45 años) y uso prolongado de DIU (6,8 años) (8).

En este estudio el incremento del ATO asociado a DIU, TCu, sin control y uso mayor de 10 años, en mujeres mayores de 40 años, se puede explicar por los siguientes argumentos:

1) *Aumento de la colonización bacteriana en superficie del DIU con mayor tiempo de uso.* Se sabe que con uso prolongado del DIU (especialmente mayor de 5 años) el número de UF colonias ( $10^6$  y  $10^7$  ó más) y el número de especies bacterianas por paciente (hasta 6 especies asociadas) aumenta significativamente en el biofilm bacteriano que se forma en la superficie del DIU (18). Esta asociación microbiana es preferentemente a expensas de bacterias aerobias y anaerobias Gram positivas. La presencia de bacterias endógenas y la asociación microbiana favorecen el desarrollo de salpingitis severa (1).

2) *Capacidad antibacteriana del Cu y relación con tiempo de uso del DIU.* Con el uso prolongado es posible la desaparición del Cu y de su efecto. Actualmente es conocida la actividad antibacteriana que tiene el Cu (19,20) y otros metales sobre algunas bacterias Gram positivas, Gram negativas y hongos. En esta serie se encontró pérdida total o casi total del Cu en casi todos los DIU extraídos durante la hospitalización. Es posible que el Cu impidiera la aparición del ATO antes de los 10 años de uso. Así puede entenderse que en la serie del año 93, (con usuarias de dispositivos sin Cu, Lippes u otros, en más de la mitad de los casos) el ATO apareció a los 6,7 años de uso del DIU. Existiría colonización e infección bacteriana del dispositivo sin Cu con menor tiempo de uso. Este concepto debe ser demostrado en el futuro.

3) *Mayor susceptibilidad a las infecciones pelvianas a mayor edad de la mujer.* Se sabe en la actualidad que la mayor edad de la paciente, constituye un factor de riesgo en la producción del ATO (7,8). Es posible que esta condición sea secundaria al tiempo mayor de uso del DIU. Pero también es probable que con el aumento de la edad disminuya la microbiota vaginal normal representada por lactobacilos, favoreciéndose el ascenso microbiano al interior del útero. Los bajos niveles de estrógenos en la perimenopausia, que podrían tener estas pacientes, pueden participar en la disminución de la flora lactobacilar y favorecer el desarrollo de infecciones. Esto indudablemente debe ser demostrado.

El manejo y tratamiento de las 64 pacientes con ATO fue de \$86.331.713 (UF 3.788); este gasto equivale al costo de 416 partos vaginales atendidos en el Hospital Clínico San Borja Arriarán (costo unitario de cada parto vaginal \$207.378).

En relación con los resultados de este estudio es conveniente seguir las siguientes recomendaciones en el uso del DIU con Cu, para evitar o dis-

minuir la frecuencia del ATO, sus complicaciones, el daño sobre la fertilidad de la mujer y los gastos producidos en el manejo de esta patología:

a) la usuaria de DIU debe controlarse por matrona 1 vez al año a lo menos y por médico cada vez que exista infección cérvico vaginal (ICV), la que siempre debe tratarse;

b) la mujer que ha tenido ICV a repetición, debe ser evaluada por médico entre los 3 y 5 años de uso del DIU, para decidir extracción o continuidad del uso;

c) recambio del DIU a los 5 años de uso en las mujeres que han tenido ICV o infecciones urinarias recurrentes o mayores de 40 años;

d) extracción del DIU en todas las mujeres en menopausia.

## CONCLUSIÓN

El uso de DIU, sin control y por tiempo prolongado se asocia a un aumento de la frecuencia del ATO, de la actinomicosis pélvica, de la infertilidad y de los costos. Se efectúan recomendaciones que enfatizan el control anual de las usuarias, el tratamiento de la infección cérvico vaginal, la extracción del DIU a los 5 años en mujeres mayores de 40 años y en menopausia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ovalle A, Martínez MA, Casals A, Yuhaniak R, Giglio MS. Estudio clínico y microbiológico de la enfermedad inflamatoria pélvica aguda. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1993;58:103-12.
- Ovalle A, Roncone S, Bayo F, Herrera R, Schafer C, Pérez M, et al. Bacteriología y fundamentos del tratamiento médico quirúrgico del absceso tuboovárico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1985;50:257-72.
- Campbell SJ, Cropsey KL, Matthews CA. Intrauterine device use in a high-risk population: experience from an urban university clinic. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:193.e1-6.
- Meirik O. Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception* 2007;75(6 Suppl): S41-7
- Mohllajee AP, Curtis KM, Peterson HB. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review. *Contraception* 2006;73:145-53.
- Paik CK, MD, Waetjen LE, Xing G, Dai J, Sweet RL. Hospitalizations for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Obstet Gynecol* 2006;107:611-6.
- Viberga I, Odlind V, Berglund L. Older age is a risk factor for pelvic inflammatory disease in intrauterine device users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 4: 202-7.
- Halperin R, Levinson O, Yaron M, Bukovsky I, Schneider D. Tubo-ovarian abscess in older women: is the woman's age a risk factor for failed response to conservative treatment? *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:211-5.
- Wolff M, Levy I, Ballesteros J. Actinomicosis: experiencia con ocho casos. *Rev Méd Chile* 1988;116:117-24.
- Monif G. Clinical staging of acute bacterial salpingitis and its therapeutic ramifications. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:489-95.
- Jacobson L. Differential diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:1006-11.
- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth edition. 2004.
- Kurman J. Blaustein's Pathology of the female genital tract. Fifth edition. 2002
- Alegría J, González M, Galleguillos M, Whittle C, Franco C. Revisión de infección pelviana por Actinomicosis: presentación de un caso clínico. *Rev Chil Radiol* 2003;9(4):196-200.
- Madrid F, Díaz S, Mucientes F, Klaassen R. Actinomicosis Ginecológica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(1):21-7.
- Sørbye IK, Jerve F, Staff AC. Reduction in hospitalized women with pelvic inflammatory disease in Oslo over the past decade. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:290-6.
- Stanback J, Shelton JD. Pelvic inflammatory disease attributable to the IUD: modeling risk in West Africa. *Contraception* 2008;77:227-9.
- Pál Z, Urbán E, Dósa E, Pál A, Nagy E. Biofilm formation on intrauterine devices in relation to duration of use. *J Med Microbiol* 2005;54:1199-203.
- El-Behery M, El-Twigry H. Synthesis, magnetic, spectral, and antimicrobial studies of Cu(II), Ni(II) Co(II), Fe(III), and UO<sub>2</sub>(II) complexes of a new Schiff base hydrazone derived from 7-chloro-4-hydrazinoquinoline. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2007;66:28-36.
- Gudasi KB, Patil MS, Vadavi RS. Synthesis, characterization of copper(II), cobalt(II), nickel(II), zinc(II) and cadmium(II) complexes of [7-hydroxy-4-methyl-8-coumarinyl] glycine and a comparative study of their microbial activities. *Eur J Med Chem* 2008;43(11):2436-41.

## Trabajos Originales

# ADIPONECTINA PLASMÁTICA EN PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

*Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Elvia Peña-Paredes.*

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad "Dr. Nerio Beloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

### RESUMEN

**Antecedentes:** La adiponectina, una de las proteínas específicas del tejido adiposo, se ha considerado que mejora la sensibilidad a la insulina, inhibe la inflamación vascular y tiene efectos antiaterogénicas, ya que se correlacionan negativamente con la obesidad y dislipidemia. **Objetivo:** Comparar las concentraciones de adiponectina plasmática en eclámpticas, preeclámpticas y embarazadas normotensas. **Método:** Se incluyeron 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similar con los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Solo se incluyeron pacientes nulíparas. Las muestras de sangre se recolectaron antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico para la determinación de adiponectina plasmática. **Resultados:** Los valores más bajos de adiponectina se observaron en el grupo de pacientes eclámpticas junto con las preeclámpticas severas. Se encontraron valores más altos en las preeclámpticas leves. Los grupos en estudio presentaron valores de adiponectina significativamente inferiores que los controles ( $p < 0,05$ ). El análisis de regresión lineal, mostró que los factores que afectaban significativamente la concentración plasmática de adiponectina fueron: conteo de plaquetas, ácido úrico y proteinuria en 24 horas ( $p < 0,05$ ). **Conclusión:** Las pacientes eclámpticas y preeclámpticas presentan concentraciones de adiponectina plasmática más bajas que las embarazadas normotensas y es posible que esta disminución puede contribuir a la resistencia a la insulina y a la aterogénesis acelerada observada en la preeclampsia.

**PALABRAS CLAVE:** *Adiponectina, preeclampsia, eclampsia*

### SUMMARY

**Background:** Adiponectin, a specific protein from adipose tissue, is considered that improves the sensibility to insulin, inhibits vascular inflammation and has antiatherogenic effects, cause it correlate negatively with obesity and dyslipidemia. **Objective:** To compare plasma adiponectin concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women. **Method:** There were included 30 patients with mild preeclampsia (group A), 30 patients with severe preeclampsia (group B) and 30 patients with eclampsia (group C). A control group was selected for having similar age and body mass index to studied groups and consisted in 35 healthy pregnant women (group D). There were included only nuliparous patients. Blood samples were collected in all patients before delivery and in studied groups immediately after diagnosis for plasma adiponectin determination. **Results:** Lower values of adiponectin were observed in eclamptic patients together with severe preeclamptic patients. Higher values were found in mild preeclamptic patients. Studied groups presented significant lower values of adiponectin compared with controls ( $p < 0.05$ ). Linear regression analysis, found that factors who affected significantly plasma adiponectin concentrations were: platelet count,

uric acid and 24-hour proteinuria. *Conclusion:* The findings of this research showed that eclamptic and pre-eclamptic patients had lower plasma adiponectin concentrations than normotensive pregnant women and it is possible that this lower concentration can contribute to insulin resistance and accelerated atherogenesis observed in preeclampsia.

**KEY WORDS:** *Adiponectin, preeclampsia, eclampsia*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipertensión inducida por el embarazo es una condición enigmática, pero se ha sugerido que la alteración de la invasión del trofoblasto y la remodelación de las arterias espirales contribuyen a la patogénesis del síndrome (1). Por lo que la reducción de la circulación útero-placentaria produce hipoxia placentaria, lo cual puede llevar a la liberación de diferentes sustancias, incluyendo citocinas y formas reactivas de oxígeno, las cuales pueden iniciar la disfunción vascular y endotelial, presentándose como una respuesta inflamatoria materna sistémica (2).

La preeclampsia comparte muchos hallazgos fisiopatológicos con la aterosclerosis. La disfunción de las células endoteliales se ha identificado como la vía común final en la patogénesis de la preeclampsia. El origen esta disfunción endotelial es desconocido, pero en años recientes el posible papel de los factores genéticos, mecanismos e inmunes han producido un gran interés (3,4). Durante el embarazo, ocurren cambios en la fisiología materna para acomodar al nuevo ser en crecimiento y son más evidentes en el sistema cardiovascular. El volumen sanguíneo y el gasto cardíaco se duplican. Estos incrementos ocurren en el segundo trimestre y permanecen elevados hasta después del parto. La presión sanguínea durante todo el embarazo permanece baja, secundario a la reducción de la resistencia periférica (5). Sin embargo, en la preeclampsia, la resistencia periférica total se incrementa, ocasionando que la presión sanguínea se eleve. Muchas hormonas producidas por los adipocitos juegan un papel importante en los procesos inflamatorios y ateroscleróticos (6) y su efecto en la disfunción endotelial, resistencia a la insulina e inflamación son hechos reconocidos en la preeclampsia (7,8).

La adiponectina, una de las proteínas específicas del tejido adiposo, se ha considerado que mejora la sensibilidad a la insulina, inhibe la inflamación vascular y tiene efectos antiaterogénicos en mujeres no embarazadas (9). En contraste con otras hormonas producidas por el tejido adiposo (conocidas en forma colectiva como adipocitocinas), las

concentraciones de adiponectina se correlacionan negativamente con la obesidad (10) y dislipidemia (11). Las bajas concentraciones de adiponectina en sangre son consideradas un factor de riesgo para hipertensión (12).

Además de las propiedades sobre la sensibilidad a la insulina, esta adipocitocina tiene efectos protectores contra la aterosclerosis, ya que suprime la transformación de macrófagos a células espumosas (9) e inhibe la expresión y actividad de los receptores de clase A de los macrófagos (13). Más aún, la aterosclerosis que se produce en ratones con ausencia de apolipoproteína E puede ser prevenida en el 30% de los casos con el uso de adiponectina humana (14). Varios informes han reportado las propiedades antiinflamatorias de la adiponectina, incluyendo la supresión de la producción de citocinas proinflamatorias en los macrófagos, como el factor de necrosis tumoral alfa (15), interferón gamma y la interleucina 6 (16). La adiponectina puede ejercer sus efectos antiinflamatorios evitando la activación del factor de transcripción nuclear NF-kappaB (17). Recientemente se ha reportado que la adiponectina estimula la angiogénesis in vivo e in vitro (18-20).

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de adiponectina en eclámpticas, preclámpticas y embarazadas normotensas.

## MATERIAL Y METODOS

Este estudio de casos y controles se realizó en el servicio de Obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona" en Maracaibo, Venezuela, de enero del 2006 a febrero del 2008. El comité de ética del hospital aprobó el estudio. Se incluyeron 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similar con los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Solo se incluyeron pacientes nulíparas.

La preeclampsia leve se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más confirma-

da por 6 o más horas de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 horas, o 1 a 2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia severa se definió si la presión arterial diastólica por encima de 110 mm de Hg o presión arterial sistólica de 160 mm de Hg o más, junto con 3 cruces de proteinuria en un examen cualitativo o por lo menos 3 g en una muestra de orina de 24 horas, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 mL/24 horas), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1,0 mg/dl), trombocitopenia (menos de 150.000 mm<sup>3</sup>) y elevación de las concentraciones de las transaminasas después de las 20 semanas de gestación. La eclampsia se definió como la aparición de convulsiones o coma en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente, enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus y embarazo múltiple.

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico, fueron centrifugadas por 10 minutos a 2.500 rpm y el plasma fue separado y almacenado a -70°C hasta el momento de la medición. Las concentraciones de adiponectina se midieron utilizando una prueba comercial tipo ELISA que solo mide la adiponectina monomérica. El anticuerpo primario es un anticuerpo monoclonal de ratón anti-adiponectina humana.

Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron de 5 y 7%, respectivamente.

Los datos se presentan como valores promedios  $\pm$  desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizaron con la prueba de ANOVA con post prueba de Dunnett para comparar las características demográficas, el promedio de presión arterial y las concentraciones de adiponectina entre los grupos, tomando como controles a las normotensas sanas. Los coeficientes de correlación entre la adiponectina y los parámetros de laboratorio se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Las características generales de las pacientes de los cuatro grupos se muestran en el Tabla I. No hubo diferencias significativas en la edad materna y el índice de masa corporal entre los controles y los grupos en estudio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional entre el grupo los grupos B y C comparado con los controles ( $p < 0,05$ ). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los tres grupos de estudio con respecto al peso de los recién nacidos ( $p < 0,05$ ).

En el Tabla II se muestra los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica. Se observaron diferencias estadísticas de los tres grupos en estudio comparado con los controles ( $p < 0,05$ ).

Las concentraciones de adiponectina en cada uno de los grupos se muestran en el Tabla III. Los

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS ESTUDIO Y CONTROL**

Variables	Grupo A PE leve (n = 30)	Grupo B PE severa (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Control (n = 30)
Edad materna (años)	20,40 $\pm$ 2,23	20,17 $\pm$ 2,56	21,67 $\pm$ 3,24	21,37 $\pm$ 1,81
Edad gestacional (semanas)	37,03 $\pm$ 1,78	34,17 $\pm$ 1,39*	34,73 $\pm$ 1,98*	37,67 $\pm$ 1,78
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,93 $\pm$ 1,18	27,41 $\pm$ 1,22	27,17 $\pm$ 0,87	27,65 $\pm$ 0,82
Peso RN (kg)	2,84 $\pm$ 0,29*	2,31 $\pm$ 0,35*	2,04 $\pm$ 0,30*	3,25 $\pm$ 0,46

PE: preeclampsia. IMC: índice masa corporal. RN: recién nacido. \* $p < 0,05$  comparado con los controles

valores más bajos se observaron en el grupo de pacientes eclámpicas ( $4,82 \pm 0,87$  ng/ml) junto con las preeclámpicas severas ( $5,14 \pm 0,47$  ng/ml). Se encontraron valores más altos en las preeclámpicas leves ( $7,19 \pm 1,94$  ng/ml). Los grupos en estudio presentaron valores de adiponectina significativamente inferiores que los controles ( $12,31 \pm 2,41$  ng/ml;  $p < 0,05$ ).

Las pacientes con preeclampsia severa presentaron las mayores concentraciones de hemoglobina de los 4 grupos estudiados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa comparada con los controles ( $p < 0,05$ ). Las preeclámpicas severas y las eclámpicas presentaron valores más altos de transaminasas, deshidrogenasa láctica y ácido úrico comparado con los controles ( $p < 0,05$ ; Tabla III).

**Tabla II**  
**PROMEDIO DE PRESIÓN ARTERIAL DE GRUPOS ESTUDIO Y CONTROL**

Presión arterial	Grupo A PE leve (n = 30)	Grupo B PE severa (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Control (n = 30)
Sistólica (mm Hg)	$136,01 \pm 6,78^*$	$152,37 \pm 7,77^*$	$142,30 \pm 13,31^*$	$104,92 \pm 6,59$
Diastólica (mm Hg)	$97,65 \pm 5,06^*$	$110,34 \pm 6,07^*$	$112,34 \pm 6,97^*$	$73,95 \pm 7,71$

PE: preeclampsia. \*  $p < 0,05$  comparado con los controles.

**Tabla III**  
**PARÁMETROS DE LABORATORIO GRUPOS ESTUDIO Y CONTROL**

Laboratorio	Grupo A PE leve (n = 30)	Grupo B PE severa (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Controles (n = 30)
Hemoglobina, g/dL	$10,3 \pm 1,0$	$11,9 \pm 1,6^*$	$9,4 \pm 0,9$	$10,1 \pm 1,5$
Plaquetas, $\times \text{mm}^3$	$199.000 \pm 29.914^*$	$149.000 \pm 41.262^*$	$138.343 \pm 28.945^*$	$252.000 \pm 32.335$
AST, UI/dL	$31,3 \pm 10,0$	$133,1 \pm 46,3^*$	$170,7 \pm 60,3^*$	$23,8 \pm 5,1$
ALT, UI/dL	$20,8 \pm 5,0$	$148,4 \pm 46,9^*$	$137,9 \pm 33,1^*$	$18,9 \pm 0,4$
LDH, UI/dL	$614,8 \pm 97,6$	$1169,3 \pm 181,1^*$	$1733,8 \pm 641,2^*$	$531,8 \pm 64,0$
Creatinina, mg/dL	$0,8 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,3^*$	$0,7 \pm 0,2$
Acido úrico, mg/dL	$5,9 \pm 1,1^*$	$7,1 \pm 1,5^*$	$8,6 \pm 0,9^*$	$3,6 \pm 0,4$
Proteinuria, g/24 h	$1,7 \pm 0,6^*$	$4,6 \pm 0,8^*$	$6,2 \pm 1,1^*$	$0,2 \pm 0,1$
Adiponectina, ng/mL	$7,19 \pm 1,94^*$	$5,14 \pm 0,47^*$	$4,82 \pm 0,87^*$	$12,31 \pm 2,41$

PE: preeclampsia. \*  $p < 0,05$  comparado con los controles

Los niveles promedio de plaquetas fueron significativamente menores en los 3 grupos de estudio comparado con los controles ( $p < 0,05$ ).

