

# REVISTA CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Fundada en 1935

*Directores Honorarios:*

Dr. Víctor M. Gacitúa T. †  
Dr. Héctor Cruz M. †  
Dr. Arturo de la Barra G. †  
Dr. Onofre Avendaño O. †

*Editor Jefe:*

Dr. Enrique Donoso S.

*Editores Asociados:*

Dr. Hernán Muñoz S.  
Dr. Mauricio Cuello F.

*Editor Emérito:*

Dr. Mario Herrera M.†

*Presidente:*

**DIRECTORIO**  
(Período 2010-2011)

Dr. Luis Martínez M.

*Vicepresidente:*

Dr. Hernán Muñoz S.

*Secretario General:*

Dr. Mauricio Cuello F.

*Tesorero:*

Dr. Omar Nazzari N.

*Secretarios Anuales:*

Dr. Carlos Schnapp Sch.  
Dr. José Arraztoa V.

*Directores:*

Dr. Eduardo Faúndez P.  
Dr. Álvaro Insunza F.  
Dr. Fernando Abarzúa C.



---

## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Los manuscritos enviados a la REVISTA CHILENA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA deberán ajustarse a las siguientes instrucciones:

Debe ser escrito en español, en tamaño carta, dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Se entregarán dos ejemplares idénticos de todo el texto, acompañados por una copia idéntica para PC, en CD, con espaciado de 1,5 líneas, con tamaño de letra de 12 puntos, tipo Arial o Times New Roman, justificada a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes deben entregarse en copias fotográficas de excelente calidad.

La extensión máxima de los Artículos de Investigación será de 2.500 palabras, los Artículos de Revisión de 3.000 palabras, los Casos Clínicos de 1.500 palabras y las Cartas al Editor de 1.000 palabras. Al pie de la página del título debe mostrarse un recuento computacional de palabras, contadas desde el inicio de la Introducción hasta el término de la Discusión (se excluyen del recuento la página del Título, el Resumen, los Agradecimientos, las Referencias, las Tablas y Figuras).

Todo manuscrito debe ser enviado con la DECLARACIÓN DE AUTORÍA que se encuentra en la última página de cada número de la revista, desde 2004.

### ARTÍCULOS ORIGINALES.

Deben ser originales e inéditos. El ordenamiento de las secciones del artículo debe iniciarse en nuevas páginas y será el siguiente:

1. **TÍTULO:** La primera página del manuscrito debe contener el título del trabajo. Debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación. Los autores serán identificados con su nombre de pila, apellido paterno e inicial del materno. Al término de cada nombre debe identificarse con número en superíndice el nombre del Departamento, Servicio e Institución a las que pertenece. Señale en letras minúsculas en superíndice a los autores no médicos, identificando su título profesional o su calidad de alumno universitario. En el pie de esta página debe incluir el nombre y la dirección del autor con quién se establecerá correspondencia (fax, teléfono y correo electrónico) y el recuento computacional de palabras.
  2. **RESUMEN:** La segunda página debe contener un resumen en español e inglés, de no más de 250 palabras, que describa los propósitos, el material y método, los resultados principales y las conclusiones más importantes. Los autores deben proponer de 3 a 10 palabras clave (Key Words).
  3. **INTRODUCCIÓN.** Breve exposición de los objetivos de la investigación y de la literatura estrictamente atinente al estudio. Limite su extensión, en lo posible, a no más de 200 palabras.
  4. **MATERIAL Y MÉTODO.** Describa la selección de los pacientes, animales de experimentación o tejidos y sus respectivos controles. Señale el número de casos u observaciones, los métodos estadísticos utilizados y el nivel de significación elegido. Si el estudio se efectuó en seres humanos, explicita si la investigación fue aprobada por el comité de ética de la Institución.
  5. **RESULTADOS.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica y concordante con el texto, las Tablas y las Figuras. Los datos no pueden presentarse simultáneamente en Tablas y Figuras. En el texto destaque las observaciones importantes, sin repetir todos los datos presentados en las Tablas o Figuras. No discuta los resultados en esta sección.
  6. **DISCUSIÓN.** Discuta los resultados obtenidos en su investigación y no una revisión del tema. No repita detalladamente datos que aparecen en RESULTADOS. Explicita las concordancias o discordancias de sus resultados con otros estudios. Conecte sus conclusiones con los propósitos del estudio establecidos en la INTRODUCCIÓN. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus resultados. Cuando sea apropiado proponga recomendaciones.
  7. **BIBLIOGRAFÍA.** Limite sus referencias a las más relevantes. Numérelas en el orden según aparecen en el texto, identificadas entre paréntesis por numerales arábigos al final de la frase o párrafo en que se las alude. La anotación de cada referencia debe ser la siguiente:
-