Al correlacionar las concentraciones de adiponectina con los diferentes parámetros de laboratorio, se observó una correlación positiva y significativa con la concentración de plaquetas ( $r = 0,642$ ;  $p < 0,05$ ) y correlación negativa y significativa con ácido úrico ( $r = -0,755$ ;  $p < 0,05$ ); proteinuria en 24 horas ( $r = -0,744$ ;  $p < 0,05$ ), alanino-aminotransaminasa ( $r = -0,655$ ;  $p < 0,05$ ), aspartato-aminotransaminasa ( $r = -0,612$ ;  $p < 0,05$ ) y deshidrogenasa láctica ( $r = -0,560$ ;  $p < 0,05$ ). El análisis de regresión lineal (Tabla IV), mostró que los factores que afectaban significativamente la concentración plasmática de adiponectina eran: conteo de plaquetas, concentración de ácido úrico y proteinuria en 24 horas ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación demuestran que las pacientes eclámpicas y preeclámpicas tienen concentraciones plasmáticas de adipo-

nectina más bajas comparado con las pacientes normotensas. También se demostró que las concentraciones de adiponectina se correlacionan en forma positiva con la concentración de plaquetas y en forma negativa con el ácido úrico, la proteinuria en 24 horas, las aminotransaminasas y la deshidrogenasa láctica. Estos resultados demostrarían que las alteraciones observadas en la preeclampsia pueden estar mediadas por la adiponectina.

La adiponectina es miembro de un creciente grupo de proteínas secretadas por el tejido adiposo. Descubierta en los años 90, es una proteína plasmática que es producida por el tejido adiposo y que circula a muy altas concentraciones (21-24). En contraste con otras adipocitocinas, las concentraciones plasmáticas de adiponectina son paradójicamente más altas en sujetos obesos que en sujetos delgados. Más aún, la reducción del peso es acompañada por un incremento en las concentraciones plasmáticas de adiponectina (25,26), lo cual sugiere que el tejido adiposo inhibe la producción de adiponectina.

El segundo trimestre del embarazo es un estado fisiológico de resistencia a la insulina, el cual está caracterizado por hiperinsulinemia y alteraciones lipídicas. Este estado de resistencia a la insulina es exacerbado por la preeclampsia, junto a un aumento en la reactividad inflamatoria sistémica y disfunción endotelial. La adiponectina tiene marcados efectos sensibilizantes de la insulina, antiinflamatorios y antiaterogénicos. Al mismo tiempo, la adiponectina está disminuida en la preeclampsia lo cual puede producir alteraciones en la sensibilidad de la insulina (27-30). Por otra parte, las bajas concentraciones de adiponectina pueden favorecer los procesos inflamatorios alterando tanto la expresión de las moléculas de adhesión sobre las células endoteliales como la producción de citocinas por las células inmunes (9,17).

Se ha reportado que las pacientes con preeclampsia tienen concentraciones más bajas de adiponectina que las embarazadas normotensas (12). Ouyang y cols (31) demostraron, al igual que la presente investigación, que existen alteraciones en las concentraciones de adiponectina plasmática en las preeclámpicas y que las concentraciones estaban asociadas a la severidad de la enfermedad. Cortellazi y cols (32) y Suwaki y cols (33) también observaron que las concentraciones de adiponectina eran menores en pacientes con preeclampsia que en embarazadas normales. También se ha reportado una fuerte asociación entre las bajas concentraciones de adiponectina y el riesgo de preeclampsia, por lo que se ha considerado que podría tener un papel predictor en los síndromes inducidos por el

**Tabla IV**  
**ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS**  
**CONCENTRACIONES DE ADIPONECTINA Y**  
**LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO**

Laboratorio	Cambio de las concentraciones de adiponectina por variación de las variables independientes	Valor p
Hemoglobina	-0,155	NS
Plaquetas	0,00001	<0,05
AST	0,008	NS
ALT	-0,004	NS
LDH	0,001	NS
Creatinina	0,454	NS
Ácido úrico	-0,647	<0,05
Proteinuria	-0,716	<0,05

NS: no significativo.

embarazo y, en especial, en la preeclampsia. Sin embargo, otras investigaciones no apoyan los resultados de esta investigación (6,33-37).

A diferencia de los resultados encontrados en este estudio, otros dos (34,35) demostraron que las preeclámpticas tienen concentraciones más altas de adiponectina que las embarazadas normotensas, mientras que una más reciente confirma que las concentraciones de adiponectina aumentan en la preeclampsia (6). Por lo que parece que las concentraciones de adiponectina varían ampliamente en las preeclámpticas y en las embarazadas normotensas (35). Ramsay y cols (36) reportaron la elevación de las concentraciones de adiponectina en las preeclámpticas comparado con los controles y sugirieron que la liberación de adiponectina durante el embarazo puede ser una respuesta fisiológica para reducir la acumulación de grasa en las preeclámpticas para disminuir el daño endotelial.

Suwaki y cols (33) también reportaron que las preeclámpticas con sobrepeso tenían concentraciones más bajas de adiponectina que las preeclámpticas con peso normal. Debido a que la adiponectina es una proteína plasmática específica del tejido adiposo, las concentraciones de adiponectina pueden estar asociadas con el índice de masa corporal (38). Se ha observado un incremento de 2 a 4 veces en el riesgo de preeclampsia en las pacientes obesas (20). Un meta-análisis del índice de masa corporal y la preeclampsia demostró que el riesgo se doblaba cada 5 a 7 kg/m<sup>2</sup> de incremento en el índice de masa corporal (38). Por lo que en este estudio se hizo una selección estricta de los casos y los controles para limitar los efectos de confusión de este factor.

Hasta la fecha, no se conoce ninguna investigación que suministre datos sobre las concentraciones de adiponectina en pacientes con eclampsia. Los resultados de esta investigación demuestran que las preeclámpticas severas y las eclámpticas presentaron concentraciones significativamente inferiores de adiponectina comparado con las embarazadas normotensas. Este hallazgo podría ser explicado porque, aunque la eclampsia es un cuadro más severo que la preeclampsia, los cambios fisiopatológicos de ambos cuadros clínicos son similares.

Es posible que la disminución de las concentraciones de adiponectina en las eclámpticas y preeclámpticas este asociada con la disfunción endotelial (39). Más aún, esta disminución de las concentraciones puede contribuir a la resistencia a la insulina y a la aterogénesis acelerada observada en la preeclampsia (12). Entre las posibles explicaciones para estos hallazgos en la presente investigación con respecto a las diferentes investigaciones previas po-

drían ser que debido a que la adiponectina es secretada por orina, la disfunción renal puede incrementar sus concentraciones séricas (40). Por lo tanto, las pacientes con afección renal severa tendrían mayores concentraciones de adiponectina (20,40,41). Pero los hallazgos de esta investigación demuestran que las concentraciones de adiponectina presentan correlaciones negativas con las concentraciones séricas de ácido úrico y la proteinuria en 24 horas en las pacientes con preeclampsia y eclampsia. No se describió ningún caso de insuficiencia renal aguda entre las pacientes estudiadas. Esta relación debe ser investigada en forma más extensa.

Otra posibilidad para la disminución de las concentraciones de adiponectina es la disminución de su síntesis, la cual es inhibida por el incremento en los corticosteroides, actividad simpática y producción de citocinas proinflamatorias que se observan en la preeclampsia (42). La resistencia a la insulina, obesidad, hiperlipidemia y una respuesta inflamatoria exagerada se asocian con bajas concentraciones de adiponectina en no embarazadas. La preeclampsia y la eclampsia están asociadas con las condiciones antes descritas. Aunque los informes sobre las concentraciones de adiponectina en la preeclampsia son paradójicos y controversiales, la adiponectina es un potencial e interesante marcador bioquímico.

## CONCLUSIÓN

Los hallazgos de esta investigación demuestran que las pacientes eclámpticas y preeclámpticas presentan concentraciones de adiponectina plasmática más bajas que las embarazadas normotensas y que las alteraciones observadas en la preeclampsia podrían estar mediadas por la adiponectina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lim K, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun S, *et al.* Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997;151:1809-18.
2. Redman C, Sacks G, Sargent I. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
3. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* 2007;29:151-62.
4. Contreras F, Martínez J, Fouillieux C, Colmenares Y, Guevarra E, Torres D, *et al.* Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. *Rev Fac Med (Caracas)* 2002;25:121-9.
5. Baumwell S, Karumanchi S. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007;106:c72-81.

6. Takemura Y, Osuga Y, Koga K, Tajima T, Hirota Y, Hirata T, *et al.* Selective increase in high molecular weight adiponectin concentration in serum of women with pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2007;73:60-5.
7. Roberts J. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5-15.
8. Roberts J, Gammill H. Insulin resistance in pre-eclampsia. *Hypertension* 2006; 47:341-2.
9. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, *et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100: 2473-6.
10. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
11. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefujii S, *et al.* Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:871-6.
12. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Benedetto A, Jasonni V. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstet Gynecol* 2005;106:340-4.
13. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, *et al.* Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63.
14. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, *et al.* Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106:2767-70.
15. Wulster-Radcliffe M, Ajuwon K, Wang J, Christian J, Spurlock M. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316:924-9.
16. Wolf A, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:630-5.
17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, *et al.* Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
18. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, *et al.* Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:1304-9.
19. Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem* 2004;279:28670-4.
20. Nien J, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic J, Gotsch F, *et al.* Adiponectin in severe preeclampsia. *J Perinat Med* 2007;35:503-12.
21. Hu E, Liang P, Spiegelman B. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
22. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
23. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura N, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120:803-12.
24. Scherer P, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish H. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
25. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, *et al.* Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
26. Yang W, Lee W, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao C. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
27. Solomon C, Seely E. Hypertension in pregnancy: a manifestation of insulin resistance syndrome. *Hypertension* 2001;37:232-9.
28. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker J, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;87:1563-8.
29. Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer I. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of pre-eclampsia. *Hypertension* 2003;42:39-42.
30. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Sivan E. Adiponectin and human pregnancy. *Curr Diab Rep* 2005;5:278-81.
31. Ouyang Y, Chen H, Chen H. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2007;98:110-4.
32. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, *et al.* Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:447-53.
33. Suwaki N, Masuyama H, Nakatsukasa H, Masumoto A, Sumida Y, Takamoto N, *et al.* Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1687-92.
34. Lu D, Yang X, Wu Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum adiponectin, leptin and soluble leptin receptor in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95:121-6.
35. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2005;65:65-75.
36. Ramsay J, Jamieson N, Greer I, Sattar N. Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension* 2003;42:891-4.
37. Hendler I, Blackwell S, Mehta S, Whitty J, Russell E, Sorokin Y, *et al.* The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:979-83.
38. O'Brien T, Ray J, Chan W. Maternal body mass index

- and the risk of pre-eclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368-74.
39. Shinohara K, Wakatsuki A, Watanabe K, Ikenoue N, Fukaya T. Plasma adiponectin concentrations in women with pre-eclampsia. *Hypertension* 2004;43: e17.
  40. Koshimura J, Fujita H, Narita T, Shimotomai T, Hosoba M, Yoshioka N, *et al.* Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316:165-9.
  41. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto F, Cutrupi S, Parlongo S, *et al.* Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
  42. Schobel H, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder R. Preeclampsia: a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996;335:1480-5.
-

## Casos Clínicos

# HIDATIDOSIS UTERINA: UNA LOCALIZACIÓN EXCEPCIONAL

Margot Acuña SM. <sup>1</sup>, Catalina Briceño V. <sup>a</sup>, María Domínguez P. <sup>a</sup>, Liliana Montoya R. <sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Víctor Ríos Ruiz, Los Ángeles.

<sup>a</sup> Internas de Medicina, Universidad San Sebastián.

## RESUMEN

La hidatidosis es una zoonosis de distribución mundial producida por helmintos del género *Echinococcus*. En Chile representa un problema de salud pública no resuelto aún en su totalidad. La localización ginecológica es poco frecuente, pero debe considerarse en el diagnóstico diferencial de masas pélvicas, sobre todo, en pacientes con infertilidad. Se presenta un caso clínico de hidatidosis pélvica primaria de origen uterino como hallazgo operatorio. Se discute el manejo y seguimiento.

PALABRAS CLAVE: *Hidatidosis intrauterina*

## SUMMARY

The hydatid disease is a worldwide distribution zoonotic infection caused by a tapeworm of the genus *Echinococcus*. In Chile, it is a public health problem that hasn't been completely solved yet. It is very unlikely to be found in gynecology. Still it has to be considered within pelvic mass study, mostly between infertile patients. We now discuss a surgical finding of a pelvic primary hydatid disease of uterine origin clinical case, the management and follow-up.

KEY WORDS: *Uterine hydatid cyst*

## INTRODUCCIÓN

La hidatidosis es una zoonosis de distribución mundial producida por helmintos del género *Echinococcus*, dentro las cuales la más importante es *Echinococcus granulosus*. En Chile su notificación es obligatoria desde 1951. La incidencia global es de 2,38 por cien mil habitantes, la que aumenta hacia el sur del país a cifras tan altas como 80 por cien mil en Aysén (1,2,3). Sin embargo, los hospitales públicos registran más de 1000 egresos anuales; el 8% son rehospitalizaciones por recidivas, por con-

siguiente hay subnotificación. Su diseminación ha sido favorecida por hábitos y conductas perniciosas, que facilitan la infección de animales y del mismo hombre (4). El *Echinococcus granulosus* parasita el intestino delgado del perro, en su interior contiene huevos donde se aloja un embrión en estado larvario. Los humanos ingieren accidentalmente estos huevos, que desde el intestino delgado pasan a la circulación venosa y linfática, para luego alojarse en el hígado (70%), pulmón (20%) y otros tejidos (10%), formando quistes (5).

Se presenta un caso de hidatidosis uterina pri-

maria, localización extremadamente infrecuente, en una paciente en estudio de infertilidad. Se evalúan los métodos diagnósticos, el tratamiento y la evolución de la enfermedad.

### Caso clínico

Paciente de 39 años de edad, multípara de 3, ciclos menstruales normales. Consulta al servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Víctor Río Ruiz el 23 de Mayo del año 2006, por infertilidad secundaria. En la ecografía ginecológica se observa a nivel retrouterino y parauterino izquierdo imagen de ecoestructura mixta de predominio quístico de 85 x 72 mm y a nivel anexial derecho imagen de ecoestructura quística sin tabiques ni increscencias de 70 x 53 mm (Figura 1). El antígeno CA-125 se encuentra dentro de valores normales y el hemograma revela eosinofilia y anemia severa. Se evalúa en el comité quirúrgico y se decide laparotomía exploradora. Al examen físico de ingreso destaca al tacto vaginal la presencia de una masa quística anexial bilateral, dolorosa. Se realiza ecografía ginecológica preoperatoria que revela aumento considerable de imagen anexial derecha que se describe de 97 x 88 x 84 mm. Se plantea como hipótesis diagnóstica tumor ovario derecho. Se efectúa laparotomía exploradora el 15 de enero de 2007 en que se describe síndrome adherencial en ambos anexos y espacio vesicouterino, útero en anteversoflexión aumentado de volumen aproximadamente 14 cm de longitud de aspecto acartonado y deformado hacia región derecha, el ovario izquierdo impresiona normal, el ovario derecho está aumentado de volumen y de consistencia quística. Se realiza histerectomía subtotal más quistectomía, al extraer el útero se vacía cavidad quística de más o menos 100 cc de líquido claro con vesículas y membranas en su interior. Se efectúa lavado de la cavidad pélvica con solución hipertónica de cloruro de sodio.

La biopsia informa al examen macroscópico como cuerpo uterino deformado y de superficie externa cianótica y equimótica, con gran cavidad cruenta gris amarillenta de 6 cm en su extremo distal, al corte se aprecia estructura nodular de 3 cm con cavidad quística abierta y vacía acompañadas de membranas de aspecto parasitario, al examen microscópico corresponden a vesículas prolíferas (Figura 2).

La paciente se da de alta con indicación de albendazol 600 mg/día y se solicita control radiológico y ecográfico en un mes. La radiografía de tórax es normal, la ecotomografía abdomino-pélvica describe una formación quística hipogástrica y la ecografía ginecológica revela una imagen econegativa de

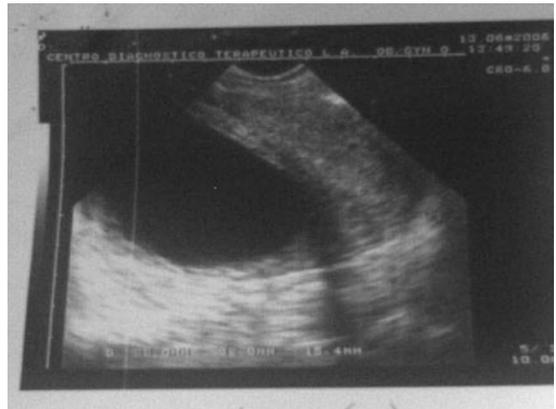


Figura 1. Se observa útero en corte longitudinal con imagen econegativa que se interpretó como anexial (parauterina) y resultó ser una cavidad endouterina del quiste hidatídico.

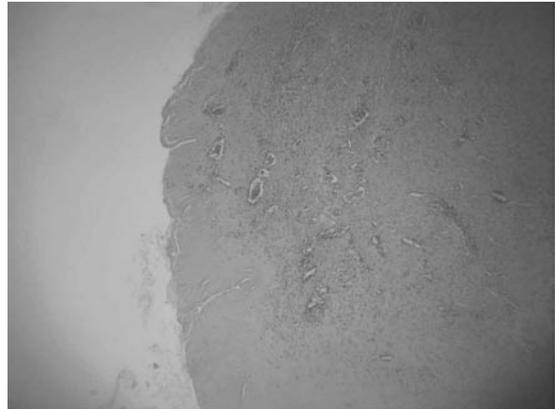


Figura 2. Aumento menor, corte de tejido miometrial altamente vascularizado e inflamado, la zona a izquierda correspondiente a adventicia del quiste con repliegues, se vislumbran las membranas desprendidas.

86 x 80 x 90 mm de 377 ml con masa flotante en su interior, que se interpreta como recidiva de quiste hidatídico pélvico (Figura 3). Revisada la literatura y dada una cirugía reciente, en que se describe gran proceso adherencial asociado a dolor pélvico invalidante, se decide realizar punción aspirativa bajo visión ultrasonográfica. Se extraen 240 ml de líquido citrino y se instilan 60 ml de suero hipertónico, logrando colapso parcial de la cavidad. Se indica ciclo de albendazol (600 mg/día) por 1 mes post punción. La reevaluación ecográfica abdomino-vaginal permite observar imagen quística residual de  $\pm$  97 ml. La paciente evoluciona favorablemente,

con control mensual. Al tercer mes post punción la paciente está asintomática, con total colapso de la cavidad.



Figura 3. Imagen de quiste hidatídico pélvico recidivado que nace de muñón de cuello uterino.

## DISCUSIÓN

La hidatidosis en Chile constituye un problema de salud pública prioritario, no abordado aún en forma integral, que genera una importante fuente de morbilidad y costos para el sistema de salud y afecta principalmente a pacientes en edad reproductiva de la vida (6). Es más frecuente en el hígado y pulmón, siendo excepcional su aparición en ovarios y útero (7,8).

El conocimiento acabado del ciclo vital del parásito lleva a optimizar el manejo de estos pacientes, evitando complicaciones potencialmente mortales (4). El estudio de esta enfermedad se inicia con la historia clínica, buscando datos epidemiológicos que nos acerquen a la etiología. El diagnóstico preoperatorio de este tipo de lesiones, por su escasa e inespecíficas manifestaciones clínicas, está dado principalmente por el estudio de imágenes (ecografía, tomografía computada y resonancia nuclear magnética) (9), que pueden ser apoyadas con exámenes inmunológicos. La presencia de eosinofilia en el hemograma es poco frecuente (10). Es necesario descartar hidatidosis en otras localizaciones, especialmente hepática y pulmonar. En nuestro caso el diagnóstico fue confirmado por laparotomía y biopsia.

Debemos reconocer que nuestro estudio estaba dirigido principalmente a la masa quística anexial derecha, que finalmente arrojó la presencia de un quiste hidatídico uterino. Es por esto fundamental, considerar la hidatidosis como diagnóstico diferencial de tumoraciones quísticas pelvianas, en especial en áreas en donde aún la enfermedad es endémica.

Se han reportado solo 3 casos de hidatidosis uterina en el mundo, de los cuales dos tienen el antecedente de hidatidosis primaria pulmonar y uno de hidatidosis hepática primaria (11,12,13). La presentación clínica encontrada en estos tres casos fue dolor pélvico, infertilidad y aumento de volumen en fosa iliaca izquierda o derecha. La ecografía ginecológica reveló en ellos la presencia de una masa quística de bordes regulares, tabicada, de distinto tamaño. En los tres casos el hemograma reveló eosinofilia y algún grado de anemia. Todos presentaron pruebas hepáticas, de coagulación y proteína C reactiva normales. El antígeno IgG Elisa para hidatidosis fue tomado en un solo caso de tres, resultando positivo. Al realizar la laparotomía exploradora, en los tres casos se hizo lavado peritoneal con solución hipertónica de cloruro de sodio.

El tratamiento puede ser quirúrgico o conservador. El tratamiento quirúrgico con resección del quiste, se ha visto que presenta mejores resultados aunque también se han reportados casos de recidiva. El conservador se indica en casos especiales ya sea por localización de difícil acceso, irreseccabilidad o contraindicación quirúrgica, pero presenta una mayor tasa de recidivas especialmente en la localización pélvica (14). El albendazol es el fármaco que más se utiliza en el tratamiento de la hidatidosis humana. Este medicamento impide que el parásito utilice la glucosa provocando disminución de la energía, y por ende, su muerte, lo que permite reabsorción de los tejidos y en el caso de siembras masivas con quistes grandes, favorece el manejo quirúrgico por cuanto disminuye considerablemente el riesgo de una nueva siembra (1).

Es posible que esta parasitosis haya incidido en la infertilidad de la paciente, por el compromiso ovárico, uterino y peritoneal. Sin embargo, se han reportado embarazos de término en pacientes con quiste hidatídico de ovario unilocular, con una incidencia de 1/20.000 embarazos (9).

Se plantea dada la resolución de éste caso, a la punción aspirativa con instilación de suero hipertónico, como una alternativa de tratamiento en casos de recidivas post quirúrgicas pélvicas y de fácil acceso por vía trans-abdominal.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Vera G, Venturelli F, Ramirez J, *et al*. Hidatidosis humana. Cuadernos de Cirugía (Valdivia) 2003;17:88-94.
2. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Boletín Electrónico de Vigilancia Epidemiológica N° 48. Hallado en: <http://epi.minsal.cl/evigant/numero48/BEM%2048.pdf>
3. Olea A. Zoonosis y enfermedades de transmisión vertical. El vigía 2007; 10(25). Hallado en: <http://epi.minsal.cl/evigant/Numero25/evigia/html/notific/resum/resum1.html>
4. Barroso M. Hidatidosis abdominal extrahepática, Rev Méd Cirugía Sur 1991;16:34-41.
5. Mensa J. Infecciones por cestodos. En: Farreras, Rozman (eds), Medicina Interna, Barcelona, Mosby 1995:2472-3.
6. Sapunar J. Hidatidosis. En: Parasitología clínica. Santiago, Editorial Panamericana 1999:338-54.
7. Chile. Ministerio de Salud. Anuarios de notificación obligatoria (1961-1994) Santiago. Ministerio de Salud 1962-1995.
8. Konar K., Ghosh S, Bhattacharya S, Sakar S, Bilateral ovarian hydatid disease and unusual case. Indian J Pathol Microbiol 2001;44:495-6.
9. Barrero R, León M, Barrero D, *et al*. Hidatidosis ovárica. Rev Chil Obstet Ginecol 2005;70(3):170-2.
10. Ribal M, Lidid L, López B, *et al*. Hidatidosis múltiple. Parasitología al día 2000;24(1-2):46-8.
11. Basgul A, Kavak ZN, Kavak H, Gokaslan H. Hydatid cyst of uterus. Infect Dis Obstet Gynecol 2002;10:67-70.
12. Gueddana F, Chemmen Lebbene L, Lebbi I, *et al*. Intrauterine hydatidosis. A case report. J Gynecol Obstet Biol Reprod (París) 1990;19(6):725-7.
13. Okumus Y, Tallar M, Patiroglu T, Aygen E. Uterine hydatid cyst. Int J Gynaecol Obstet 1994;45 (1):51-3.
14. Saide. F. Tratamiento de los quistes hidatídicos hepáticos. En: Nylus, Baker, Fischer Ediciones. El dominio de la cirugía, Buenos Aires, Editorial Panamericana 2001:1119-36.

## Casos Clínicos

# ROTURA UTERINA ESPONTÁNEA EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Aníbal Scarella C.<sup>1</sup>, Verónica Chamy P.<sup>1</sup>, Daniela Badilla F.<sup>1</sup>, Andrea Escobar A.<sup>a</sup>, Karina Michea N.<sup>a</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Valparaíso; Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Carlos Van Buren.

<sup>a</sup> Internas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

## RESUMEN

La rotura uterina es una complicación obstétrica infrecuente, pero potencialmente letal para la madre y el feto. Ocurre principalmente durante el segundo o tercer trimestre, asociada a factores de riesgo, entre los que destaca la cirugía uterina previa. Su aparición durante el primer trimestre es excepcional, constituyendo un desafío médico por su difícil diagnóstico diferencial y controversial manejo. Se presenta el caso de una paciente con rotura espontánea de útero grávido de 10 semanas de gestación, portadora de triple cicatriz anterior. El diagnóstico fue intraoperatorio, tras la descompensación hemodinámica de la paciente. El manejo incluyó el cierre primario de la lesión y observación posterior. Al sexto día se constata la muerte fetal y se efectúa el vaciamiento de la cavidad uterina. La falla de las medidas conservadoras obligó finalmente a realizar una histerectomía obstétrica. La histopatología informó placenta acreta.

**PALABRAS CLAVE:** *Rotura uterina del primer trimestre, placenta acreta*

## SUMMARY

Uterine rupture is an uncommon obstetric event, but still potentially lethal for the mother and the fetus. It presents mainly during the second or third trimester and is associated with several risk factors, being a previous uterine scar the most important of them. Its presentation during the first trimester is exceptional, and it constitutes a medical challenge, because of its difficult differential diagnosis and controversial management. A case of a multiparous, previous triple scar woman is presented, with a spontaneous uterine rupture at 10 weeks of pregnancy. In this case the diagnosis was made during surgery, after the patient's hemodynamic decompensation. The management included primary closure of the lesion and observation; when fetal death was confirmed, dilatation and curettage of the cavity had to be performed. Because of the failure of conservative management, an obstetric hysterectomy was carried out. Histopathology reported placenta accreta.

**KEY WORDS:** *First trimester uterine rupture, placenta accreta*

## INTRODUCCIÓN

La rotura uterina se define como la solución de continuidad de la pared del cuerpo uterino. Es una de las entidades obstétricas más peligrosas y conlleva una elevada morbimortalidad materna y perinatal (1). En Estados Unidos es responsable del 5% de las muertes maternas, mientras que la mortalidad fetal varía desde un 14 a 100% (2,3). Su incidencia es variable, afectando entre 1 en 585 (4) a 1 en 6.673 de los partos (5).

Esta complicación ocurre principalmente durante la segunda mitad del embarazo, especialmente en mujeres con factores de riesgo como es la cirugía uterina previa (2). La aparición de este cuadro en el primer trimestre del embarazo es extremadamente rara, encontrándose aislados casos reportados en la literatura (6-10).

El objetivo de esta comunicación es presentar un caso clínico de rotura uterina espontánea del primer trimestre del embarazo, su manejo y revisión de la literatura.

### Caso clínico

Paciente de 29 años, residente en la V Región, con antecedente de síndrome de Marfán diagnosticado hace 21 años, sin compromiso cardíaco, ni oftalmológico. Múltipara de 3 partos por cesárea. La primera de ellas por distocia de presentación, la segunda por mortinato y cicatriz de cesárea previa, y la última hace 3 años por doble cicatriz de cesárea asociada a placenta previa oclusiva.

Acude al hospital de San Antonio, V Región, con cuadro de 2 horas de evolución de sangrado genital abundante y dolor hipogástrico de moderada intensidad, con amenorrea de 1 mes de evolución. La evaluación mediante ecotomografía abdominal y transvaginal muestra un saco gestacional intrauterino, con embrión vivo de 10 semanas por biometría y líquido libre abundante en cavidad peritoneal. Paciente niega maniobras abortivas.

En la siguiente hora, presenta descompensación hemodinámica y abdomen agudo, por lo que se decide la exploración quirúrgica de urgencia mediante laparotomía media infraumbilical. Se encuentra un hemoperitoneo de 2.500 cc, útero aumentado de volumen con solución de continuidad sangrante de 3 cm de longitud en región ístmica anterior, que da salida a tejido de aspecto trofoblástico. Se efectúa histerorrafia con catgut crómico, logrando hemostasia. Se compensa hemodinámicamente mediante hidratación y dopamina. Se procede a su traslado al Hospital Carlos Van Buren.

Al ingreso se recibe paciente alerta, lúcida, con

palidez marcada, PA: 90/50 mmHg, taquicárdica (150 x minuto), frecuencia respiratoria de 18/minuto, afebril, saturación de 92% con FiO<sub>2</sub> ambiental y 99% con naricera a 4 L/min. Diuresis de 1.000 cc por sonda Foley en 2 horas. Es evaluada por residente de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, quien determina hidratación, drogas vasoactivas y mantener PVC > 10 cmH<sub>2</sub>O. Evoluciona favorablemente hacia la estabilización hemodinámica, retirándose el aporte de vasoactivos y manteniendo una PVC de 12 cmH<sub>2</sub>O.

Los exámenes de ingreso revelan hematocrito: 16,6%; hemoglobina: 5,3 g/dL; leucocitos: 9.300 cel/mm<sup>3</sup>; plaquetas: 76.000 cel/mm<sup>3</sup>; creatinina: 0,64 mg/dL; uremia: 20 mg/dL; electrolitos plasmáticos: normales; PCR: <3; pruebas coagulación: no coagulables.

Se indica transfusión de 3 unidades de glóbulos rojos y 6 unidades de plasma fresco congelado y cristaloides. Se logra PA 120/98 mmHg, saturación 99% FiO<sub>2</sub> ambiental, normalización hidroelectrolítica y diuresis adecuada. Se retira catéter venoso central y se disminuye el aporte de cristaloides.

El post operatorio es favorable y evoluciona sin complicaciones. La ecotomografía transvaginal de control describe feto vivo, con senos venosos subcoriales (Figura 1 y 2).

Al 6º día post operatorio inicia un cuadro espontáneo de metrorragia abundante, taquicardia y leve hipotensión. La ecografía de control es compatible con aborto retenido. Dada la progresión hacia la hipotensión, se decide la revisión instrumental para vaciar la cavidad uterina y manejo médico de la metrorragia con útero retractores (ocitocina 40 UI EV, metilergonovina IM 0,2 mg y misoprostol rectal 600 ug). Debido a la persistencia de la metrorragia con compromiso hemodinámico, se decide la histerectomía abdominal total. Se produce desgarro vesical

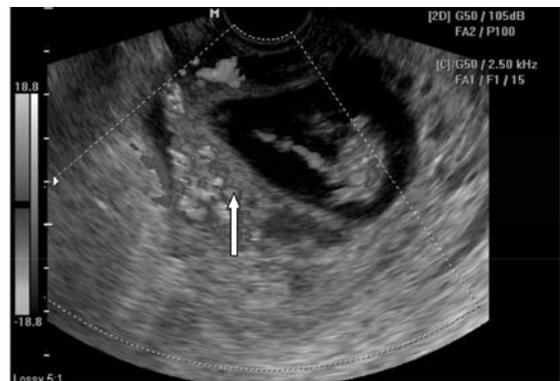


Figura 1. Ecotomografía Doppler color con corte sagital a placenta y embrión. Destaca la presencia de lagos venosos en su interior (flecha).

que es suturado sin incidentes. La paciente es dada de alta en buenas condiciones.

El informe histopatológico de la pieza operatoria describe: Restos ovulares sin inflamación. Feto de 10-11 semanas de gestación. Útero puerperal con segmento de pared anterior adelgazada y perforada, presenta fibrosis, necrosis focal, hemorragia e inclusión de 2 vellosidades coriales en su espesor. Cervicitis con erosión superficial.

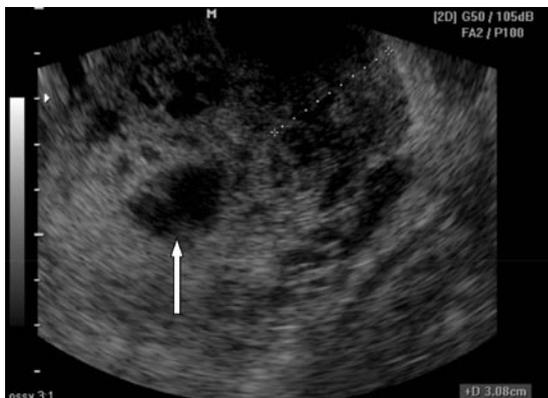


Figura 2. Ecotomografía de la placenta. Destaca la presencia de lagos venosos en su interior (flecha).

## DISCUSIÓN

La rotura uterina es una complicación obstétrica grave, que continúa siendo un factor importante de morbilidad materna-fetal (1). En la mayoría de los casos, se asocia a factores de riesgo (2). El factor independiente más importante es la cicatriz uterina previa (perforación, resección cornual, resección de septo uterino, miomectomía, cirugía fetal, operación cesárea) (11). Se asocia también a pacientes con gran paridad (12), placenta increta o percreta, instrumentalización uterina en abortos, parto vaginal instrumental, inducción del trabajo de parto (13), abuso de cocaína (14) y causas idiopáticas (15). Estos factores se asocian a rotura uterina en tercer trimestre del embarazo o peri-parto y, aunque algunos investigadores informan sobre la ruptura uterina en mujeres no embarazadas (16,17) estas no son más que anecdóticas.

La rotura espontánea del útero durante el primer trimestre es extremadamente rara (9). En la literatura hay sólo 8 casos reportados, y de ellos, tres refieren el antecedente de al menos una cicatriz uterina anterior (7,8).

Respecto a la asociación de esta patología con colagenopatías, no existe literatura consistente para fundamentar la relación con el síndrome de

Marfán que portaba esta paciente. Sin embargo, el resto de la historia ginecobstétrica y perinatal concuerda con lo referido para este síndrome (bajo peso, rotura prematura de membranas, muerte fetal y neonatal) (18). En tanto, para el síndrome de Ehlers-Danlos, la asociación con rotura uterina es comprobada, constituyendo uno de sus criterios diagnósticos, sin embargo, ésta ocurriría también en gestaciones avanzadas y su reporte en el primer trimestre es aislado (19).

El diagnóstico diferencial es con patologías como síntomas de aborto y el embarazo ectópico, ya sea tubario, ístmico-cervical, o de la cicatriz de cesárea (10, 20). El uso de la ecotomografía transvaginal (ECOTV) y la resonancia nuclear magnética (RNM) son los métodos de elección para establecer el diagnóstico diferencial. Además, su uso en el segundo trimestre del embarazo resultan útiles para la sospecha diagnóstica de placenta acreta. Los criterios diagnósticos son variables, pero en general presentan alta sensibilidad y especificidad. Por ejemplo, Warshak y cols (21), informan para ECOTV sensibilidad de 76,9% y especificidad de 96,1% y para RNM sensibilidad de 88,4% y especificidad de 100%. Comstock (22), en una de las publicaciones más citadas, establece como signos ecográficos de sospecha de placenta acreta, las siguientes observaciones: a. pérdida de la zona hipocogénica retroplacentaria; b. adelgazamiento o desaparición de la línea ecogénica entre la serosa uterina y vesical; c. extensiones focales de tejido placentario que sobrepasan la serosa; d. presencia de espacios anecoicos placentarios (lagos o lagunas), e. miometrio adelgazado. De ellos, nuestra paciente presentó lagunas placentarias que se destacan en las Figuras 1 y 2. Este hallazgo, en el contexto del postoperatorio de una histerorrifia, no fue considerado concluyente para el diagnóstico de placenta acreta. De haber interpretado este hallazgo en forma correcta, probablemente el manejo hubiese presentado algunas diferencias, aunque siempre con pronóstico desalentador.

La evolución de la rotura uterina hacia el choque hipovolémico con el consabido riesgo de muerte materno-fetal, requiere de una acción rápida y eficaz. Sin embargo, la sospecha diagnóstica preoperatoria de rotura uterina durante el primer trimestre del embarazo es difícil, especialmente por su baja prevalencia.

Dado lo particular del caso, no existe un consenso sobre el manejo que se debe dar a esta grave complicación. Según Singh y Jain (9) el tratamiento depende de la extensión de la lesión, la magnitud del sangrado y de la paridad, planteándose como posibilidades terapéuticas: 1. dilatación y curetaje,

que es poco recomendada por el riesgo de lesión vesical o extensión de la lesión uterina ya existente; 2. manejo conservador, tal y como se realiza en una dehiscencia de una cicatriz uterina por cesárea anterior en el postparto; 3. cierre primario de la lesión uterina; 4. histerectomía obstétrica en casos severos o con paridad cumplida.

En el caso presentado, el diagnóstico de rotura uterina fue en la primera exploración quirúrgica, decidida por el compromiso hemodinámico. El tratamiento en nuestra paciente comprendió todas las etapas previamente descritas. Se intentó el cierre primario de la lesión y posterior manejo conservador buscando preservar la vida del producto. Comprobada la muerte fetal se realizó el vaciamiento y legrado, sin embargo, la metrorragia persistente obligó a la histerectomía obstétrica. El informe histopatológico de placenta acreta es concordante con la conducta quirúrgica final.

## CONCLUSIÓN

El caso clínico grafica lo difícil que resulta el diagnóstico preoperatorio de la rotura uterina del primer trimestre. Su alta morbimortalidad nos obliga a tener un elevado nivel de sospecha, para un rápido diagnóstico y manejo adecuado. Nos parece que el tratamiento debe ir de lo más conservador a lo radical, sin postergar la decisión de una conducta agresiva cuando sea necesaria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Murphy DJ. Uterine rupture. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18(2):135-40.
- Turner MJ. Uterine rupture. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002;16:69 - 79.
- Kieser KE, Baskett TF. 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2002;100:749-53.
- Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1176-9.
- O'Driscoll K. Rupture of the uterus. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1966;59:65-6.
- Park YJ, Ryu KY, Lee JI, Park MI. Spontaneous uterine rupture in the first trimester: a case report. *J Korean Med Sci* 2005;20(6):1079-81.
- Matsuo K, Shimoya K, Shinkai T, Ohashi H, Koyama M, Yamasaki M, *et al.* Uterine rupture of cesarean scar related to spontaneous abortion in the first trimester. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30(1):34-6.
- Smail SI, Toon PG. First trimester rupture of previous caesarean section scar. *J Obstet Gynaecol* 2007;27(2):202-4.
- Singh A, Jain S. Spontaneous rupture of unscarred uterus in early pregnancy--a rare entity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(5):431-2.
- Suner S, Jagminas L, Peipert JF, Linakis J. Fatal spontaneous rupture of a gravid uterus: Case report and literature review of uterine rupture. *J Emerg Med* 1996;14:181-5.
- Cunningham FC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Obstetrical hemorrhage* En: *Williams Obstetrics*, Cunningham FC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. 21st ed. McGraw-Hill, 2001;619-69
- Miller DA, Goodwin TM, Gherman RB, Paul RH. Intrapartum rupture of the unscarred uterus. *Obstet Gynecol* 1997;89:671-3.
- Berghahn L, Christensen D, Droste S. Uterine rupture during second trimester abortion associated with misoprostol. *Obstet Gynecol* 2001;98:976-7.
- Mishra A, Landzberg BR, Parente JT. Uterine rupture in association with alkaloidal cocaine abuse. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:243-4.
- Sallam AH, Preston J. Idiopathic uterine perforation in late pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:317.
- Chan LY, Yu VS, Ho LC, Lok YH, Hui SK. Spontaneous uterine perforation of pyometra: a report of three cases. *J Reprod Med* 2000;45:857-60.
- Ding DC, Chu TY, Liu JY. Menstruation-induced uterine rupture. *Int J Obstet Gynaecol* 2000;69:171-2.
- Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, Groenink M. Obstetric complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006;110(1):53-9.
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342(10):730-2.
- Fylstra DL. Ectopic pregnancy within a cesarean scar: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:537-43.
- Warshak CR, Eskander R, Hull AD, Scioscia AL, Matrey RF, Benirschke K, Resnik R. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 1):573-81.
- Comstock, CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:89-96.

## Casos Clínicos

# ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL CONCOMITANTE CON TUMOR ESTROMAL BENIGNO DEL ENDOMETRIO

Lilia Antonio P.<sup>1</sup>, Pablo Guzmán G.<sup>1</sup>, Miguel Villaseca H.<sup>1</sup>, Juan Araya O.<sup>1</sup>, Juan Roa S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco.