- 
- a) **Artículos de revistas.** Lista completa de autores si es de seis o menos, y seguido de "et al" si es mayor a 6. Sigue el título completo del artículo en su idioma original. Luego el nombre de la revista, abreviado según estilo usado en Index Medicus, año de publicación; volumen: página inicial y final del artículo. Ejemplo: Bianchi M, Berríos C, Villaseca P, Arteaga E. Patología endometrial en mujeres con sangrado anormal durante terapia de reemplazo hormonal. Rev Chil Obstet Ginecol 2003; 68(6): 487 - 490.
  - b) **Capítulos en libros.** Lista completa de autores. Título del capítulo. Lista completa de editores. Título del texto, número de edición, ciudad y nombre de la editorial, año de la edición, página inicial y final del capítulo. Ejemplo: Belizán JM, Villar J, Althabe F, Carroli G. Retardo del crecimiento fetal. En: Pérez A, Donoso E (eds). OBSTETRICIA. 3ª ed. Santiago: Editorial Mediterráneo, 1999; 532 - 544.
  - c) **Otras fuentes:** Materiales en Internet:
    - a. Sitios: Canadian Perinatal Health Report, 2000. Arbuckle T, Dzakpasu S, Liu S, Rouleau J, Rusen ID, Turner L, Wu Wen S. Hallado en: [www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/brch/reprod.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/brch/reprod.html). Acceso el 20 de enero de 2004.
    - b. Artículos de revistas: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [publicación periódica en línea] 1995. Jan-Mar [citada 1996 Jun 5]; 1(1):[24 pantallas]. Hallado en: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>  
Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.
  8. **Tablas, Figuras e Ilustraciones.** Deben ser originales y venir en hojas separadas, identificadas en numerales arábigos las figuras y romanos las tablas. Las fotomicrografías deben enfocar solo el sitio de interés. Las reproducciones de radiografías deben ser en positivo. Toda ilustración gráfica debe señalar su posición en el reverso, la identificación del autor y del estudio. Las imágenes digitalizadas deben venir en disquetes separados, claramente identificados en sus etiquetas el formato y la resolución. Las tablas y figuras deben tener un título que exprese claramente el contenido. Las figuras en color serán de costo de los autores. Las drogas deben designarse por su nombre genérico y no por su nombre comercial.

## CASOS CLÍNICOS.

Se aceptarán aquellos casos excepcionales que signifiquen un aporte científico de consideración de acuerdo a los parámetros internacionales. No deben incluir una revisión de la literatura.

## DOCUMENTOS.

Su objetivo es proporcionar conceptos actuales y avances sobre temas de la especialidad o relacionados con ella. Su extensión y características de texto deberán ser iguales a los artículos originales.

El Comité Editor se reserva el derecho de reducir los artículos, modificar su presentación y revisar el orden. El autor principal recibirá versión editada para su aprobación a su correo electrónico. También se reserva el derecho de rechazar trabajos o solicitar a los autores las modificaciones necesarias. Las ideas, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

Se recomienda a los autores leer las instrucciones establecidas por el International Committee of Medical Journal (ICMJE), traducidas al español por la Organización Panamericana de la Salud y publicadas en la Revista Panamericana de Salud Pública (Rev Panam Salud Pública 2004, 15(1):41-57); la versión original en inglés se encuentra en [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

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

Toda correspondencia debe ser enviada al Editor Jefe a las siguientes direcciones:

Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

Román Díaz 205, Dpto. 205 Providencia, Santiago de Chile.

Teléfono: 56-2-2350133. Fax: 56-2-2351294.

E-mail: [sochog@entelchile.net](mailto:sochog@entelchile.net).

Sitio Web: [www.sochog.cl](http://www.sochog.cl)

---

## In Memoriam

### Profesor Dr. Jaime Zipper Abragan

---



El 16 de marzo de 2011 fallece el Profesor Dr. Jaime Zipper Abragan. Nació el 20 de enero de 1926, hijo de don Gustavo Zipper y doña Juana Antonia Abragan, inmigrantes judíos originarios de Polonia, que se establecieron en Mulchén para luego trasladarse a Santiago.