## RESUMEN

La asociación de tumor epitelial y estromal maligno es muy infrecuente, habiendo pocos casos reportados, más infrecuente aún es la asociación de tumor epitelial maligno y tumor estromal benigno. Se presenta el caso de mujer de 65 años con diagnóstico preoperatorio de carcinoma endometrial, que durante el procesamiento de la pieza quirúrgica se encontró además una lesión intramural nodular estromal benigna, sin continuidad entre ambas lesiones.

**PALABRAS CLAVE:** *Neoplasia endometrial, tumor estromal endometrial, neoplasias sincrónicas*

## SUMMARY

The association of epithelial and stromal malignant neoplasm is very rare, with few reported cases, rarer still is the presence of malignant epithelial tumor and stromal benign tumor. We present the case of women aged 65 with preoperative diagnosis of endometrial carcinoma, which in the pathological examination was found an intramural benign endometrial stromal lesion, without continuity between both tumors.

**KEY WORDS:** *endometrial neoplasms, endometrial stromal tumor, synchronous neoplasm*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio posee una alta incidencia en Norteamérica y Europa, es menos frecuente en Sudamérica, registrando en Asia y África, las cifras más bajas (1). Es una neoplasia que afecta predominantemente a mujeres postmenopáusicas, presentándose a nivel mundial en el 91% de los casos en pacientes mayores de 51 años (1).

En Chile no se dispone de información estadística respecto a incidencia de esta lesión, sin embargo en pacientes con engrosamiento endometrial patológico se encontró un 3,4% de adenocarcinoma endometrioide (2). Referente a la mortalidad se

han publicado tasas de 1,5 a 2,7 por 100.000 mujeres (3,4).

La mayoría de los tumores endometriales son de origen epitelial, siendo el adenocarcinoma endometrioide el más frecuente (95%). Por otro lado, el estroma endometrial también puede dar origen a procesos neoplásicos que asemejan a células estromales normales y que al igual que el resto de las neoplasias, pueden tener grados variables de diferenciación y comportamiento biológico. Estas lesiones se han dividido en dos tipos: nódulos estromales benignos y sarcomas del estroma endometrial. De ellos, el nódulo estromal endometrial es el menos frecuente (5).

El objetivo de esta comunicación es presentar el caso clínico de una mujer postmenopáusica intervenida por un adenocarcinoma endometrial encontrándose además un nódulo estromal endometrial (NEE) en el examen de la pieza quirúrgica.

### Caso clínico

Mujer multípara de 65 años, con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina desde hace 9 años y bocio multinodular desde hace 13 años. Historia actual de 5 meses de evolución de sangrado genital, con citología cervical que muestra probable lesión glandular. En la colposcopia se encontró lesión exo-endofítica friable, sugerente de neoplasia infiltrante. La biopsia endometrial por legrado presentaba un adenocarcinoma endometrioi-de túbulo-papilar, moderadamente diferenciado, infiltrante en mucosa de tipo cervical uterino. La TAC abdominopélvica reveló útero aumentado de tamaño, en cuyo interior se observa masa hipodensa, de aspecto parcialmente necrótico de 6,8 x 4,2 en sus ejes mayores, sin compromiso de anexos uterinos, otros órganos abdominales y pélvicos sin alteraciones. Es intervenida quirúrgicamente realizándose histerectomía radical y linfadenectomía. La evolución postoperatoria hasta la fecha es satisfactoria.

La pieza quirúrgica se recibió en fresco e incluía útero y anexos, siendo fijado en formalina tamponada al 10%. Las muestras representativas obtenidas se incluyeron en parafina para el procesamiento histológico y fueron teñidas con hematoxilina-eosina (HE).

Para análisis inmunohistoquímico se seleccio-

naron y cortaron inclusiones de tejido en parafina. Se realizó la técnica de complejo avidin-biotina con los anticuerpos CD 10 (clon 56C6, Neomarkers), CD34 (QBEnd/10, NeoMarkers), Factor XIIIa (AC-1<sup>st</sup>, Neomarkers), SMA (EpSp Rabbit Ab, Neomarkers), Vimentina (clon V9, Dako), desmina (D33, Neomarkers), citoqueratina de alto y bajo molecular (AE3 y AE1 respectivamente, Neomarkers). Como cromógeno se utilizó diaminobenzidina (DAB). El contraste se realizó con hematoxilina.

El examen macroscópico comprendió útero y anexos que en conjunto pesaron 140 gramos. Cuerpo uterino de 9,5 x 6,5 x 4 cm, serosa indemne. En cuerpo y fondo uterino, hacia cavidad endometrial, se encontró lesión solevantada de 6,5 cm de eje mayor, pardo rosada, de aspecto papilar y consistencia friable, infiltrante hasta mitad externa de pared miometrial. No se observó áreas necróticas ni hemorrágicas. Además, se encontró un nódulo intramural, corporal, bien delimitado, no encapsulado, de 1,3 cm de diámetro mayor, ubicado a 0,5 cm de la primera lesión, sin contacto con endometrio y superficie de corte pardo-blanquecina, de consistencia blanda. No se encontró áreas de necrosis, hemorragia ni degeneración quística. Serosa uterina, cuello uterino, anexos uterinos y parametrios sin lesiones neoplásicas identificables (Figura 1).

Al examen microscópico, la pared uterina presentaba hacia la mucosa, proliferación neoplásica en partes papilar, infiltrante en la pared y una segunda lesión, intramural, nodular, bien delimitada (Figura 2A). La lesión neoplásica glandular estaba formada principalmente por estructuras túbulo-papilares, revestidas por epitelio columnar pseudo estratificado, con células ovales a redondeadas,

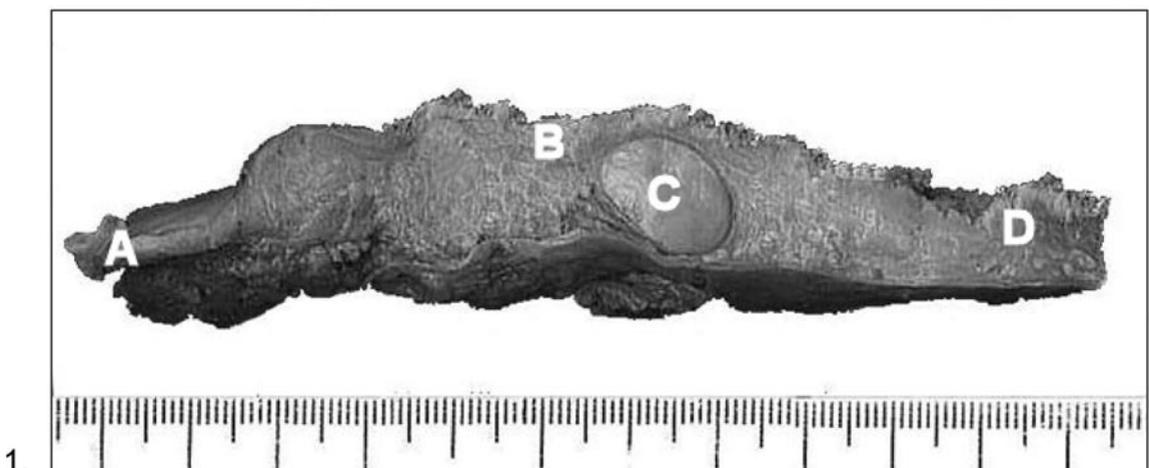


Figura 1. Superficie de corte de pared uterina con adenocarcinoma endometrial (B) y nódulo estromal endometrial (C), cuello uterino (A) y fondo uterino (D).

con moderada atipía nuclear, nucleolo pequeño (Figura 2B) y presencia de aproximadamente 35% de patrón de crecimiento sólido. Se observó infiltración de pared miometrial hasta mitad externa (13 de 14 mm de pared miometrial). La lesión nodular intramural estaba compuesta por proliferación de células fusadas, pequeñas y uniformes, sin atipía citológica ni actividad mitótica, con presencia de abundantes vasos sanguíneos pequeños, de tamaño uniforme y paredes finas (Figura 2C). En su interior presentó pequeña área de diferenciación muscular lisa. No se observó infiltración de pared miometrial adyacente. La lesión fusocelular presentó inmunopositividad citoplasmática para vimentina (Figura 3A) y CD10 (Figura 3B), siendo negativa para CD34, actina músculo específico (Figura 3C) e inmunopositividad débil para citoqueratina de alto y bajo peso molecular y desmina en área de diferenciación muscular lisa (Figura 3D) y negativo para factor XIIIa, confirmándose que la lesión correspondía a nódulo estromal endometrial, sin evidencias morfológicas de malignidad.

## DISCUSIÓN

El desarrollo sincrónico de múltiples tumores en el tracto genital femenino es muy infrecuente, constituyendo sólo el 1-6% de las neoplasias genitales. La principal asociación descrita es cáncer endometrial y ovárico (6,7). Más infrecuente aún,

es la presencia de tumores de colisión, con sólo 5 casos reportados en la literatura consultada (8-11) siendo todos ellos, adenocarcinoma endometrioide asociado a sarcoma estromal, no hay reportes publicados de adenocarcinoma endometrioide con tumor estromal benigno, probablemente debido a la baja frecuencia de los NEE.

La etiopatogenia del carcinoma endometrial esta siendo extensamente estudiada. Hasta ahora, la patogenia de los carcinomas endometriales comprende dos grupos de pacientes. El tipo I (80-85% de los casos) es dependiente de estimulación estrogénica, generalmente son adenocarcinomas de tipo endometrioide bien o moderadamente diferenciados, asociado a otros factores de riesgo (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, nuliparidad, menopausia tardía, ciclos anovulatorios, síndrome ovario poliquístico, terapia de reemplazo hormonal sin progesterona y uso de tamoxifeno). El estrógeno produce hiperplasia endometrial, que sería la lesión precursora de carcinoma endometrioide. A nivel molecular, estos tumores poseen inactivación del gen supresor de tumores PTEN, inestabilidad microsatelital, mutación del protooncogen K-ras y alteración del gen de la  $\beta$ -catenina. El grupo II comprende carcinomas no dependientes de estrógenos, ocurre más frecuentemente en mujeres mayores, postmenopáusicas, con endometrio atrófico, precedidos por adenocarcinoma in situ y generalmente son neoplasias de alto grado, de tipo

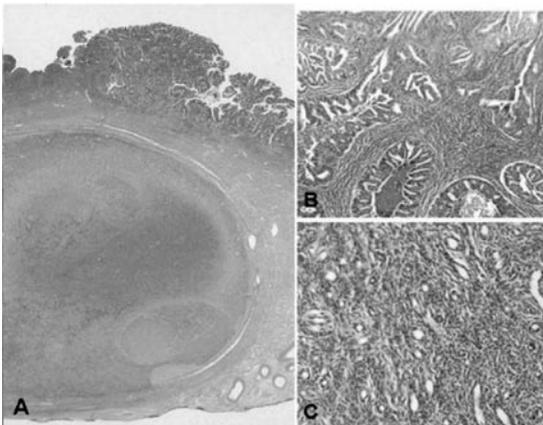


Figura 2: Microfotografía de superficie de corte de pared uterina (A) con adenocarcinoma endometrioide y hacia margen inferior, nódulo estromal (HE, 2x). (B) adenocarcinoma endometrioide grado II (HE, 10x). (C) nódulo estromal endometrial compuesto por proliferación fusocelular con vasos prominentes (HE, 40x).

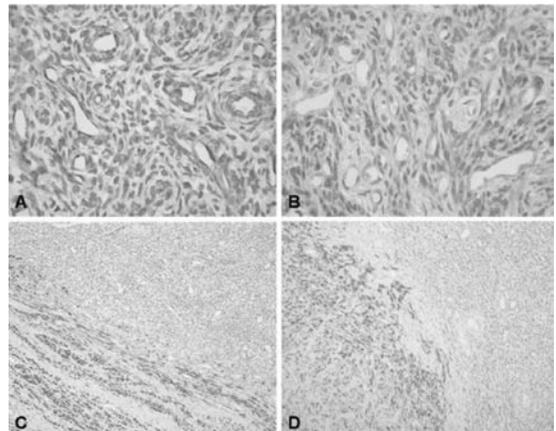


Figura 3. Microfotografía de nódulo estromal endometrial con inmunopositividad celular y vascular para vimentina (A); inmunopositividad celular para CD10 (B); expresión inmunohistoquímica negativa para actina en NEE y positiva en pared miometrial (C); inmunopositividad para desmina en foco de diferenciación muscular y negativa para resto de NEE (D).

histológico seroso o de células claras. Las principales alteraciones moleculares detectadas en ellos son mutación del p53 y sobreexpresión del oncogen Her2/neu (12,13).

Los tumores estromales endometriales derivan de tejidos conectivos del cuerpo uterino y reciben su nombre debido a su semejanza con estroma endometrial en fase proliferativa. Representan un amplio espectro de tumores que van desde aquellos de comportamiento benigno o nódulo estromal endometrial (NEE), tumores de bajo grado de malignidad o sarcomas del estroma endometrial (SEE), hasta lesiones de alto grado como el sarcoma endometrial indiferenciado (SEI). En este grupo de tumores se ha postulado una teoría patogénica que agrupa al NEE y SEE, como lesiones estrógeno dependientes, que comparten a nivel molecular, fusión del gen JAZF1/JJAZ1 debido a una translocación t(7;17)(p15;q21) y plantea una transformación progresiva de NEE a SEE y las diferencia del SEI, neoplasia independiente de estrógeno, en la cual aún no se ha detectado una alteración molecular específica (14,15).

Los NEE son nódulos bien delimitados, por lo general intramurales, constituidos por una proliferación fusocelular relativamente uniforme, semejantes al estroma endometrial en fase proliferativa, con vasos de tipo arteriolar; el diámetro tumoral promedio es de 4 cm, con rango 0,8 a 15 cm (16). En dos tercios de los casos no se conectan a endometrio. El aspecto histológico es similar al sarcoma estromal del bajo grado, excepto por la ausencia de bordes infiltrativos. El grado de actividad mitótica por lo general es bajo, pero se han descrito casos con hasta 10 mitosis por 10 campos de aumento mayor (17).

El estudio inmunohistoquímico muestra que están formados por células estromales siendo positivo para vimentina y CD10 y negativo para HHF-35, CD34 y desmina. El diagnóstico diferencial se debe realizar con el SEE y leiomiomas celulares. El leiomioma posee haces musculares lisos, paredes vasculares gruesas, inmunopositividad para desmina y h-caldesmina y ausencia de reacción para CD10 (18,19). El presente caso se diferencia de un tumor mülleriano mixto maligno (TMMM) del endometrio, en que este último posee los componentes mesenquimático y epitelial mezclados; en los tumores de colisión ambos componentes se encuentran separados, siendo estos de mucho mejor pronóstico que TMMM.

## CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de desarrollo conjunto de

un adenocarcinoma endometriode y un nódulo del estroma endometrial, asociación muy infrecuente, la cual en ausencia de evidencia clínico patológica que sustente la presencia de una noxa común como relación causal entre ambas lesiones, permite postular que nuestro reporte sólo constituiría un hallazgo incidental.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Socías M, Vargas R, Costoya A, Monje B, Haye M. Correlación de la histeroscopia y biopsia dirigida en el estudio del engrosamiento endometrial patológico por ultrasonido. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(2):99-104.
3. Medina E, Kaempffer A. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Méd Chile* 2001;129(10):1195-202.
4. MINSAL. Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010. Pág 144. Documento disponible en: [http://www.redsalud.gov.cl/temas\\_salud/temas\\_salud.html](http://www.redsalud.gov.cl/temas_salud/temas_salud.html).
5. Mekni A, Bouraoui S, Kchir N, Bellil K, Zouari F, Zitouna M, *et al.* Endometrial stromal nodule: a case report. *Tunis Med* 2004;82(4):385-7.
6. Tong Y, Lee S, Park S, Bae N, Lee M, Namkoong E. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Mod Pathol* 2000;13(3):295-308.
7. Soliman P, Slomovitz B, Broaddus R, Sun C, Oh J, Eifel P, *et al.* Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004;94(2):456-62.
8. Lam Y, Khoo S, Cheung A. Collision of endometrioid carcinoma and stromal sarcoma of the uterus: a report of 2 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18(1):77-81.
9. Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B, Dgani R, Dallenbach-Hellweg G, Moll R, Franke W. Immunocytochemical study of an endometrial diffuse clear cell stromal sarcoma and other endometrial stromal sarcomas. *Cancer* 1987;59(8):1494-9.
10. Ohta H, Nozawa S, Hosoda Y. Endolymphatic stromal myosis coexisting with adenocarcinoma of the uterus. *Ultrastruct Pathol* 1988;12(6):559-66.
11. Goodfriend J, Lapan B. Carcinosarcoma of the uterus. *N Y State J Med* 1950;50(9):1139-41.
12. Sherman E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000;13(3):295-308.
13. Liu S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46(1):26-32.
14. Micci F, Heim S. Pathogenetic mechanisms in endometrial stromal sarcoma. *Cytogenet Genome Res* 2007;118(2-4):190-5.
15. Lax F. Molecular genetic changes in epithelial, stromal and mixed neoplasms of the endometrium. *Pathology* 2007;39(1):46-54.
16. Tavassoli F, Norris H. Mesenchymal tumours of the uterus. A clinicopathological study of 60 endometrial stromal nodules. *Histopathology* 1981;5(1):1-10.

17. Hendrickson R, Tavassoli A, Kempson L, McCluggage G, Haller U, Kubik-Huch A. Mesenchymal tumours and related lesions. In: Tavassoli F & Devilee P, eds. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2003:233-44.
  18. Oliva E, Young H, Amin B, Clement B. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):403-12.
  19. McCluggage G, Sumathi P, Maxwell P. CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology* 2001;39(3):273-278.
-

## Casos Clínicos

# INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS: NUEVOS ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Marcelo Rodríguez G. <sup>1</sup>, Guido Juárez de León <sup>2</sup>, Julio Astudillo D. <sup>2</sup>, Jorge Hasbún H. <sup>2</sup>, Mauro Parra C. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Carlos Van Buren. <sup>2</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

## RESUMEN

La infección por citomegalovirus es la infección congénita más frecuente, presentando morbimortalidad perinatal y secuela neurológica tanto en primoinfección como en reactivación durante el embarazo. Se presenta el caso de una embarazada con lupus eritematoso sistémico, en tratamiento inmunosupresor, que presentó reactivación de infección por citomegalovirus. Se discuten los mecanismos de transmisión y de diagnóstico prenatal, así como nuevas alternativas terapéuticas in útero.

**PALABRAS CLAVE:** *Infección congénita, citomegalovirus, diagnóstico prenatal*

## SUMMARY

Cytomegalovirus infection is the most common congenital infection, causing perinatal morbidity and neurological sequel in both primary infection and reactivation during pregnancy. A case of a pregnant woman with lupus, in immunosuppressive therapy that suffered reactivation of the cytomegalovirus infection is presented. We discuss the mechanisms of transmission and prenatal diagnosis, as well as new therapeutic alternatives in utero.

**KEY WORDS:** *Congenital infection, cytomegalovirus, prenatal diagnosis*

## INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) corresponde a la infección congénita más frecuente en el mundo, con una incidencia de 0,2-2,2% en los recién nacidos (RN) vivos, presentándose en el 1% de los embarazos de pacientes no inmunizadas y en el 5% de las embarazadas seropositivas (recurrencia) (1-4). En Chile, la prevalencia reportada para mujeres mayores de 20 años es 75%, y una incidencia de infección congénita en RN de 1,82%

(5,6). La infección se contrae por vía aérea, produciendo un cuadro clínico de tipo mononucleósico, caracterizado por fiebre y adenopatías, aunque la mayoría de las veces la primoinfección suele ser asintomática (7). Posteriormente, la infección entra en una fase de latencia, pudiendo presentar episodios de reactivación, los que son más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos (8).

El riesgo de transmisión vertical es de 40% en la primoinfección (9) y de 0,2-8% en la recurrencia (10). La transmisión varía según la edad gestacional,

siendo más alta durante el tercer trimestre (11,12). En pacientes seropositivas el riesgo de reactivación se produce por compromiso de la inmunidad celular (linfocitos T), lo que se observa en pacientes inmunocomprometidas, tales como pacientes VIH positivas, oncológicas, o en tratamiento con inmunosupresores (8).