Comenzó sus estudios en el liceo José Victorino Lastarria y a temprana edad ya se manifestaba su espíritu científico junto al deseo incontenible de saber cómo funcionan las cosas. Su hermana Perla recuerda que una mañana no encontró su muñeca nueva y salió a buscarla desesperada. Al llegar al dormitorio de su madre, ésta le explicó que la mente científica de su hermano se había impresionado tanto con el mecanismo que la hacía hablar y caminar, que trató por todos los medios de ubicar esta

función, separando todos sus componentes. Esta historia y otras tantas parecidas, hicieron que sus padres decidieran que finalizara sus estudios en el Internado Nacional Barros Arana.

Su primer año de Universidad lo cursó en la facultad de Odontología, donde conoció a su esposa, doña Irma Latorre Vicentini. Luego, inició sus estudios de Medicina en la Universidad de Chile, donde obtuvo el título de Médico Cirujano en 1953. Tuvo dos hijos, Luisa (médico-cirujano) y David (ingeniero comercial).

Fue uno de los líderes y pioneros en el desarrollo mundial de la contracepción, al crear en 1959 el primer dispositivo intrauterino (DIU) hecho en Chile, el anillo de Zipper, que consistía en un anillo fabricado en forma artesanal con nylon de pescar, con el cual ayudó a la población más vulnerable y sin acceso a contracepción efectiva, especialmente en la maternidad del Hospital Ramón Barros Luco, donde él trabajaba.

Durante los años 1961 y 1962 realizó un posgrado en Fisiología Reproductiva en la Worcester Foundation for Experimental Biology, en Estados Unidos, dirigido por el profesor Gregory Pincus, descubridor de la píldora contraceptiva. En 1963 obtuvo el título de "Profesor Asociado de Fisiología" en el Departamento de Fisiología y Biofísica de la Universidad de Chile. En el período 1967-1969 se desempeñó como Médico Jefe del Departamento de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud, en Suiza. En este cargo, pudo evaluar en su real magnitud el problema de la mortalidad materna, especialmente la secundaria a abortos por embarazos no deseados. Desde 1967 ejerció como Profesor asociado de Fisiología en el Departamento de Fisiología y Biofísica de la Universidad de Chile y en 1971 es nombrado profesor titular de la misma disciplina, comprometiéndose profundamente con la enseñanza a estudiantes de pre y posgrado.

Posteriormente, y conociendo el trabajo de Graffenberg, quién atribuía la eficacia de su anillo con

---

alambre de plata a este metal, desarrolló el concepto de los DIU activos con cobre, descubriendo, después de muchos ensayos en animales, que el metal utilizado por el médico alemán estaba contaminado en un 26% con cobre, siendo éste el metal que realmente aportaba el efecto contraceptivo.

En 1970 presentó por primera vez su dispositivo con cobre en la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, recibiendo el apoyo de la mayoría de sus colegas y la crítica acérrima de unos pocos, que no percibieron la futura trascendencia de este descubrimiento. El mismo año fue honrado en Estados Unidos por la American Fertility Society con el premio "*The Samuel L. Siegler Lecture*" y es invitado a exponer sobre el control de la fertilidad humana a través del uso de metales endouterinos, un tema que sería trascendente para la salud reproductiva mundial.

Junto a su gran capacidad científica e intelectual, el Dr. Zipper poseía una generosidad, cultura y sentido del humor excepcionales. En 1980, después de quedar asombrado con una de sus clases, tuve el honor de ser aceptado como su ayudante alumno en el Departamento de Fisiología Reproductiva de la Universidad de Chile. Ahí recuerdo la visita de médicos norteamericanos interesados en sus investigaciones. Uno de ellos le preguntó cuál había sido su motivación para desarrollar el DIU con cobre. El Dr. Zipper, apelando a su sentido del humor le contestó, "lo hice para que las minas de cobre chilenas tuvieran otro artículo más que exportar". Inicialmente hubo un silencio de los colegas extranjeros para luego, irse junto a nosotros y a continuación recibir la respuesta formal del Dr. Zipper.

Los DIU con cobre desarrollados por el Dr. Zipper siguen aportando en forma muy significativa a la disminución de los abortos y mortalidad materna a nivel mundial, siendo Chile el primer país en ser beneficiado con su trabajo.

Paralelamente al aporte realizado con los DIU con cobre, el Dr. Zipper desarrolló el método de la esterilización no quirúrgica con quinacrina. Este método, simple, ambulatorio y que se realiza por vía transcervical, fue pensado para las mujeres que ya habían completado el número deseado de hijos. Su motivación fue la alta mortalidad secundaria a abortos sépticos en grandes multíparas. Su desarrollo requirió de esta mente brillante, su gran conocimiento del tema y la genialidad de asociar distintos hechos para inventar algo totalmente nuevo. Para esta tarea contó con la ayuda de todo un equipo, entre los cuales se contaba el Dr. Mario Medel, la Dra. María Eugenia Bruzzone y los recordados Drs. René Guzmán-Serani, Alfredo Dabancens y Gianni Pinardi.

Obtuvo información de un antiguo antimalárico (quinacrina), que era empleado en otro uso para tratar derrames pleurales de origen neoplásico. Este fármaco fibrosaba ambas hojas pleurales, controlando dicha patología, por lo que infirió que tendría el mismo efecto en el fino epitelio tubario. Después de mucho trabajo en el laboratorio, esta hipótesis fue demostrada verdadera. Nació el primer método de esterilización femenina no quirúrgico con resultados exitosos, el que mereció en 1983 el premio Grafenberg en Alemania.

Durante el año 1998, el Dr. Jack Lippes, inventor del DIU que lleva su nombre, se interesó mucho por este método, y recordando la ayuda que el Dr. Zipper le había prestado, decidió liderar los estudios en Estados Unidos. El mismo Dr. Lippes nos contaba de la ayuda que recibió del Dr. Zipper. El problema, hoy aparentemente simple, con su DIU Lippes Loop, había sido como controlar su localización y extraerlo fácilmente desde la cavidad uterina. Fue el Dr. Zipper, quién le aconsejó amarrar 2 hebras de nylon a su dispositivo. Realizada esta modificación, en 1962, el Dr. Lippes presentó su dispositivo en la Primera Conferencia Mundial de DIU, organizada por el Population Council. De ahí en adelante, el espiral de Lippes llegó a ser el DIU más prescrito en Estados Unidos en la década de los 70, reemplazando al dispositivo de Margulies. El Dr. Lippes nunca olvidó esta ayuda y acerca del Dr. Zipper escribió: "*su vital contribución a la humanidad permanecerá para siempre*".

En 1999, fue premiado en el 10<sup>a</sup> Congreso Mundial de Reproducción Humana en Brasil, por "su relevante contribución en el campo de la reproducción humana". En el mismo año, fue nombrado Miembro Honorario del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Salud de Chile y en el año 2000 fue homenajeado como uno de los precursores de la contracepción en el mundo, por el Centro Latinoamericano Salud y Mujer (CELSAM) en Argentina. En el año 2003, fue honrado en el XVII Congreso Mundial de Ginecología y Obstetricia (FIGO) realizado en Chile. La revista *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, dedicó un suplemento completo al tema "*Quinacrine sterilization: reports on 40,252 cases*". En el año 2004 recibe el reconocimiento del Ministerio de Salud por "su incansable búsqueda y aporte en el control de la natalidad" y el mismo año es nominado Profesor Emérito de la Universidad de Chile.

Como muy bien lo describió el Dr. Ramiro Molina en uno de los tantos homenajes que recibió: "*el Dr. Zipper fue un innovador, un docente y un maestro*". Fue ejemplo de cómo realizar investigaciones científicas de calidad con real peso en la comunidad

médica. Fue además un profesional profundamente ético, que puso la ciencia al servicio del hombre, y que debió asumir los costos sociales de cuando las personas se dedican a temas de la vida. Merecedor del Premio Nobel, como comentó públicamente el Dr. Pablo Lavín y muchos otros colegas, después de estudiar sus contribuciones científicas.

Extrañaré muchísimo nuestras conversaciones, sus consejos, su sabiduría, sus llamadas a primera hora de la mañana contándome que había leído un artículo y tenía una hipótesis que debíamos corroborar diseñando un experimento científico. Extrañaré

sus charlas sobre los hologramas o sobre su especial percepción del mundo, en la cual éste sería un sólo gran ser viviente donde todo lo que hacemos influye en los demás. Su vida, enseñanzas y contribuciones, permanecerán para siempre en nuestras mentes y en el sitio de excelencia de la historia de la medicina.

Maestro del conocimiento, maestro de vida. Infinitas gracias por habernos permitido acompañarlo y ser sus discípulos.

Dr. Valentín Trujillo Sibilla.

---

## Trabajos Originales

# Percepción de las mujeres y sus parejas sobre la calidad de vida en el climaterio

Alide Salazar M. PhD<sup>a</sup>, Tatiana Paravic K. PhD<sup>b</sup>, Omar A. Barriga PhD.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Enfermera Matrona, Departamento de Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Becaria CO-NICYT. <sup>b</sup> Enfermera, Departamento de Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. <sup>c</sup> Sociólogo, Departamento de Sociología y Antropología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Concepción, Chile.