De los RN infectados el 90% son asintomáticos (13), de los cuales sólo un 15% presentará algún grado de déficit neurológico a largo plazo (14). Sin embargo, el restante 10% de los RN son sintomáticos (15). Estos últimos presentan la enfermedad por una inclusión citomegálica, la cual se caracteriza por restricción del crecimiento fetal (RCF), microcefalia, ictericia, trombocitopenia y hepatoesplenomegalia (16). En este grupo de RN, un tercio fallece y casi dos tercios presentan secuelas neurológicas importantes (15,16). Además, es importante mencionar que la primoinfección tiene mayor riesgo de infección congénita sintomática, y como a su vez tiene una mayor tasa de transmisión vertical, se convierte en el grupo de mayor morbimortalidad neonatal (17).

El diagnóstico de primoinfección materna se realiza mediante la presencia en sangre de IgM o IgG. En los casos de recurrencia el diagnóstico se realiza de manera confiable con una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para DNA de CMV en plasma (18). El diagnóstico de infección fetal puede sospecharse ante la presencia de marcadores y/o alteraciones ecográficas tales como: RCF, ventriculomegalia, hemorragia/calcificaciones intracraneanas y hepáticas, ascitis y cardiomegalia (19,20). Sin embargo, la confirmación de infección fetal se realiza a través de un estudio de PCR en líquido amniótico (LA), el cual tiene una sensibilidad entre 80-90% (11,21).

El objetivo de este reporte es presentar el caso clínico de una paciente con recurrencia de infección por CMV durante el embarazo y realizar una actualización sobre esta infección congénita.

### Caso clínico

Paciente de 18 años, nulípara, portadora de lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide, que el 2006 presentó una encefalitis por CMV. Cursando un embarazo de 32 semanas de gestación, ingresa en febrero de 2008 a la Unidad de Medicina Materno-Fetal del Hospital Clínico de la Universidad de Chile por un cuadro inespecífico, caracterizado por fiebre, disnea y dolor torácico. En los exámenes hematológicos de ingreso destaca una reducción de los leucocitos ( $3.900/\text{mm}^3$ ) y elevación de la proteína C reactiva (pCr) (142 mg/L).

La radiografía de tórax y ecografía abdominal fueron normales. La evaluación ecográfica fetal muestra un feto anatómicamente normal, adecuado para la edad gestacional (AEG), con líquido amniótico (LA) y placenta sin alteraciones.

La evaluación reumatológica descartó una reactivación de su patología autoinmune. Sin embargo, como parte del estudio de síndrome febril de origen desconocido, los estudios serológicos maternos evidenciaron una reactivación de una infección por CMV (IgM: 8,75 mu/ml; IgG: 1,9 mu/ml). Posteriormente, se confirma la presencia de infección fetal a través de un estudio de PCR cuantitativa en LA (1.772 copias/ml).

En base a los elementos anteriores, se opta por un manejo ambulatorio e inicio de tratamiento con Valaciclovir® (6 gramos/día, vía oral), el cual es descontinuado al quinto día de tratamiento por motivos económicos. Finalmente, a las 35 semanas de gestación, reingresa con el diagnóstico de rotura prematura de membranas (RPM), realizándose cesárea por inducción fracasada. Se obtuvo un RN femenino de 2.360 g, AEG, con examen físico normal. Entre los exámenes de laboratorio y radiológicos, destacan hemograma y pCr normales, ecografía y resonancia magnética de cerebro sin alteraciones. PCR para CMV en orina y LCR informados como negativos. La evaluación por oftalmólogo y otorrinolaringólogo fue normal. El RN es dado de alta al octavo día de vida luego de descartar una infección congénita sintomática.

### DISCUSIÓN

El caso clínico presentado se refiere a una paciente con reactivación de la infección por CMV. Si bien estas pacientes tienen menor transmisión vertical y menor asociación con infección neonatal sintomática, han aparecido publicaciones recientes que la asocian con sintomatología neonatal e incluso con muertes perinatales (22-25). Es por esto que es necesario revisar los aspectos más relevantes de las etapas diagnósticas y tratamiento de esta infección congénita.

El CMV es un virus DNA perteneciente a la familia Herpesviridae, cuya prevalencia en la población adulta es de 50% en los países desarrollados (26,27). La primoinfección por CMV suele ser asintomática en la población inmunocompetente, sin embargo, en las inmunodeprimidas la primoinfección tiende a presentar un cuadro clínico más severo. De la misma manera, la recurrencia suele ser más frecuente en las pacientes inmunocomprometidas, presentando incluso cuadros severos de encefalitis, hepatitis y otros (28). En el caso de

esta paciente, había asociación entre enfermedad autoinmune y tratamiento inmunosupresor. En la literatura existe un reporte de un caso de RN con infección congénita por CMV, nacido de una madre con LES en tratamiento inmunosupresor, y que presentó reactivación de la infección durante el embarazo (29). Sin embargo, la mayoría de los estudios mencionan que la infección por CMV tendría un rol en la reactivación o progresión de una enfermedad lúpica subyacente (30,31). Una de las manifestaciones iniciales de reactivación en la infección por CMV es la presencia de fiebre. Por lo tanto, en una paciente con antecedente de infección previa por CMV y la presencia de un cuadro febril, obligaría a descartar un episodio de recurrencia, sobre todo si tiene factores de riesgo, tales como un tratamiento inmunosupresor (32).

El diagnóstico de infección congénita por CMV consta de 2 etapas. En la primera etapa se desarrolla el diagnóstico de primoinfección materna (IgM y/o IgG) o reactivación (PCR) ante la sospecha de cuadro clínico materno, o ante el hallazgo de alteraciones ecográficas sugerentes de infección fetal, tales como microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneanas y hepáticas, intestino hiperecogénico y RCF. En la segunda, se realiza la confirmación de la infección fetal mediante estudio de PCR en LA (11).

Hasta hace unos años el manejo de la infección congénita por CMV se limitaba a un manejo expectante durante la etapa intrauterina, posponiendo la terapia hasta el período neonatal (33). Sin embargo, en los últimos años han aparecido trabajos que evalúan distintas alternativas terapéuticas durante el embarazo para realizar prevención y minimizar los efectos de la infección fetal (34,35).

Nigro y cols (34), realizaron un estudio en pacientes embarazadas con primoinfección por CMV. Los autores diseñaron un estudio caso-control para responder el papel de la globulina hiperinmune en la terapia y prevención de la infección fetal por CMV. Para responder la pregunta sobre el papel terapéutico de la globulina hiperinmune se realizó un diseño con embarazadas con infección fetal demostrada por PCR en LA. El grupo con marcadores ecográficos de infección y que recibió globulina hiperinmune durante la gestación (dosis única de 200 U/kg), disminuyó significativamente las secuelas neonatales de la infección por CMV. Los fetos sin signos ecográficos, tanto en el grupo que recibió globulina hiperinmune como en los controles, no presentaron sintomatología neonatal de esta infección congénita. Por otro lado, los autores también demostraron una reducción de un 40% a 16% de recién nacidos sintomatológicos en aquellas mu-

jes con primoinfección (pero sin confirmación de infección fetal en el LA) que recibieron dosis de prevención durante el curso de la gestación (dosis de 100 U/kg, mensual hasta el parto).

Jacquemard y cols (35), realizaron un estudio descriptivo del papel de la administración de Valaciclovir®, 8 g/día, en 21 embarazadas con certificación de primoinfección por CMV e infección fetal sintomática confirmada por estudio de LA y presencia en la ecografía de marcadores y/o alteraciones anatómicas en el feto. Ellos demostraron que sólo 23% de los fetos previamente infectados y que optaron por continuar su embarazo, presentaron sintomatología al momento del nacimiento.

De los resultados de estos estudios se desprende que, y dado la frecuencia de infección congénita por CMV, una terapia intrauterina efectiva podría justificar la realización de un cribado poblacional para esta condición, y en base a las alteraciones fetales ecográficas sugerentes de infección sintomática, seleccionar el subgrupo de mayor beneficio en la intervención.

## CONCLUSIÓN

La infección por CMV es la infección congénita más frecuente en el mundo, con mortalidad perinatal y secuelas neurológicas importantes en los fetos y RN sintomáticos, tanto en la primoinfección como en casos de reactivación. Existen estudios actuales que proponen terapias prenatales dirigidas a fetos con infección sintomática, que muestran resultados interesantes. Esta pendiente conocer el papel que tendrían estas terapias en la prevención de esta infección, y la eventual introducción de un cribado poblacional basado en análisis costo-beneficio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-71.
2. Yinon Y, Yagel Y, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Lipitz S. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies. *BJOG* 2006;113:295-300.
3. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:389-424.
4. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006;35:216-20.
5. Abarca K, Vial P, Zamorano J, Paris C, Ferrés M, Villarroel L, Ferreccio C. Seroprevalencia de CMV y Toxo-

- plasma Gondii en población sana menor de 30 años, en Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 1997;125:531-38.
6. Luchsinger V, Suárez M, Schultz R, Barraza P, Guzmán M, terrada L, Méndez V, Kaltwasser G. *Rev Med Chile* 1996;124:403-8.
  7. Khoshnevis M, Tyring S. Cytomegalovirus Infection. *Dermatol Clin* 2002;20:291-9.
  8. De la Hoz R, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches to CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002;25:s1-12.
  9. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders Co. 2001:389-424.
  10. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, *et al*. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006;148:332-6.
  11. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 29 (2004) 71-83
  12. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptual primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2002;15:553-7.
  13. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: A long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:241-5.
  14. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, *et al*. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006;117:76-83.
  15. Azam A, Vial Y, Fawer C, Zufferey J, Hohfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001;97:443-8.
  16. Nigro G, Mazzocco M, Anceschi MM, La Torre R, Antonelli G, Cosmi EV. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. *Obstet Gynecol* 1999;94:909-14.
  17. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-7.
  18. Lawrence W. Laboratory Diagnosis of Cytomegalovirus infection and disease immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 20:408-11.
  19. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, *et al*. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:28-32.
  20. Penna L, Bower S. Hyperechogenic bowel in the second trimester fetus: a review. *Prenat Diagn* 2000;20:909-13.
  21. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge M, Rodesch F. Prenatal Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Prospective Study of 237 Pregnancies at Risk. *Obstet Gynecol* 2000;95:881-8.
  22. Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M, Auslander R, Achiron R, Goldberg Y. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:417-20.
  23. Gaytant MA, Rours JR, Steengers AP, Galama J, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2003;162: 248-53.
  24. Henrich W, Meckies J, Dudenhausen JW, Vogel M, Enders G. Recurrent cytomegalovirus infection during pregnancy: ultrasonographic diagnosis and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19: 608-11.
  25. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Secondary maternal cytomegalovirus infection—A significant cause of congenital disease. *Pediatrics* 2001;107:1227-8.
  26. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:44-9.
  27. Hollier L, Grissom H. Human Herpes Viruses in pregnancy: Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and Varicella Zoster Virus. *Clin Perinatol* 2005;32:671-96.
  28. Rafailidis P, Mourtzoukou E, Varbobitis J, Falagas M. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology J* 2008;5:47.
  29. Jones M, Lidsky M, Brewer E, Yow M, Williamson W. Congenital Cytomegalovirus infection and maternal systemic lupus erythematosus: a case report. *Arthritis Rheum* 1986;29:1402-4.
  30. Sekigawa I, Nawata M, Seta N, Yamada M, Iida N, Hashimoto H. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:559-64.
  31. Hayashi T, Lee S, Ogasawara H, Sekigawa I, Iida N, Tomino Y. Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection. *Lupus* 1998;7:561-4.
  32. Blau E, Gross J. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection in a mother with a renal transplant. *Pediatr Nephrol* 1997;11:361-2.
  33. Alder S, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 2007;31:10-8.
  34. Nigro G, Alder S, La Torre R, Best A. Passive Immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350-62.
  35. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa J, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valaciclovirin symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114:1113-21.
-

## Casos Clínicos

# SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN POR ERYTHROVIRUS B19 Y EMBARAZO

*Eduardo Guzmán González*<sup>1</sup>, *Hugo Rico Olvera*<sup>1</sup>, *Víctor Manuel Vidal González*<sup>2</sup>, *Ricardo Figueroa Damián*<sup>3</sup>.

Departamentos de Obstetricia<sup>1</sup>, Hematología<sup>2</sup> e Infectología<sup>3</sup>, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", México, DF.

## RESUMEN

*Antecedentes:* El síndrome hemofagocítico es un desorden caracterizado por una proliferación benigna de los histiocitos y la fagocitosis de las células hematopoiéticas normales. Puede ocurrir por diversos estados de compromiso inmunológico o secundario a una gran variedad de infecciones. El comportamiento clínico puede presentarse desde una rápida recuperación hasta la muerte. *Caso:* Se descubrió una aplasia hematopoiética en una mujer de 27 años con 22 semanas de gestación sin factores de riesgo conocidos, presentando signos y síntomas aparentes de un síndrome purpúrico. La serología viral confirmó IgG e IgM positivos para Erythrovirus B19 y el aspirado de médula ósea demostró una hemofagocitosis reactiva con histiocitos y blastos afectando línea celular roja y blanca. El cuidado materno-fetal y el manejo conllevó al nacimiento de un recién nacido sin complicaciones. *Conclusión:* El diagnóstico del síndrome hemofagocítico durante el embarazo y el manejo oportuno de las complicaciones resultó en una adecuada resolución y éxito perinatal.

**PALABRAS CLAVE:** *Erythrovirus B19, embarazo, síndrome hemofagocítico, terapia antifibrinolítica*

## SUMMARY

*Background:* Hemophagocytic syndrome is a hematologic disorder characterized by benign proliferation of histiocytes that undergo uncontrolled phagocytosis of normal hematopoietic cells. It can occur as a consequence of immunologic compromise or secondary of a wide range of infections. Clinical behavior can present from complete recovery to rapid deterioration and death. *Case:* Hematopoietic aplasia was discovered in a 27-year-old pregnant woman, gravida 2, at 22 weeks' gestation without known risk factors, presenting signs and symptoms of a purpuric syndrome. Confirmatory IgG and IgM Erythrovirus B19 viral serology was reported and bone marrow aspirate demonstrated reactive hemophagocytosis with histiocytes and blasts affecting red and white blood cell lines. Maternal-fetal assessment and management resulted in the delivery of a healthy newborn with an uncomplicated postpartum response. *Conclusion:* Oportune diagnosis of hemophagocytic syndrome during pregnancy and prompt management of its complications result in a marked resolution and perinatal success.

**KEY WORDS:** *Erythrovirus B19, pregnancy, hemophagocytic syndrome, antifibrinolytic therapy*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SH) es una condición hematológica que se caracteriza por una proliferación benigna de células hemofagocíticas de la línea de los monocitos-macrófagos-histiocitos; presentando un cuadro clínico caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, coagulopatía, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia (1,2,3). La hemofagocitosis no es rara y ocurre como consecuencia de diversos estados de compromiso inmunológico o secundario a una amplia gama de infecciones, no sólo virales, sino también de contexto bacterial, rickettsial, fúngico e infecciones parasitarias. Uno de ellos, el Parvovirus (B19), conocido por ser patógeno en humanos, fue descubierto en 1974. Es el único miembro de la familia de los Parvoviridae y recientemente denominado Erythrovirus B19 debido a su capacidad para aglutinar células hematopoyéticas humanas (4).

El virus B19 consta de una estructura simple compuesta de tres proteínas de una sola línea de molécula de DNA. Las principales proteínas virales incluyen a la proteína no-estructural mayor NS1 que posee funciones replicativas y es citotóxica a las células del huésped y a las dos proteínas estructurales VP1 y VP2 localizadas en la cápside, donde el sistema inmunitario del huésped reconoce sus determinantes antigénicos. La infección ocurre por lo regular en la niñez y continua a un menor grado durante la edad adulta donde la mayoría de las personas son seropositivas. Se distribuye ampliamente y su transmisión puede ocurrir a través de secreciones respiratorias, productos sanguíneos contaminados o por vía transplacentaria materno-fetal. Asimismo, se han documentado las infecciones nosocomiales. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al estado inmunológico y hematológico del huésped. Casi la mitad de las mujeres embarazadas pueden ser susceptibles a la infección por B19, donde el riesgo estimado de infección transplacentaria puede ser de hasta un 30%, con un 5 a 9% de riesgo de presentar pérdida fetal por abortos. De la misma manera, la infección puede conducir a hydrops fetal y óbito (5).

### Caso clínico

Paciente de 27 años, gesta 2, para 1, cesárea 1, aceptada en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" a las 22 semanas de gestación. El diagnóstico a su ingreso fue anemia, plaquetopenia y leucopenia sin antecedentes patológicos o factores de riesgo conocidos. El reporte inicial de la biometría hemática completa (BHC) fue

de hemoglobina de 8,1 g/dL, leucocitos 3.700/mL, hematocrito 33%, plaquetas 26.000/mL y enzimas hepáticas normales. Se decidió hospitalización para evaluación por probable hemólisis en la unidad de embarazo de alto riesgo a cargo de los departamentos de obstetricia, hematología e infectología. La evaluación obstétrica se reportó sin complicaciones, ultrasonido confirmó 22 semanas de gestación. Al examen físico se aprecia con fiebre de 38,2°C, normotensa, sin proteinuria, con equimosis y púrpura en la superficie anterior de las extremidades inferiores y petequias en la mucosa bucal. Se sospechó la presencia de un síndrome purpúrico hemocutáneo. Análisis complementarios reportaron células rojas e hipoplasia megacariocítica, elevación de fibrinógeno (28,5 mg/dL), ferritina (250,3 ng/L), con ácido fólico (8,23 ng/mL) y vitamina B12 (16.500 pcg/mL). Enzimas hepáticas, colesterol, triglicéridos, electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina, tiempos de coagulación, examen general de orina y anticuerpos antinucleares, resultaron con valores normales. El ultrasonido abdominal mostró la presencia de esplenomegalia. Aspirado de médula ósea con una marcada hiperplasia con maduración secuencial sin células inmaduras, histiocitos y blastos, afectando todas las líneas hematopoyéticas sugiriendo un probable SH (Figura 1 y 2). Coombs directo, serología para VIH, Epstein-Barr, toxoplasma, cytomegalovirus, rubéola, hepatitis A, B y C y detección de micobacterias, fueron negativas. Los títulos para Erythrovirus B19 IgG e IgM fueron positivos. La paciente fue tratada con dos unidades de concentrados eritrocitarios y ocho paquetes de crioprecipitados y se inició tratamiento glucocorticoide (metilprednisolona 1 gramo intravenoso) debido a la trombocitopenia. Posterior a cinco días, la paciente presentó mejoría significativa de la afectación en la línea celular roja y remisión clínica del síndrome hemocutáneo purpúrico, afebril, con laboratorios de control Hb 10,4 g/dL, leucocitos 5.700/mL, plaquetas 93.000/mL, fibrinógeno 75,3 mg/dL, ferritina 18,3ng/L. Química sanguínea, electrolitos y enzimas hepáticas sin modificaciones. Al séptimo día, la paciente fue egresada con el diagnóstico de SH reactivo secundario a infección por B19 (confirmado por PCR), con prednisona oral a dosis de 60 mg al día por 3 semanas. El control externo por los departamentos responsables reportaron ausencia de complicaciones o irregularidades laboratoriales. A las 30 semanas de gestación el ultrasonido muestra una fetometría una semana menor, placenta, líquido amniótico y velocimetría doppler sin alteraciones y con anatomía fetal normal. Se decidió reducir la dosis de prednisona a 10 mg al día. La paciente se presentó nuevamente al servicio de urgencias a las

36 semanas con diagnóstico confirmado de rotura prematura de membranas de 12 horas de evolución, afebril y ausencia de trabajo de parto. BHC reportó Hb 10,1 g/dL, plaquetas 6.000/mL con leucocitos y tiempos de coagulación normales, fibrinógeno 32 mg/dL. Se inició ácido épsilon-aminocaproico (75 mg/kg/día) y aféresis plaquetaria. Se realizó cesárea electiva con hallazgos transoperatorios de infiltración hemática en la pared anterior y posterior del útero, respondiendo adecuadamente a manejo médico con oxitocina (Figura 3). La evaluación macroscópica placentaria sin signos de desprendimiento prematuro de placenta. Se obtuvo un recién nacido masculino de 2.220 gramos con Apgar de 8/9 sin complicaciones y remitido a la unidad de cuidados intermedios neonatales. Se dejó un drenaje en fosa ilíaca izquierda para vigilancia y tratamiento antimicrobiano a base de cefalosporinas de primera generación por el riesgo de infección secundaria a la rotura prematura de membranas. La recuperación postquirúrgica trascendió sin mayores compli-

caciones siendo egresada al cuarto día con Hb 9,8 g/dL, leucocitos 6.500/mL, plaquetas 102.000/mL, fibrinógeno 60,5 mg/dL, ferritina, química sanguínea, electrolitos, colesterol, triglicéridos y enzimas hepáticas normales. Egresó con 20 mg de prednisona oral y medicamentos sintomáticos. La vigilancia materna y del recién nacido durante un período de 16 semanas se apreció sin secuelas del cuadro infeccioso, sin alteraciones clínicas o de laboratorio, ultrasonido sin presencia de esplenomegalia, IgG positivo para B19 con IgM negativo.