---

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si existen diferencias entre la percepción de las mujeres y de sus parejas sobre la calidad de vida relacionada con salud en la etapa de climaterio. **Método:** Diseño descriptivo y correlacional. Población del estudio integrada por 49 parejas, formadas por mujeres entre 40-60 años y hombres entre 40-65 años de un Centro de Salud de Concepción, Chile. Las parejas fueron entrevistadas en sus hogares previo consentimiento informado. Ambos respondieron de forma independiente el Cuestionario Específico de Calidad de Vida en la Menopausia. Se utilizó estadística descriptiva, índice de Kappa y t de Student. Se consideró como significativo valores de  $p < 0,05$ . **Resultados:** La edad promedio fue 50,7 años para las mujeres y 53,2 para los hombres. La mayoría de las mujeres percibieron una moderada alteración de la calidad de vida en los dominios psicosocial, físico y sexual, percibiendo mayor deterioro en los dominios físico y sexual. Al comparar los puntajes de las mujeres, en los cuatro dominios, con la percepción de sus parejas, hubo diferencias significativas en los dominios vasomotor ( $p < 0,05$ ), psicosocial ( $p < 0,01$ ) y físico ( $p < 0,05$ ). El dominio sexual fue el único en el que no hubo diferencias significativas entre la percepción de ambos miembros de la pareja. **Conclusión:** Existen diferencias en la percepción que la mujer tiene respecto de su calidad de vida relacionada con salud durante la etapa climaterio y la percepción que sus esposos tienen, con excepción del dominio sexual.

**PALABRAS CLAVE:** *Calidad de vida, menopausia, climaterio, parejas*

### SUMMARY

**Objective:** To determine if there are differences between women's and their couples' perception of health related quality of life during the climacteric period. **Method:** Cross-sectional and correlational design. The studied sample consisted of 49 couples, made up of women in a range of 40 to 60 years of age and men in a range of 40 to 65 years of age, enrolled in a Community Health Center in Concepción, Chile. Couples were interviewed in their homes after providing informed consent. Both members answered the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire independently. Descriptive statistics, Kappa and Student-t tests were used, considering  $p < 0.05$  as statistically significant. **Results:** The average age was 50.7 years and 53.2 for women and men, respectively. Most women presented a moderate alteration in their quality of life specifically in their sexual, physical and psychosocial domains, having more deterioration in the sexual and physical domains. Comparing women's scores in the four domains of the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire to their couples' scores, important differences were found in the vasomotor ( $p < 0.05$ ), psychosocial ( $p < 0.01$ ) and physical ( $p < 0.05$ ) domains. The sexual domain was the only one that did not present significant

---

differences between women's and men's perceptions. *Conclusion:* Women's perception of quality of life related to health during the climacteric period is different from their husband's. The sexual domain is the only exception.

**KEY WORDS:** *Quality of life, menopause, climacteric, couples*

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años ha habido un creciente interés por parte de los investigadores en estudiar la calidad de vida relacionada con salud de las mujeres durante la etapa de climaterio, lo que ha permitido contar en la actualidad con una amplia variedad de investigaciones relativas a la descripción de la sintomatología que las mujeres presentan y otras que dan cuenta del impacto de los síntomas en la calidad de vida relacionada con salud (1-6).

Sin embargo, escasa ha sido la preocupación por el estudio de este fenómeno en un contexto de parejas, siendo un número reducido de investigadores quienes se han preocupado por abordarlo (7,8), en circunstancias que los procesos de disminución de los esteroides sexuales y el envejecimiento, salvo especificidades, son comunes a todos los individuos y por ello el conocimiento que mujeres y hombres tengan de los factores que inciden en este proceso y su enfrentamiento, contribuiría a suprimir estereotipos, fortalecería la relación de pareja y el autocuidado mutuo, con importantes repercusiones en la salud de la pareja. En adición a ello varios estudios muestran que hay una relación entre la salud psicológica durante la menopausia y la satisfacción marital y relaciones familiares (9). Las relaciones positivas y el impacto de un esposo activo pueden aumentar las conductas saludables y prevenir conductas peligrosas (10).

El objetivo de esta investigación fue determinar si existen diferencias entre la percepción de las mujeres y sus parejas sobre la calidad de vida relacionada con salud en el climaterio.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Investigación descriptiva, transversal y correlacional. La población del estudio estuvo constituida por parejas formadas por una mujer entre 40 y 60 años, usuarias de un centro de salud de Concepción, y su pareja hombre entre 40 y 65 años con vínculo legal o consensual. Se consideraron las edades de 40-60 años en la mujer y de 40-65 años en los hombres en base a la revisión de la literatura. Se obtuvo una muestra aleatoria de mujeres entre

40-60 años desde el fichero de examen de Papanicolaou del Centro de Salud mencionado, posterior a ello se realizó una visita a su domicilio para verificar la existencia de pareja y la disposición para participar en la investigación. Se consideró seleccionar la muestra desde el fichero del PAP de este centro de salud, por considerar que al utilizar este criterio se podría tener acceso a un listado de mujeres por grupo etario, inscritas y validadas en el centro de salud en control ginecológico que incluyera una dirección confiable.

Los criterios de inclusión fueron: parejas formadas por una mujer entre 40-60 años, y su pareja hombre entre 40 y 65 años; presentar un estado de salud compatible con el desempeño de las actividades rutinarias; encontrarse sin licencia médica al momento de la aplicación del cuestionario y haber otorgado su consentimiento informado para participar en la investigación.

Para la evaluación de la calidad de vida se utilizó el cuestionario específico de Calidad de Vida en la Menopausia (MENQOL) (11). El cuestionario fue aplicado a cada uno de los miembros de la pareja, para de este modo conocer la percepción de la mujer respecto de su calidad de vida durante esta etapa y además la percepción que la pareja tiene respecto de la calidad de vida de ella. Los instrumentos fueron administrados simultáneamente en privado, solicitándoles no realizar comentarios ni preguntas a su pareja mientras duraba la aplicación de los mismos.

El proyecto fue sometido a la consideración del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción. Posteriormente se solicitó autorización a las autoridades de la Dirección de Salud de Concepción (DAS), así como al Director del Centro de Salud del establecimiento donde las mujeres se atendieron.

La recolección de datos se realizó en el domicilio de la pareja por las autoras, con la colaboración de dos encuestadores previamente entrenados. Al momento de la aplicación de los instrumentos ambos miembros de la pareja debían encontrarse en el domicilio y otorgar su consentimiento informado.

Para el análisis estadístico los datos fueron procesados utilizando el programa estadístico SPSS



12.0. Se utilizó estadística descriptiva, índice de Kappa y t de Student. Se consideró como significancia estadística valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La Tabla I muestra las características biodemográficas de los(as) participantes del estudio. La totalidad de los(as) participantes refirieron estar casados. El 28,6% de las mujeres y el 32,7% de los hombres señalaron tener escolaridad media completa y la mayor parte de los participantes refirió ser beneficiario del Fondo Nacional de Salud (FONASA). La mayoría de las mujeres y casi la mitad de los hombres consumen algún tipo de medicamentos. El 61% de las mujeres había presentado la menopausia y de ellas, sólo una mujer se encontraba con terapia de reemplazo hormonal y dos refirieron ser usuarias de método anticonceptivo hormonal (MACH). En relación a si los participantes eran responsables del cuidado de alguna persona en el hogar, el 32,7% de las mujeres refirió serlo, en comparación con el 28,6% de los hombres.

Mediante el índice de Kappa se analizó la concordancia entre percepción de las mujeres y la percepción de sus parejas sobre la presencia de

manifestaciones/síntomas en los distintos dominios (12,13) (Tabla II). Luego se interpretó de acuerdo a la clasificación propuesta por Landis y Koch (13), considerando valores de Kappa inferiores a 0 como grado de acuerdo pobre, entre 0 y 0,20 leve, 0,21 y 0,40 discreto, entre 0,41 y 0,60 moderado, entre 0,61 y 0,80 sustancial y entre 0,81 y 1 casi perfecto. Para todas las manifestaciones/síntomas del dominio vasomotor se encontró una concordancia altamente significativa entre ambas percepciones, sin embargo, el grado de acuerdo fue discreto, para transpiración nocturna y más transpiración que lo normal y moderado para bochornos. En las manifestaciones/síntomas del dominio psicosocial se encontró una concordancia altamente significativa y discreta para impaciente con las otras personas, altamente significativa y moderada para descontenta con la vida personal, y significativa y discreta para pérdida de la memoria. En el dominio físico se encontró una concordancia altamente significativa, pero discreta para dolores musculares o articulares; altamente significativa y moderada para sentirse cansada físicamente, disminución de la fuerza física, disminución de la resistencia física, retiene líquido; altamente significativa y sustancial para dolor de cintura y orina frecuentemente, y significativa