## DISCUSIÓN

La sospecha de SH puede realizarse ante un cuadro clínico caracterizado por fiebre de etiología desconocida con citopenia inexplicable afectando por lo menos dos líneas celulares; así como pruebas funcionales hepáticas anormales, hepato-esplenomegalia, hipofibrinogenemia y concentraciones elevadas de ferritina y triglicéridos, datos de

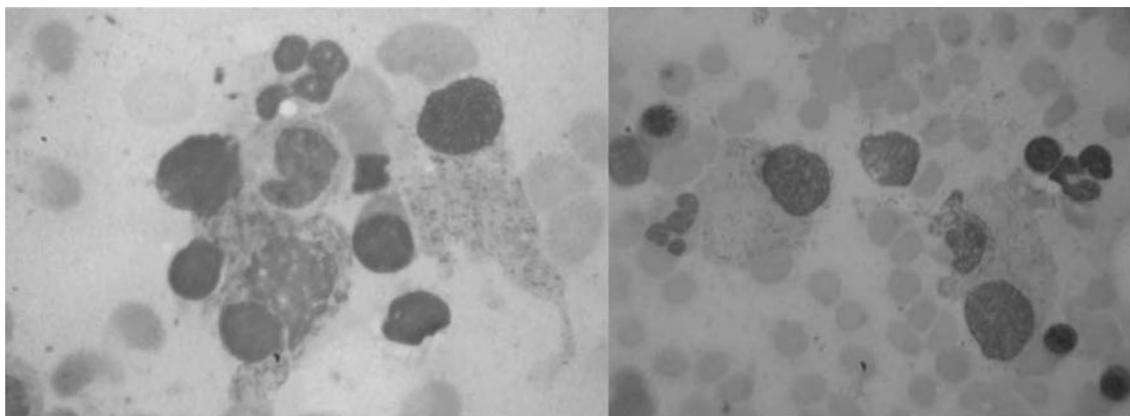


Figura 1 y 2. Aspirado de médula ósea con hemofagocitosis demostrada por histiocitos y blastos afectando las líneas hematopoyéticas.



Figura 3. Infiltración hemática del cuerpo uterino y anexos.

coagulopatía intravascular diseminada (CID) y la presencia de un aspirado medular que contenga por lo menos 3% de histiocitos sufriendo hemofagocitosis (3,4).

El embarazo es un estado de compromiso inmunológico donde la asociación de infección por agentes virales como el caso del Erythrovirus B19 se ha detectado en casos relacionados a este síndrome. La mayoría de las infecciones maternas ocurren a través de contacto con niños infectados en casa y su exposición puede resultar en serias complicaciones durante el embarazo (1,5). Un número relativo de mujeres embarazadas pueden ser asintomáticas, pero algunas pueden experimentar síntomas como exantema y artralgia (6). El B19 infecta los

eritroblastos inmaduros y por lo tanto secuestra la producción celular eritroide en parte causada por la apoptosis inducida por la proteína no estructural del mismo. En el embarazo, la anemia resultante en el feto puede conducir a falla cardíaca congestiva, hydrops y la muerte (7).

Nuestra paciente fue diagnosticada al final del segundo trimestre, posterior a los signos y síntomas ya reportados. Se han documentado pocos casos de SH en el embarazo. Nosotros encontramos dos casos en el segundo trimestre sin complicaciones perinatales y uno en el tercer trimestre complicado con CID con secuelas de muerte materna postparto (1,8,9). Los pacientes que sobreviven al padecimiento agudo tienen por lo general una completa resolución del cuadro clínico en un período aproximado de 1 a 8 semanas sin recaídas y los pacientes que mueren presentan un rápido deterioro llevando a CID y falla orgánica múltiple (1). El rango de transmisión vertical intrauterino es de 33% para B19 durante la gestación, con la infección materna más temprana reportada con infección congénita a las 7-8 semanas de gestación (7). Sobre un 95% de complicaciones fetales ocurren en un período de 12 semanas posterior a un cuadro agudo de infección por B19 (10) y el riesgo de muerte fetal aparentemente es mayor cuando la infección ocurre posterior a las 20 semanas de gestación (11).

El diagnóstico por medio de IgG e IgM contra el B19 y la detección de DNA por PCR confirman la infección. En la mayoría de las mujeres, los síntomas agudos típicos pueden estar ausentes y durante las epidemias el B19 puede ser diagnosticado incidentalmente en mujeres de alto riesgo de infección (10,12). La vigilancia ultrasónica y la medición de pico sistólico máximo en la arteria cerebral media son por lo regular recomendados. En nuestro caso, la detección de B19, la exclusión de los diagnósticos diferenciales, una vigilancia materno-fetal efectiva y un tratamiento oportuno ayudó a minimizar la aparición de eventualidades perinatales. Los hallazgos transoperatorios se consideraron excepcionales sin reportes previos en la literatura.

El manejo hasta ahora reportado del SH consiste en cuidados de soporte sintomático, hematológico, quimioterapéuticos y, en ocasiones la terapia antiviral (1). No se ha establecido un esquema terapéutico constante con dosis de glucocorticoides establecida. En nuestro caso, la administración de estos medicamentos (metilprednisolona y prednisona) redujo la necesidad de hemotransfusiones con una respuesta clínica efectiva; aunque esto lo podemos poner a debate por la recaída que presentó al final de la gestación, probablemente por la disminución de las dosis prescritas originalmente.

Administramos drogas antifibrinolíticas de manera prequirúrgica (ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexámico-a-protinina) con la finalidad de reducir la necesidad de la cantidad de transfusión plaquetaria.

Los fetos infectados por B19 con hydrops, pueden ser tratados con inyecciones de gammaglobulina hacia la cavidad peritoneal con inmunoglobulina rica en B19; de esta manera, difiriendo el riesgo de transfusiones intrauterinas (4,13). Nosotros no requerimos intervenciones fetales en nuestro caso. En recientes investigaciones, en los reportes histopatológicos de placentas de mujeres con la infección adquirida se ha observado el aumento de células T e IL-2 denotando la importancia de la respuesta inmune de las células T y las citocinas inflamatorias, las cuales pueden ser consideradas para crear una vacuna efectiva contra el B19 (14).

## CONCLUSIONES

El diagnóstico del SH y el manejo terapéutico oportuno puede resultar en una exitosa resolución perinatal. Por estas razones, la consejería individual a mujeres en riesgo puede reducir el número de muertes materno-fetales innecesarias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chmait RH, Meimin DL, Koo CH, Huffaker J. Hemophagocytic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:1022-4.
2. Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3341-45.
3. Filipovich L, Henter JI, Janka G, Aricó M, Ishii E. Histiocytosis Association of America. Hemophagocytic Syndromes Diagnostic Guidelines. 2004.
4. García AM, Lozano MC, Fernández C. Infección por Erythrovirus B19. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:24-9.
5. Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:485-505.
6. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol* 2004;53:459-75.
7. Nyman M, Tolfvenstam T, Petersson K, Krassny C, Skjöldebrand-Sparre L, Broliden K. Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss. *Obstet Gynecol* 2002;99:795-8.
8. Gill DS, Spencer A, Cobcroft RG. High-dose gammaglobulin therapy in the reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1994;88:204-6.
9. Nakabayashi M, Adachi T, Izuchi S, Sugisaki A. Association of hypercytokinemia in the development of severe preeclampsia in a case of hemophagocytic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:467-71.

10. Enders M, Schalasta G, Baisch C, Weidner A, Pukkila L, Kaikkonen L, *et al*. Human parvovirus B19 infection during pregnancy-value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol* 2006;35:400-6.
  11. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:174-8.
  12. de Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2006;36:1-7.
  13. Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, Takahashi H, Kawakami Y, Furuya K. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin. *J Perinat Med* 2005;33:561-3.
  14. Jordan JA, Huff D, DeLoia JA. Placental cellular immune response in women infected with Human Parvovirus B19 during pregnancy. *Clin Diag Lab Immunol* 2001;8:288-92.
-

## Documentos

# PROFILAXIS DE SEPSIS NEONATAL PRECOZ POR STREPTOCOCCUS AGALACTIAE (GRUPO B) BASADA EN VACUNAS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Lorena Campodónico O. <sup>1</sup>, Adriana Doren V. <sup>a</sup>, Magdalena Cruz O. <sup>a</sup>, Fernando Abarzúa C. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Obstetricia y Ginecología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. <sup>2</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>a</sup> Interna de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## RESUMEN

El *Streptococcus agalactiae* o grupo B (SGB), es el principal agente de sepsis neonatal precoz. A pesar de los intentos de prevención de esta infección, aún no se logra la efectividad esperada. Es por esto que se ha intentado desarrollar una vacuna que pueda prevenir la mayoría de las patologías que esta bacteria produce, incluyendo la sepsis neonatal precoz y tardía. De esta manera se evitarían las limitaciones actuales de la profilaxis antibiótica. Los intentos de crear una vacuna han incluido la utilización de polisacáridos del SGB tanto puros como asociados a proteínas como el toxoide tetánico. También, se han usado proteínas específicas de la cápsula que tienen potencial efectividad como factores inmunogénicos. Las vacunas conjugadas son las más estudiadas en la actualidad, habiendo completado estudios clínicos en fase II, tanto en adultos sanos como en embarazadas. Al ser la sepsis neonatal una complicación grave aún no controlada óptimamente, la creación de una vacuna contra este patógeno sería de gran impacto en salud pública. Se presentan los diferentes tipos de vacunas desarrolladas y el estado de avance en el que se encuentran.

**PALABRAS CLAVE:** *Streptococcus agalactiae, sepsis neonatal precoz, vacuna*

## SUMMARY

*Streptococcus agalactiae* or group B, is the mayor causing agent of early onset neonatal sepsis. Although mayor prevention strategies have been made, the expected effectiveness hasn't been achieved. That's why efforts have been made to develop a vaccine that can prevent most of the diseases these bacteria can produce, including early and late onset neonatal sepsis. These way, actual antibiotic prophylaxis limitations can be avoided. Attempts include the utilization of *Streptococcus* group B polysaccharides in their pure state or combined with proteins as tetanic toxoid. Specific capsule proteins have been used also because of their potential effectiveness as immunogenic factors. Overall vaccines conjugated ones are the most studied, having completed phase II clinical trials in healthy adults and pregnant women. Neonatal sepsis is a severe complication that has not been controlled yet, so the creation of a vaccine against this pathogen would be of great impact in public health. We introduce now the different developed vaccines and their state of progress.

**KEY WORDS:** *Streptococcus agalactiae, early neonatal sepsis, vaccine*

## INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus agalactiae* o *Streptococcus* grupo B (SGB) es un diplococo gram positivo que infecta fundamentalmente a pacientes en edades extremas de la vida, siendo una causa importante de morbimortalidad en los recién nacidos. En las últimas décadas esta bacteria ha jugado un rol preponderante en la sepsis neonatal precoz en el mundo, sobretodo en prematuros (1,2), asociándose a una letalidad entre 5 y 20% en países desarrollados y a un importante porcentaje de secuelas, principalmente neurológicas (30%) (3). Si bien el SGB suele ser asintomático en las madres, puede ser causante de infección del tracto urinario, endometritis, corioamnionitis, rotura prematura de membranas, sepsis, y rara vez, meningitis (4,5).

Aproximadamente el 20% de las embarazadas, tanto en Chile como en el mundo, presentan colonización vaginal – anal por SGB (6-9). La transmisión vertical se produce principalmente durante el trabajo de parto. Uno a 2% de los recién nacidos de madres portadoras desarrollarán sepsis (3).

Debido al alto impacto del SGB en la morbimortalidad de los recién nacidos se han desarrollado múltiples estrategias de prevención de sepsis neonatal basadas en el tratamiento antibiótico intraparto, ya sea según tamizaje para colonización o en base a factores de riesgo (1,10,11). La recomendación actual del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), por considerarse la más costo efectiva (12,13), consiste en administrar profilaxis antibiótica durante el parto a todos los partos prematuros o aquellas embarazadas tanto con urocultivo positivo a SGB como con antecedente de sepsis neonatal previa por SGB; si la paciente llega a término sin esos antecedentes se debe realizar un cultivo vaginal-anal, que de resultar positivo para SGB debe llevar a la administración de antibióticos intraparto (13,14). Con este método se lograría reducir la incidencia de infección neonatal en alrededor del 80 a 90% (3,4,13,15-20).

A pesar del gran avance en la prevención de la sepsis por SGB, ha surgido preocupación con respecto a la administración de antibióticos intraparto ya que no está exenta de complicaciones. Se debe considerar que es un procedimiento intravenoso, de alto costo, que podría desarrollar resistencia a este patógeno y, asimismo, constituir un riesgo materno por reacciones adversas a drogas. Además, una misma mujer puede llegar a requerir profilaxis en más de un parto. Por lo demás, si bien es cierto

que reduce la aparición de sepsis neonatal precoz, se ha visto que la incidencia de sepsis neonatal tardía permanece invariable, al igual que la tasa de óbitos y partos prematuros asociados a SGB (21-24). Por esta razón, se han buscado estrategias de prevención alternativas como la implementación de vacunas que produzcan inmunogenicidad de larga duración tanto en las madres como en sus neonatos.

### Vacuna anti *Streptococcus* grupo B

La investigación se ha enfocado en obtener una vacuna que sea universalmente efectiva, segura y logre una inmunogenicidad adecuada y duradera capaz de prevenir la mayoría de las infecciones neonatales, incluyendo la sepsis precoz y tardía. Esto ha constituido un gran reto para los investigadores porque hay distintos serotipos de SGB con diferentes distribuciones geográficas. En Estados Unidos, se ha visto que los serotipos más frecuentemente asociados a enfermedad neonatal son el tipo Ia (40%), tipo III (30%), y más recientemente, el tipo V (15%). El porcentaje restante corresponde principalmente a los serotipos Ib y II (1,25,26). En Chile, los serotipos más prevalentes son el Ia, II y III, siendo el tipo III el más frecuentemente asociado a colonización vaginal en embarazadas y sepsis neonatal (27-29).

En la década del 30 se iniciaron los primeros estudios acerca de los antígenos del SGB y su posible participación en la inducción de inmunidad (30). La superficie del *Streptococcus agalactiae* es de gran importancia en la patogénesis de este microorganismo pues en ella se encuentran estructuras encargadas de proveer defensa y virulencia a la bacteria, permitiendo por ejemplo la adhesión, invasión e injuria directa a los tejidos blanco. Está constituida principalmente por una cubierta polisacárida que posee insertas dentro de ésta una variedad de proteínas. Los dos principales polisacáridos de superficie son el carbohidrato grupo B y el polisacárido capsular (CPS) (31). El carbohidrato grupo B es común a todas las cadenas, no posee factor de virulencia y ha demostrado ser un mal candidato para el desarrollo de vacunas (32-34). El CPS, en cambio, es específico para cada serotipo. El desarrollo de vacunas se basa principalmente en dos estrategias que apuntan a antígenos específicos para cada serotipo presentes en el *Streptococcus*: los CPS y las proteínas de membrana (Tabla I).

**Tabla I**  
**ESTUDIOS DE POTENCIALES ANTÍGENOS PARA SU USO COMO VACUNAS (35)**

Vacunas con polisacáridos	Estudio Preclínico	Estudio Clínico
Ag. Grupo B	Sí	No
Ia	Sí	Fase 1 y 2
Ib	Sí	Fase 1 y 2
II	Sí	Fase 1 y 2
III	Sí	Fase 1 y 2
V	Sí	Fase 1
VI	Sí	No
VIII	Sí	No
Vacunas con proteínas capsulares		
C alfa	Sí	No
C beta	Sí	No
C epsilon	No	No
Rib	Sí	No
R	No	No
Simil – alfa tipo V/VIII	Sí	No
C5a peptidasa	Sí	No
Sip	Sí	No

*Vacunas de polisacáridos:* Los anticuerpos maternos contra los polisacáridos capsulares específicos de la bacteria serían protectores; sin embargo, muchas de las mujeres colonizadas no tienen niveles suficientes de anticuerpos al momento del parto, existiendo una correlación directamente proporcional entre los niveles de inmunoglobulina G (IgG) contra CPS y la edad materna (36). A su vez, el riesgo de sufrir infección en el recién nacido, es inversamente proporcional a los niveles de anticuerpos contra el CPS encontrados en el suero materno, ya que éstos cruzan la barrera placentaria (37). Sería por esta razón que los neonatos de madres adolescentes tendrían mayor riesgo de presentar sepsis por SGB.

En la década del 70 se demostró que los anticuerpos contra los polisacáridos capsulares protegían pasivamente a animales de laboratorio expuestos a *Streptococcus agalactiae* (38). Estas observaciones llevaron a la producción de polisacáridos purificados, que se probaron por primera vez en humanos en la década del 80, demostrando

ser seguros, pero de baja inmunogenicidad, que alcanzó sólo el 60% (34). Se estudió en mujeres cursando el tercer trimestre de embarazo una vacuna de CPS tipo III no conjugada que mostró ser segura y evidenció el traspaso de IgG al feto, al comprobar niveles de anticuerpo en la sangre del cordón umbilical, pero la respuesta inmune lograda fue baja y similar a la observada en personas no embarazadas (34).

Algunos ensayos mejoraron la eficacia conjugando los preparados de CPS a proteínas transportadoras mediante unión covalente. Algunos de los transportadores usados han sido el toxoide tetánico, una proteína inmunogénica capaz de inducir respuesta en los linfocitos T; y la subunidad recombinante de la toxina B del cólera (CTB) que se administra intranasalmente para aumentar la respuesta inmunogénica en la mucosa (39). Nuevos estudios clínicos en fase I sugieren que la mutación del toxoide de la difteria, o CRM<sub>197</sub>, podría lograr también una adecuada respuesta (40).

Se ha testeado preclínicamente en forma separada cada uno de los nueve serotipos combinados con toxoide, pero no ha existido respuesta cruzada. En modelos animales solamente se han podido combinar exitosamente en forma simultánea cuatro serotipos del toxoide (tipos Ia, Ib, II y III) (17). En humanos se ha probado la vacuna bivalente de serotipos II y III asociado a toxoide tetánico, con respuesta inmunogénica equivalente a la obtenida con vacunas monovalentes (41).

Siendo el toxoide tetánico seguro y eficiente al ser administrado como vacuna a embarazadas, se realizó un nuevo estudio en gestantes cursando el tercer trimestre con vacuna monovalente para el serotipo III, pero esta vez conjugada con toxoide, que mostró buena tolerancia y una producción de anticuerpos capaz de prevenir enfermedad (42). En estudios de seguimiento se ha comprobado que los anticuerpos se traspasan al feto, y éstos perduran incluso hasta los 2 meses de vida (40).

No obstante ninguna proteína transportadora ha demostrado ser ideal, ya que estas son dosis-dependientes y se necesitaría alguna que permita la conjugación con el mayor número de polisacáridos con poca cantidad de la misma. Además, es necesario crear una vacuna multivalente contra al menos los cinco serotipos más prevalentes, lo cual hasta ahora no se ha logrado.

Otras proteínas en estudio para su utilización en vacunas conjugadas, son el antígeno anti core recombinante antihepatitis B de pato y microesferas biodegradables conteniendo CPS tipo III y un potente adyuvante inmunoestimulante sintético, las cuales tienen respuesta sistémica y local; por tanto podrían administrarse por vía oral, vaginal, intramuscular e intranasal.

*Vacunas con proteínas de SGB:* El uso de las proteínas de membrana del SGB confiere grandes ventajas pues las vacunas no necesitarían ser polivalentes al encontrarse éstas presentes en la mayoría de las cadenas. Estudios sugieren que estas proteínas en combinación con polisacáridos de cualquier serotipo actuarían como adyuvantes para estimular la producción de anticuerpos (43). Es por esta razón que se ha preferido utilizar como transportador de las vacunas conjugadas con CPS estas proteínas por sobre otras ajenas a la composición del SGB, como el toxoide tetánico.

Una de la proteínas utilizadas ha sido la C5a peptidasa, una serin-proteasa ubicada en la superficie celular que inactiva la C5a, un potente quimiotáctico de neutrófilos. Un estudio en ratones utilizando C5a peptidasa en conjunto con CPS de serotipo VI mostró un aumento en el clearance del SGB en los pulmones, lo que indicaría una poten-

cial acción inmunogénica (43). Por otro lado, se ha observado que esta proteína tiene capacidad opsonica y promueve la fagocitosis del SGB por parte de los macrófagos (44).

El componente  $\beta$  de la proteína C produce respuesta inmunogénica en modelos animales cuando se administra conjugada a CPS tipo III (45). Otras proteínas en estudio son la LmbP (laminin binding protein) y la LrrG (leucine rich repeat protein), ambas presentes en todas las cadenas de SGB, cuya utilidad como parte de una vacuna aún no ha sido dilucidada (46).

Una de las proteínas de superficie que parece ser más promisorias es la Sip (surface immunogenic protein), que ha sido identificada en todo los serotipos y eficientemente reconocida por anticuerpos específicos. En ratones se ha reportado protección cruzada contra varios serotipos, lo que demostró la gran potencialidad del Sip como candidata a una vacuna universal (47). Se ha estudiado que las mujeres embarazadas poseen naturalmente anticuerpos contra esta proteína, siendo mayor la concentración cuando éstas se encuentran colonizadas por SGB o cuando hay antecedentes de embarazos previos. Esta evidencia sugiere que a mayor exposición a SGB mayor respuesta inmunogénica, y su vez, existiría una relación lineal entre los niveles de anticuerpos maternos y los del neonato (48). En estos recién nacidos los niveles de anticuerpos persistieron elevados hasta los 2 meses de vida. A diferencia de los anticuerpos contra los polisacáridos, los contra el Sip no se correlacionan con la edad materna. Por todos estos motivos, nuevamente Sip parece ser una candidata ideal para el desarrollo de una vacuna futura.

### **Perspectivas futuras**

Debido al parcial éxito logrado con las técnicas convencionales para la creación de una vacuna contra SGB, se han intentado nuevas estrategias basadas en la secuencia genómica de esta bacteria.

En Julio de 2005, Maione y cols (49), publicaron el análisis del genoma de ocho cadenas de SGB que representaban a cinco serotipos (Ia, Ib, II, III y V) identificando proteínas capsulares y secretoras, las cuales se podrían utilizar para la producción de anticuerpos en forma recombinante. De todas las proteínas identificadas, 312 fueron estudiadas como potenciales vacunas. De éstas, sólo cuatro resultaron ser inmunogénicas en ratones: la proteína Sip y tres correspondientes a proteínas de anclaje que forman parte de estructuras similares a los pili. Estas vacunas combinadas eran altamente

**Tabla II**  
**ESTADO ACTUAL DEL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL SGB: VACUNAS DE POLISACÁRIDOS (55)**

Tipos	Ventajas	Limitación
Tipo III no modificada	Segura y bien tolerada en estudio fase I (34).	Sólo 60% de respuesta inmunogénica.
Conjugada tipo III	Mayor inmunogenicidad al acoplarse a proteína inmunogénica (toxóide tetánico).	Deben ser multivalentes para proveer suficiente cobertura.
Conjugada serotipos: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII.	Estudios preclínicos favorables (56-60).	Deben ser multivalentes para proveer suficiente cobertura.
Conjugada bivalente (tipo II y III).	Bien tolerada.	Se requieren más estudios para evaluar interferencia cuando se administran vacunas con distintos serotipos (26, 61).
Conjugada multivalente (tipo Ia, Ib, II, III y V)	Incluiría los cinco serotipos más frecuentes en Estados Unidos (1,25,26).	Puede no ser efectiva en otras regiones del mundo, que tengan distinta prevalencia de serotipos.

**Tabla III**  
**ESTADO ACTUAL DEL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL SGB: VACUNAS CON PROTEÍNAS CAPSULARES (55)**

Tipos	Ventajas	Limitación
C5a peptidasa	Proteína presente en todos los serotipos, sin variabilidad antigénica. Al conjugarse con CPS induce anticuerpos opsómicamente activos (44).	Progreso hacia potencial vacuna desconocido.
Componente de proteína C	Produce inmunidad en modelos animales (62).	Proteína presente sólo en el 20% de los serotipos.
LmbP	Presente en la mayoría de los serotipos	Progreso hacia potencial vacuna desconocido (63).
Sip	Presente en todos los serotipos. Induce respuesta inmunogénica en modelos animales y respuesta cruzada (47,48).	Función biológica no bien dilucidada.
LrrG	Induce protección (46).	Progreso hacia potencial vacuna desconocido.

efectivas en prevenir la infección para todas las cadenas del SGB circulantes (50,51).

La utilización de la técnica genómica para el desarrollo de la vacuna tiene numerosas ventajas, como la rapidez y la posibilidad de detectar varios antígenos simultáneamente. Esto confiere gran validez a estos estudios, sin embargo, se encuentran también en estadios preclínicos y se piensa que aún queda tiempo antes que sean probadas en humanos, y más aún para verlas en el comercio.

Se ha implementado nuevas técnicas basadas en estudios proteómicos, los que a diferencia de los basados en el genoma, nos proporcionan información sobre los cambios post transcripcionales que sufren las proteínas, los que pueden ser fundamentales para su actividad (52). Se realizó un estudio en conejos en el que se usaron proteínas obtenidas a través de este método, seis de las cuales se desconocían previamente, y dos de éstas demostraron generar inmunogenicidad (31). Estos hallazgos demostraron que la proteómica es una estrategia promisoría en la identificación de candidatos para vacunas, sin embargo, esta técnica no da información acerca de proteínas expresadas in vivo.

A raíz de esta limitación, surgió una nueva estrategia basada en el STM (*Signature Tag Mutagenesis*) que permite identificar genes que son esenciales en la virulencia de los patógenos y que eran desconocidos para otras técnicas (53), así como proteínas expresadas in vivo.

## CONCLUSIONES

La inmunización ofrece numerosas ventajas por sobre la quimioprofilaxis como método de prevención de la sepsis por SGB: es menos invasiva, no requiere nuevas dosis en cada embarazo, no se relaciona con la aparición de resistencia antimicrobiana y tiene el potencial de prevenir tanto la sepsis neonatal precoz como la tardía.

Sin embargo, pudiese existir aprehensión por parte de la comunidad de obstetras en relación a la utilización de una vacuna administrada durante el embarazo. Aunque hay vacunas como la de influenza y el tétanos que se consideran seguras durante éste, aún no se ha implementado una cuyo uso sea exclusivo durante la gestación (5). Por otra parte, se ha estudiado la opinión de mujeres embarazadas con respecto a recibir una inmunización y la mayoría de éstas se mostró reticente, lo que podría mejorarse mediante la entrega de información detallada acerca de los riesgos y beneficios de la misma (54). En experiencia de los autores, cuando se les explica la utilidad de la vacuna antiinfluenza durante el embarazo (en nuestro país las gestantes forman parte del grupo susceptible que debe vacu-

narse), la mayoría prefiere hacerlo.

Además de lo descrito, existen otros factores que influyen en la implementación de un programa de vacunas, por ejemplo la distribución geográfica de los serotipos, factores económicos, y dudas acerca del momento más apropiado para administrar la inmunización a las mujeres. Con respecto a esto último, en la actualidad se plantea que el inicio del tercer trimestre de embarazo sería óptimo para la vacunación, de modo de lograr niveles de anticuerpos adecuados al momento del parto y evitar el potencial riesgo teratogénico. Eventualmente las adolescentes podrían ser las candidatas a recibir esta vacuna, teniendo en cuenta el tiempo entre vacunación y concepción, y la longevidad de los anticuerpos (16).

Para asegurar la creación de una vacuna universalmente efectiva es importante mantener una monitorización continua de la distribución de los serotipos más prevalentes.

A pesar de los numerosos esfuerzos realizados y los logros alcanzados (Tabla II y III), aún no se ha podido obtener la vacuna ideal contra el SGB. Sin embargo cada vez parece más aceptado que la inmunización sería la estrategia preventiva de preferencia, por lo que la prioridad de las futuras investigaciones debe basarse en la búsqueda de este objetivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal Infections due to Group B Streptococci. American College of Obstetricians and Gynaecologists 2004; 104, No.5, part 1:1062-76.
2. Guzmán A, Abarzúa F, Belmar C, García P. Resultados de la aplicación del protocolo basado en screening para la búsqueda de Streptococcus agalactiae en el tercer trimestre del embarazo. Posible impacto sobre la sepsis neonatal precoz por este agente. Rev Chil Infectol 2001;18:187-92.
3. Tapia JL, Reichard C, Saldías MI, Abarzúa F, Pérez ME, González A, et al. Sepsis Neonatal en la era de la profilaxis antimicrobiana prenatal. Rev Chil Infect 2007;24(2):111-6.
4. American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG Committee Opinion: number 279, December 2002. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Obstet Gynecol 2002;100:1405-12.
5. Schuchat A. Group B Streptococcus. Lancet 1999;353(9146):51-6.
6. Zaleznik D, Rench M, Platt R, Lee L, Baker J. Invasive disease due to group B Streptococcus in pregnant women and neonates for diverse population groups. Clin Infect Dis 2000;30(2):276-81.
7. Hafner E, Rosen A, Phillip K. Group B streptococci during pregnancy: Comparison of two screening and treatment protocols. Am J Obstet Gynecol 1998;179(3)Part 1:677-81.

8. Stoll B, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998;1117:499-503.
9. Abarzúa F, Guzmán AM, Belmar C, Becker J, García P, Rioseco A, *et al.* Prevalencia de colonización por *Streptococcus agalactiae* (grupo b) en el tercer trimestre del embarazo. Evaluación del cultivo selectivo. Experiencia en 2192 pacientes. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67(2):89-93.
10. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973;82:707-18.
11. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Eng J Med* 1986;314:1665-9.
12. Colbourn TE, Assenburg C, Bojke L, Philips Z, Welton NJ, Claxton K, *et al.* Preventive strategies for group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost effectiveness and value of information analyzes. *BMJ* 2007;335:622-3.
13. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2002; 51(RR 11):1-22.
14. Small F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;(3):1-5.
15. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103:e77.
16. Schrag S, Zywicki S, Farley MM, Reingold A L, Harrison L, Lefkowitz L, *et al.* Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
17. Platt J S, O'Brien W F. Group B streptococcus: prevention of early-onset neonatal sepsis. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:191-6.
18. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 1997;99:489-96.
19. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: strategy development using decision analysis. *Pediatrics* 1999;103:e76.
20. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, *et al.* For the Active Bacterial Core Surveillance Team. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Eng J Med* 2002;347:233-9.
21. Beal S, Dancer S. Antenatal prevention of neonatal group B streptococcal infection. *Gynaecol Perinat Pract* 2006;6:218-25.
22. Patten S, Robinson A, Manning S, Mucenski M, Vidakovich J, Dele H. Vaccination for group B streptococcus during pregnancy: attitudes and concerns of women and health care providers. *Soc Sci Med* 2006;63:347-58.
23. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A, Wright L, Carlo WA, Ehrenkranz RA, *et al.* Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very low birth weight infants. *N Eng J Med* 2002;347:240-7.
24. Eschenbach D. Prevention of neonatal group B streptococcal infection. *N Eng J Med* 2002;347:280-1.
25. Lin F Y, Clemens J D, Azimi P H, Regan J A, Weisman L E, Philips J B 3rd, *et al.* Capsular polysaccharide types of group B streptococcal isolates from neonates with early onset systemic infection. *J Infect Diseases* 1998;177(3):790-2.
26. Paoletti LC, Madoff LC. Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Semin Neonatol* 2002;7:315-23.
27. Lämmler C, Schwarz S, Wibawan IWT, Ott E, Bopp B, Martínez-Tagle A. Comparison of streptococci of serological group B isolated from healthy carriers and active disease in Chile. *J Med Microbiol* 1995;42:161-4.
28. Martínez MA, Ovalle A, Duran C, Reid I, Urriola G, Garay B, *et al.* Serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de *Streptococcus agalactiae*. *Rev Méd Chile* 2004;132:549-55.
29. Rojo P, Araya P, Martínez MA, Hormazábal JC, Maldonado A, Fernández J. Caracterización molecular en aislados chilenos de *Streptococcus agalactiae*. *Rev Méd Chile* 2008;136:606-12.
30. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933;57:571-3.
31. Hughes MJ, Moore J, Lane J, Wilson R, Pribul P, Younes Z, *et al.* Identification of mayor outer surface proteins of streptococcus agalactiae. *Infect Immun* 2002;70(3):1254-9.
32. Lancefield RC, McCarty M, Everly WN. Multiple mouse-protective antibodies directed against group B streptococci. Special Reference to antibodies effective against protein antigens. *J Exp Med* 1975;142:165-79.
33. Marques MB, Kasper DL, Shroff A, Michon F, Jennings HJ, Wessels MR, *et al.* Functional activity of antibodies to the group B polysaccharide of group B streptococci elicited by a polysaccharide-protein conjugated vaccine. *Infect Immun* 1994;62:1593-99.
34. Baker CJ, Rench MA, Edwards MS, Carpenter RJ, Hays BM, Kasper DL. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. *N Engl J Med* 1988;319:1180-5.
35. Paoletti L, Madoff L, Baker C. Vaccines for the prevention of group B streptococcal disease. *Uptodate* 2007.
36. Baker CJ, Webb BJ, Kasper DL, Yow MD, Beacher CW. The natural history of group B streptococcal colonization in the pregnant women and her offspring; Determination of serum antibody to capsular polysaccharide from type III group B *Streptococcus*. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137(1):39-42.
37. Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, Ferrieri P, Zaleznik DF, Baker CJ, *et al.* Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:498-503.
38. Lancefield RC, McCarty M, Everly WN. Multiple mouse-protective antibodies directed against group B streptococci. Special reference to antibodies effective against protein antigens. *J Exp Med* 1975;142:165.
39. WHO. State of the art of vaccine research and development: Initiative for vaccine research. 2005. Hallado en: [http://www.who.int/vaccine\\_research/documents/Dip%20814.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/documents/Dip%20814.pdf).

40. Paoletti LC. Potency of clinical group B streptococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2001;19:2118-26.
  41. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Child* 2003;88:375-8.
  42. Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21:3468-72.
  43. Michel JL, Madoff LC, Kling DE, Kasper DL, Ausubel FM. Cloned  $\alpha$  and  $\beta$  C protein antigens of group B streptococci elicit protective immunity. *Infect Immun* 1991;59:2023-8.
  44. Cheng QI, Carlson B, Pillai S, Eby R, Edwards EL, Olmsted S, *et al.* Antibody against surface-bound C5a peptidase is opsonic and initiates macrophage killing of group B streptococci. *Infect Immun* 2001;69(4):2302-8.
  45. Madoff LC, Paoletti SC, Tai JY, Kasper DL. Maternal immunization of mice with group B streptococcal type III polysaccharide-  $\beta$  C protein conjugate elicits protective antibody to multiple serotypes. *J Clin Invest* 1994;94:286-92.
  46. Seepersaud R, Hanniffy SB, Mayne P, Sizer P, Le Page R, Wells JM. Characterization of a novel leucine rich repeat protein antigen (LrrG) from group B streptococci that elicit protective immunity. *Infect Immune* 2005;73:1671-83.
  47. Brodeur BR, Boyer M, Charlebois I, Hamel J, Couture F, Rioux C, *et al.* Identification of group B streptococcal Sip protein, which elicits cross-protective immunity. *Infect Immune* 2000;68:5610-8.
  48. Manning S, Wood S, Kasha K, Martin D, Rioux S, Brodeur BR, *et al.* Naturally occurring antibodies for the group B streptococcal surface immunogenic protein (Sip) in pregnant women and new born babies. *Vaccine* 2006;24:6905-12.
  49. Maione D, Margarit I, Rinaudo CD, Massignani V, Mora M, Scarselli M, *et al.* Identification of a universal group B streptococcus vaccine by multiple genome screen. *Science* 2005;309:148-50.
  50. Lauer P, Rinaudo CD, Soriani M, Margarit I, Maione D, Roberto Rosini, *et al.* Genome analysis reveals pili in group B streptococcus. *Science* 2005;309:105.
  51. Lan R, Reeves PR. Intraspecies variation in bacterial genomes: the need for a species genome concept. *Trends Microbiol* 2000;8:396-401.
  52. Humphrey-Smith I, Cordwell SJ, Blackstock WP. Proteome research: complementarity and limitations with respect to the RNA and DNA worlds. *Electrophoresis* 1997;18:1217-42.
  53. Jones AL, Knoll KM, Ruben CE. Identification of streptococcus agalactiae virulence genes in the neonatal rat sepsis model using signature tagged mutagenesis. *Mol Microbiol* 2000;37:1444-55.
  54. Patten S, Robinson A, Manning S, Mucenski M, Vidakovich J, Davies H. Vaccination for group B streptococcus during pregnancy: attitudes and concerns of woman and health care providers. *Soc Sci Med* 2006;63:347-58.
  55. Kumar A, Paoletti L, Glaser P, Dua M, Kumari P, Grandi G *et al.* Group B streptococcus: global incidence and vaccine development. *Nature Reviews Microbiology* 2006;4:932-42.
  56. Paoletti LC, Kasper DL. Conjugate vaccines against group B streptococcus types IV and VI. *J Infect Dis* 2002;186:123-6.
  57. Paoletti LC, Wessels MR, Rodewald AK, Shroff AA, Jennings HJ, Kasper DL. Neonatal mouse protection against infection with multiple group B streptococcal (GBS) serotypes by maternal immunization with a tetravalent GBS polysaccharide- tetanus toxoid conjugate vaccine. *Infect Immun* 1994;62:3236-43.
  58. Wessels MR, Paoletti LC, Kasper DL, DiFabio JL, Michon F, Holme K, *et al.* Immunogenicity in animals of a polysaccharide-protein conjugate vaccine against type III group B Streptococcus. *J Clin Invest* 1990;86:1428-33.
  59. Paoletti LC, Wessels MR, Michon F, Di Fabio JL, Jennings HJ, Kasper DL. Group B Streptococcus type II polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines. *Infect Immun* 1992;60:4009-14.
  60. Wessels M R, Paoletti L C, Rodewald A K, Michon F, DiFabio J, Jennings H J, *et al.* Stimulation of protective antibodies against type Ia and Ib group B streptococci by a type Ia polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Infect Immun* 1993;61:4760-66.
  61. Fernández M, Paoletti LC, Kasper DL, Rench MA, Baker CJ. Evaluation of a bivalent group B streptococcal polysaccharide- tetanus toxoid conjugate vaccine. In 37th annual meeting of the infectious diseases society of America; Philadelphia, PA; 1999.
  62. Madoff LC, Michel JL, Gong EW, Rodewald AK, Kasper DL. Protection of neonatal mice from group B streptococcal infection by maternal immunization with  $\beta$ C protein. *Infect Immun* 1992;60:4009-14.
  63. Heath PT, Feldman RG. Vaccination against group B Streptococcus. *Expert Rev Vaccines* 2005;4:207-18.
-

## Revista de Revistas

# Un estudio aleatorizado controlado de sulfato de magnesio para la prevención de parálisis cerebral (1)

Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Alexander JM, Harper M, Thorp JM Jr, Ramin SM, Malone FD, Carpenter M, Miodovnik M, Moawad A, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GD, Langer O, Caritis SN, Roberts JM; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2008;359(9):895-905.