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS(OS) PARTICIPANTES DEL ESTUDIO**

Variable	Mujeres		Parejas		
	n	%	n	%	
Edad (promedio)	50,8 ± 6,9		53,2 ± 8,1		
Casados	49	100	49	100	
Escolaridad	Sin escolaridad	0	0	1	2
	Básica incompleta	9	18,4	8	16,3
	Básica	21	42,8	16	32,7
	Media	14	28,6	16	32,7
	Técnico-Profesional	5	10,2	5	10,2
	Universitaria	0	0	3	6,1
Previsión de salud	FONASA	38	77,6	40	81,6
	ISAPRE	2	4,1	2	4,1
	Sin previsión	7	14,3	5	10,2
	Otro	1	2,0	1	2,0
Responsable del cuidado de alguna persona en el hogar	16	32,7	14	28,6	
Uso de medicamentos	35	71,4	23	46,9	
Menopausia	30	61,2	---	---	
Uso de Terapia de Reemplazo Hormonal	1	2,0	---	---	

FONASA: Fondo Nacional de Salud. ISAPRE: Institución de Salud Previsional

y discreta para dificultad para dormir, dolores de cabeza, falta de energía y aparición de vellos en la cara. Para todas las manifestaciones/síntomas del dominio sexual se encontró una concordancia altamente significativa entre ambas percepciones, siendo el grado de acuerdo moderado para cambios en deseo sexual y sustancial para sequedad vaginal y evita las relaciones sexuales. Respecto de la calidad de vida en la menopausia, la mayoría de las mujeres mostraron una moderada alteración de la calidad de vida en los dominios psicosocial, físico y sexual, presentando mayor deterioro en los dominios físico y sexual.

La Figura 1 ilustra los puntajes promedio de los cuatro dominios de la Calidad de Vida en la menopausia en las mujeres y la percepción que sus parejas tienen de la intensidad de los síntomas de ellas.

Al comparar los puntajes de las mujeres en los

cuatro dominios con la percepción de sus esposos (Tabla III) se encontraron diferencias significativas en los dominios vasomotor ( $p < 0,05$ ), psicosocial ( $p < 0,01$ ) y físico ( $p < 0,05$ ). El dominio sexual fue el único en el que no se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos.

## DISCUSIÓN

El impacto de los síntomas del climaterio en la calidad de vida ha sido extensamente estudiado en el mundo desarrollado y en menor medida en América Latina (8). Sin embargo, investigaciones que aborden la percepción de las mujeres y sus parejas sobre la calidad de vida relacionada con salud de la mujer en esta etapa son escasos y sólo se han enfocado en el ámbito sexual, por lo que este estudio tal vez sería uno de los primeros en abordar este tema.

**Tabla II**  
**CONCORDANCIA ENTRE PORCENTAJE MANIFESTACIONES/SÍNTOMAS**  
**PERCIBIDAS POR LAS MUJERES Y POR SUS PAREJAS**

Dominio calidad de vida	Manifestaciones/síntomas	Kappa	Valor p
Vasomotor	Bochornos	0,447	**0,002
	Transpiración nocturna	0,393	**0,003
	Más transpiración que lo normal	0,351	**0,005
Psicosocial	Descontenta con la vida personal	0,441	**0,002
	Nerviosismo	0,108	0,426
	Pérdida de la memoria	0,285	*0,043
	Hacer menos cosas que las acostumbradas	0,562	0,574
	Sentirse deprimida	0,191	0,125
	Impaciente con las otras personas	0,387	**0,007
	Necesidad de estar sola	0,148	0,099
Físico	Flatulencia	0,224	0,117
	Dolores musculares o articulares	0,393	**0,002
	Sentirse cansada físicamente	0,422	**0,002
	Dificultad para dormir	0,329	*0,02
	Dolores de cabeza	0,339	*0,013
	Disminución de la fuerza física	0,438	**0,002
	Disminución de la resistencia física	0,481	**0,001
	Falta de energía	0,333	*0,018
	Sequedad de la piel	0,073	0,518
	Aumento de peso	0,197	0,093
	Aparición de vellos en cara	0,297	*0,033
	Aparición de arrugas ó manchas	0,227	0,073
	Retiene líquido	0,494	**0,001
	Dolor de cintura	0,626	**0,000
	Orina frecuentemente	0,626	**0,000
	Se orina al reír, toser o hacer esfuerzo	0,156	0,096
Sexual	Cambios en deseo sexual	0,509	**0,000
	Sequedad vaginal	0,626	**0,000
	Evita relaciones sexuales	0,650	**0,000

\*p < 0,05. \*\*p < 0,01.