Análisis crítico: Claudio Vera P-G.<sup>1, 2</sup>, Jorge Carvajal C., PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup> Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

### RESUMEN (1)

**Antecedentes:** Investigaciones sugieren que la exposición fetal a sulfato de magnesio antes de un parto prematuro podría reducir el riesgo de parálisis cerebral. **Objetivo:** Evaluar el uso de sulfato de magnesio en la prevención de parálisis cerebral en parto prematuro. **Métodos:** Estudio multicéntrico, controlado por placebo, doble ciego que asignó en forma aleatorizada mujeres con inminente riesgo de parto prematuro entre las 24 y 31 semanas de gestación a recibir sulfato de magnesio, administrado en bolo endovenoso de 6 g seguidos de una infusión continua de 2 g por hora, o placebo. El resultado compuesto primario considerado fue: óbito o muerte infantil al año de vida o edad corregida o parálisis cerebral moderada o severa a los 2 años o más de edad corregida. **Resultados:** Un total de 2241 embarazadas fueron aleatorizadas. Las características de base fueron similares para ambos grupos. El seguimiento se logró para el 95,6% de los niños. La tasa del resultado primario no resultó significativamente diferente en el grupo de sulfato de magnesio comparado con placebo (11,3% y 11,7%, respectivamente, RR: 0,97; 95% IC: 0,77 - 1,23). Sin embargo, en un análisis secundario pre especificado, parálisis cerebral moderada a severa resultó menos frecuente en el grupo de sulfato de magnesio (1,9% vs. 3,5%; RR: 0,55; 95% IC: 0,32

- 0,95). El riesgo de muerte no se diferenció significativamente entre los grupos (9,5% vs. 8,5%; RR: 1,12; 95% IC: 0,85 - 1,47). No se presentaron eventos adversos que comprometieran la vida materna. **Conclusiones:** La exposición a sulfato de magnesio antes de un parto prematuro temprano no redujo el riesgo combinado de muerte y parálisis cerebral severa o moderada; si bien, la tasa de parálisis cerebral en los sobrevivientes fue menor.

### ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

#### A.Relevancia clínica de la investigación

¿En embarazadas en alto riesgo de parto prematuro temprano viable, la profilaxis antenatal con sulfato de magnesio comparado con placebo, es capaz de prevenir el desarrollo de parálisis cerebral en sus hijos?

**Escenario clínico:** Cuando un prematuro sobrevive, está expuesto a un riesgo de compromiso neurológico que es mayor mientras más prematuro sea, hasta un tercio de todos los casos de parálisis cerebral se asocian a recién nacidos de muy bajo peso, los cuales incluyen a los prematuros extremos (2). Evidencia observacional asocia a niños que fueron expuestos a sulfato de magnesio antes de su nacimiento prematuro, con un menor riesgo de parálisis cerebral (3). Una reciente revisión sistemática de

la base de datos Cochrane sintetiza los posibles efectos neuroprotectores del sulfato de magnesio antenatal en prematuros, los estudios aleatorizados controlados fueron seleccionados con una búsqueda amplia hasta el 2006. Los 4 estudios incluidos agrupan el resultado perinatal y seguimiento de 3701 prematuros, sin detectarse efecto del sulfato de magnesio sobre mortalidad pediátrica y/o parálisis cerebral. Sin embargo, la evidencia de una menor tasa de disfunción motora (RR: 0,56; IC 95%: 0,33 - 0,97) en 2 estudios, hace planteable la necesidad de realizar estudios para evaluar en forma dirigida los potenciales beneficios neurológicos del sulfato de magnesio en su uso profiláctico (4). La reciente publicación de los resultados a 2 años del seguimiento de uno de los estudios incluidos en la mencionada revisión sistemática, no encontró diferencia significativa en el desarrollo de parálisis cerebral en los sobrevivientes (5). Se espera en forma expectante los resultados de estudios que estaban diseñados para responder la pregunta inicial en forma más precisa, cómo el estudio a analizar.

## B.El estudio (1)

*Diseño:* Estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico. *Pacientes:* Embarazos únicos o gemelares desde las 24 a 31 semanas de gestación en alto riesgo de parto prematuro espontáneo (rotura prematura de membranas 22 a 31 semanas o trabajo de parto prematuro, fase activa menos de 9 cm de dilatación, con indicación de interrupción en las próximas 2 a 24 horas). No fueron elegibles pacientes si se anticipó que el parto ocurriría en las próximas 2 horas o dilatación más de 8 cm, RPM <22 semanas, rechazo del equipo tratante, anomalías fetales mayores o muerte intrauterina, hipertensión o preeclampsia y otras contraindicaciones maternas. No se usó tocolisis en ninguna rama. *Intervención:* Sulfato de magnesio o placebo idéntico con carga de 6 g seguidos de mantención de 2 g/h, si no ocurría el parto la mantención se suspendía a las 12 horas y se reiniciaba con dosis de carga si la amenaza de parto reaparecía en más de 6 horas luego de haber suspendido. En presencia de preeclampsia o eclampsia se indicó sulfato de magnesio estándar. *Resultados medidos:* Se consideró a los embarazos como unidad de análisis primaria, el estudio se diseñó en torno al resultado primario compuesto de: óbito a muerte infantil hasta el año de vida o presencia de parálisis cerebral a los 2 años de edad corregida por prematuridad. Parálisis cerebral fue definida como presencia de 2 o más características como: retraso en  $\geq 30\%$  del desarrollo motor grueso con anomalía en el

tono muscular y presencia de alteraciones severas en reflejos y movimientos. Resultados secundarios incluyeron resultados maternos y complicaciones, complicaciones neonatales, parálisis cerebral a los 2 años, óbito, muerte infantil, resultado del puntaje de Bayley para el desarrollo infantil II. *Resultados:* Para el resultado primario muerte o parálisis cerebral moderada a severa en 11,3% (118/1041) de grupo con intervención y 11,7% (128/1095) en grupo placebo. El riesgo de parálisis cerebral moderada a severa fue menor en el grupo con sulfato de magnesio (1,9% vs 3,5%) que en el grupo placebo (Tabla I). En globo los eventos adversos fueron mayores en el grupo con sulfato de magnesio en forma consistente, sin diferencia en el riesgo de depresión respiratoria ni edema pulmonar. El tratamiento se discontinuó más frecuentemente en el grupo con sulfato de magnesio. No se encontraron diferencias en un amplio espectro de resultados neonatales.

## C.Análisis Crítico

*Validez interna:* Estudio aleatorizado con secuencia generada por computador y estratificado por centro clínico, gemelaridad y edad gestacional (<28 semanas o  $\geq 28$  semanas). No se explicita cómo se resguardó el ocultamiento de la secuencia de aleatorización, no se explicita quienes fueron ciegos, si bien el texto hace referencia probablemente a pacientes y tratantes. No se describe si los recolectores de datos o los evaluadores de los resultados fueron ciegos. Se describe con detalle el cálculo de tamaño muestral y el método de análisis interino, el tamaño se alcanzó completamente y el estudio no se terminó prematuramente. El seguimiento fue alto con 95,6% de los niños, se detallan los criterios utilizados para definir resultados faltantes. El análisis se describe concordante al principio de intención a tratar, exclusiones post aleatorización incluyen a 13 mujeres perdidas anteparto y 95 infantes perdidos luego del alta postparto, así para el análisis primario se consideraron los resultados de 1041 embarazos de 1096 asignados a sulfato de magnesio y 1095 de 1145 embarazos asignados a placebo (95% y 95,4% respectivamente). La baja pérdida de participantes hace poco probable que los resultados observados cambien en un peor escenario (todos los perdidos con alguno de los eventos son considerados como parte de los resultados a evaluar). Se describe cuales análisis de subgrupos estaban pre especificados y cuales se realizaron posteriormente. No se realizaron ajustes para múltiples comparaciones. Se analizó en forma independiente el componente de parálisis cerebral que resultó menos frecuente que el de mortalidad global

**Tabla I**  
**RESULTADOS DE SULFATO DE MAGNESIO VS PLACEBO PROFILACTICO ANTENATAL\*, EN EMBARAZOS EN RIESGO DE PARTO PREMATURO, PARA LA REDUCCION DE MUERTE O PARALISIS CEREBRAL A LOS 2 AÑOS O MAS DE SEGUIMIENTO**

Resultado	Sulfato de Mg (n: 1041)	Placebo (n: 1095)	RRR (95% IC)	NNT (95% IC)
Muerte	99	93	-11% (-40 a 17%)	-111 NNT 71 a infinito NNH 31 a infinito
Parálisis cerebral moderada a severa	20	38	45% (6 a 85%)	67 (36 a 500)
Parálisis cerebral moderada a severa o muerte	118	128	4% (-20 a 27%)	250 NNT 33 a infinito NNH 46 a infinito

Mg: magnesio. RRR: reducción relativa de riesgo (signo negativo significa aumento de riesgo).

NNT: número necesario a tratar. NNH: número necesario para dañar. IC: intervalo de confianza.

\* Resultados no ajustados de acuerdo a los datos publicados y analizados con CATmaker® Versión 1.1 Centre for Evidence-Based Medicine disponible en [www.cebm.net](http://www.cebm.net).

(análisis pre especificado). El resultado compuesto elegido es atingente para medir el efecto de sulfato de magnesio, los componentes (mortalidad general o parálisis cerebral moderada y severa) fueron elegidos con racionalidad biológica, considerando una jerarquía de eventos relacionados a un mismo efecto neuroprotector potencial del sulfato de magnesio en los cuales existe competencia entre los componentes (no se puede evaluar la presencia de parálisis cerebral a los 2 años si hubo muerte). Esta consideración tiene la ventaja de evitar atribuir un efecto beneficioso a la intervención si sólo se consideraran los eventos del componente menos grave en los sobrevivientes (6). Bajo estas consideraciones, los componentes no tienen la misma importancia para los pacientes y es posible que no ocurran con frecuencia similar, lo cual hace más difícil la interpretación de un resultado compuesto. En el estudio analizado el componente de mortalidad general, que no se redujo con la intervención, se presentó con mayor frecuencia que el componente de parálisis cerebral disminuyendo así la capacidad de encontrar diferencias en relación al efecto potencial de la intervención sobre parálisis cerebral cuando se evalúa el resultado compuesto.

**Comentarios:** Estudio controlado aleatorizado con

sub óptima descripción de elementos claves metodológicos que ayudarían a definir mejor el riesgo de sesgo en los resultados, que no encuentra efecto del sulfato de magnesio en prevención de muerte o parálisis cerebral (moderada o severa) a los 2 años de seguimiento. La disminución del riesgo observada para el análisis secundario del componente de parálisis cerebral debe ser interpretada en el contexto de los otros estudios que han analizado de manera similar y por seguimiento comparable, los mismos resultados antes de proponer que la profilaxis antenatal con sulfato de magnesio en pacientes de riesgo de prematuridad tiene algún beneficio neurológico a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, *et al*. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359(9):895-905.
2. Hack M, Costello DW. Trends in the rates of cerebral palsy associated with neonatal intensive care of pre-term children. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(4):763-74.
3. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95(2):263-9.

4. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD004661.
  5. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B y cols. [Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(3):278-88.
  6. Sackett DL. The tactics of performing therapeutics trials. En: Haynes B, Sackett DL, Gordon G and Tugwell P (eds). *Clinical Epidemiology: How to do clinical practice research*. Third edition. Lippincott William & Wilkins 2006;76-172.
-

## Crónica

# ACTA DE LA COMISIÓN DE PREMIOS AÑO 2007

---

En Santiago de Chile, con fecha 7 de Octubre de 2008, a las 17:30 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. Eugenio Suárez P. por los Miembros de la Comisión Dr. Pablo Escudero B. y Dr. Enrique Guilloff F., y por el Secretario General, Dr. Hernán Muñoz S., éste último con derecho a voz solamente; acuerdan otorgar los siguientes premios correspondientes al año 2007.

Premio "*DR. JORGE DÍAZ BRAVO*" año 2007, al mejor trabajo de Ingreso: "*PREVALENCIA DE PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN UNA POBLACION CHILENA USUARIA DE METODOS DE CRIBADO Y DIAGNOSTICO PRENATAL*" de los Drs. Mauro Parra C., Lorena Quiroz V., Sebastián Pérez B., Carlos Raú M., Rodrigo Terra A., Daniel Pedraza S., Hernán Muñoz S., Enrique Valdés R. Unidad de Medicina Materno-Fetal, Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Premio "*DR. JUAN MALFANTI*" año 2007, al mejor trabajo de casuística: Este premio se declaró desierto.

"Mención Honrosa" del premio "*Dr. Juan Malfanti*" año 2007, al trabajo: "*PRONOSTICO NEONATAL DEL RECIEN NACIDO DE MUY BAJO PESO: HOSPITAL REGIONAL DE PUERTO MONTT 2000-2005*" de los Drs. José Caro M., Gerardo Flores H. Erika Ortiz F., Carlos Anwandter Sch., Daniel Rodríguez A.

Premio "*DR. JUAN WOOD WALTERS*" año 2007, al mejor trabajo de Ginecología: "*CANCER CERVICOUTERINO ESTADIO III B TRATADO CON RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE BASADA EN CISPLATINO. EXPERIENCIA INICIAL HOSPITAL CARLOS VAN BUREN*" de los Drs. José Solís C., Mónica Silva V., Marielisa León P., Guillermo Merino H., Rodrigo Díaz B., Erasmo Bravo O., Christian Franck K., Javier Egaña F. Servicio de Oncología, Hospital Carlos Van Buren, Cátedra de Oncología, Escuela

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

Mención Honrosa del Premio "*Dr. Juan Wood Walters*" año 2007, al trabajo: "*IMPORTANCIA DE LA CISTOSCOPIA PARA ASEGURAR LA INDEMNIDAD DE LOS URETERES DESPUES DE CIRUGIA VAGINAL*" de los Drs. Jack Pardo S., Vicente Solà D., Paolo Ricci A. Enrique Guilloff F. Unidad de Uroginecología y Cirugía Vaginal, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Clínica Las Condes.

Premio "*DR. VÍCTOR MANUEL GAZITÚA GUZMÁN*" año 2007, al mejor trabajo de Obstetricia: Este premio se declaró desierto.

Mención Honrosa del premio "*Dr. Víctor Manuel Gacitúa Guzmán*" año 2007, al trabajo: "*EMBARAZO ECTOPICO: FACTORES DE RIESGO Y CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD EN UN GRUPO DE MUJERES CHILENAS*" de los autores María Teresa Urrutia S., Lauren Poupin B., Paula Alarcón A., Magdalena Rodríguez C., Loreto Stiven R., del Departamento de Salud de la Mujer, Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Premio "*DR. CARLOS MONCKEBERG BRAVO*" año 2007, al mejor trabajo de Perinatología: "*RESULTADO NEONATAL ADVERSO EN LA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS DE PRETERMINO SEGÚN EL MODO DE PARTO*" de los Drs. Alfredo Ovalle S., M. Angélica Martínez T., Ariel Fuentes G., Elena Kakarieka W., Carlos Aspillaga M., Ricardo Saavedra M., Sebastian Medel C. del Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y neonatología Hospital San Borja Arriarán, facultad de Medicina Universidad de Chile, programa de Microbiología I.C.B.M. Facultad de Medicina Universidad de Chile, Servicio de Anatomía patológica Hospital San Borja Arriarán.

Para dejar constancia firman: Drs. Enrique Guilloff, Pablo Escudero, Hernán Muñoz, Eugenio Suárez.

---



## How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) prevent pregnancy?

### Levonorgestrel-only emergency contraceptive pills:

- Inhibit or delay an egg from being released from the ovary when taken before ovulation;
  - Possibly prevent the sperm and the egg from meeting by affecting the cervical mucus or the ability of sperm to bind to the egg.
- 

### The Evidence:

#### Ovulation:

- A number of studies provide strong direct evidence that LNG ECPs prevent or delay ovulation. If taken before ovulation, LNG ECPs inhibit the pre-ovulatory luteinizing hormone (LH) surge, impeding follicular development and maturation and/or the release of the egg itself.<sup>1-7</sup> This is the primary and possibly the only mechanism of action for LNG ECPs

#### Implantation:

- One study has estimated effectiveness of LNG ECPs by confirming the cycle day by hormonal analysis (other studies used women's self-reported cycle date). In this study, pregnancies occurred only in women who took ECPs on or after the day of ovulation, while no pregnancies occurred in the women who took ECPs before ovulation, providing evidence that ECPs were unable to prevent implantation.<sup>8</sup>
- A number of studies have evaluated whether ECPs produce changes in the histological and biochemical characteristics of the endometrium. Most studies show that LNG ECPs have no such effect on the endometrium, indicating that they have no mechanism to prevent implantation.<sup>1,2,9</sup> One study found a single altered endometrial parameter only when LNG was administered prior to the LH surge, at a time when ECPs inhibit ovulation.<sup>10</sup>
- One study showed that levonorgestrel did not prevent the attachment of human embryos to a simulated (in vitro) endometrial environment.<sup>11</sup>
- Animal studies demonstrated that LNG ECPs did not prevent implantation of the fertilized egg in the endometrium.<sup>12,13</sup>

#### Sperm:

- LNG ECPs may interfere with sperm motility by thickening the cervical mucus, which prevents sperm from reaching the egg, thus inhibiting fertilization.<sup>14,15</sup> Levonorgestrel may also affect the ability of sperm to bind to an egg.<sup>16</sup>
- However, a recent study did not find any effect of LNG on the number of viable sperm found in the uterine flushings taken 36-60 hours after coitus and 24-48 hours after taking LNG ECPs.<sup>17</sup>
- Research on the effect of LNG ECPs on sperm is inconclusive.

#### Other facts:

- Emergency contraception is not the same as early medical abortion. EC is effective only in the first few days following intercourse before the ovum is released from the ovary and before the sperm fertilizes the ovum. Medical abortion is an option for women in the early stage of an established pregnancy, but requires a different drug from levonorgestrel.
- EC cannot interrupt an established pregnancy or harm a developing embryo.<sup>18,19</sup>

## Implications of the research:

- Inhibition or delay of ovulation is LNG ECP's principal mechanism of action.
  - Review of the evidence suggests that LNG ECPs cannot prevent implantation of a fertilized egg. Language on implantation should not be included in LNG ECP product labeling.
  - The fact that LNG ECPs have no demonstrated effect on implantation explains why they are not 100% effective in preventing pregnancy, and are less effective the later they are taken. Women should be given a clear message that ECPs are more effective the sooner they are taken.
  - ECPs do not interrupt a pregnancy (by any definition of the beginning of pregnancy). However, ECPs can prevent abortions by reducing unwanted pregnancies.
- 

## REFERENCES

1. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100(1): 65-71.
2. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64(4):227-234.
3. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63(3): 123-9.
4. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69: 373-377.
5. Croxatto HB, Brache V, Pavez m, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004; 70(6):442-450.
6. Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*. 2007; 75:372-7
7. Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63: 111-121
8. Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75: 112-118.
9. Meng CX, Andersson KL, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertility and Sterility* 2008 Jan 16 (Epub ahead of print)
10. Durand M, Seppala M, Cravioto M del C, Koistinen H, Koistinen R, Gonzalez-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71: 451-457.
11. Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction* 2007; 22(11): 3031-7.
12. Müller A, Llados C, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67:415-419.
13. Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes A, Parraguez VH, Croxatto HB Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new world monkey *Cebus apella*. *Human Reproduction* 2004; 19(6):1352-1356.
14. Kesseru E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertility and Sterility* 1975; 26(1):57-61.
15. Kesseru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10(4): 411-24.
16. Muncu MJ; Nascimento JAA; Rosano G; Faundes A; Bahamondes L. Doses of levonorgestrel comparable to that delivered by the levonorgestrel-releasing intrauterine system can modify the in vitro expression of zona binding sites of human spermatozoa *Contraception* 2006;73:97-101.
17. Do Nascimento JA, Seppala M, Perdigao A, Espejo-Arce X, Muncu MJ, Hautala L, Koistinen R, Andrade L, Bahamondes L. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodelin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Human Reproduction* 2007; 22(8):2190-5.
18. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci F, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertility and Sterility* 2005; 84(2):296-9.
19. Bigrigg A, Evans M, Gbolade B, Newton J, Pollard L, Szarewski A, Thomas C, Walling M. Depo Provera: Position paper on clinical use, effectiveness and side effects. *British Journal of Family Planning* 1999;25(2) 69-76.