Tabla III

**COMPARACIÓN ENTRE PUNTAJES POR DOMINIOS DE LA CALIDAD DE VIDA EN LA MENOPAUSIA DE LAS MUJERES Y PERCEPCIÓN DE SUS PAREJAS**

Dominio calidad de vida		n	promedio	± DE	t	Valor p
Vasomotor	Mujer	48	2,94	2,14	2,59	*0,013
	Pareja	48	2,33	1,55		
Psicosocial	Mujer	48	3,24	1,40	2,98	**0,005
	Pareja	48	2,53	1,31		
Físico	Mujer	48	3,80	1,30	2,49	*0,016
	Pareja	48	3,37	1,06		
Sexual	Mujer	39	3,53	1,98	1,41	0,167
	Pareja	39	3,22	2,12		

\*p <0,05. \*\*p <0,01.

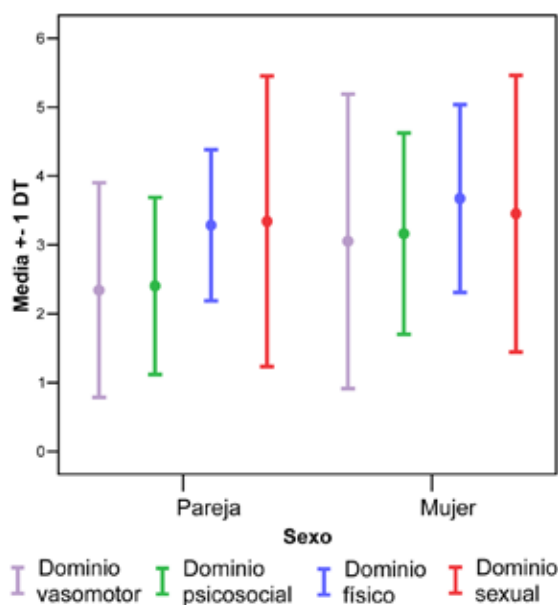


Figura 1. Comparación entre puntajes por dominios de la calidad de vida en la menopausia de las mujeres y percepción de sus parejas (Rango de dominios 1 a 8, puntajes cercanos a 1 indican mejor calidad de vida y cercanos a 8 peor calidad de vida).

Respecto del impacto de los síntomas en la calidad de vida, los resultados confirman los hallazgos de estudios previos realizados, utilizando el MENQOL (10,14). En esta investigación se encontró que en todos los dominios las mujeres presentan una moderada alteración de su calidad de vida. Con relación a la percepción de sus esposos respecto de la calidad de vida de la mujer, ellos percibieron un leve impacto

en los dominios vasomotor y psicosocial y un impacto moderado en los dominios físico y sexual.

Al comparar la percepción de las mujeres respecto del impacto de los síntomas en la calidad de vida, con la percepción de sus esposos, se encontraron diferencias significativas entre ambas percepciones en todos los dominios, salvo en el sexual.

Al examinar la concordancia encontrada entre la percepción de las mujeres y la percepción de sus parejas sobre la presencia de manifestaciones/síntomas, distintos resultados se obtuvieron en cada dominio. Así, en el caso del dominio vasomotor resulta coherente encontrar un grado de acuerdo moderado para "bochornos", ya que ésta es una manifestación observable por la pareja, a diferencia de la "transpiración nocturna" ó "más transpiración que lo normal". En el dominio psicosocial llama la atención la baja concordancia encontrada para la mayoría de las manifestaciones, mientras que en el dominio físico se encontró una concordancia sustancial sólo para dos manifestaciones (dolor de cintura y orina frecuentemente).

Las diferencias encontradas en los dominios pueden hacer presumir la falta de comunicación en la pareja, ya que autores han reportado que la mayoría de las mujeres no comparten la experiencia de la menopausia con sus parejas, ya que lo identifican como un proceso propio de las mujeres, lo que justifica que sólo lo hablen entre ellas (15), lo que refuerza la idea propuesta por Oudshoorn (16) sobre la construcción de las condiciones de salud en responsabilidades específicas de un género.

Futuros estudios podrían contribuir a profundizar este aspecto y su necesidad de abordaje, ya que está documentado (17) que para la mayoría de las parejas heterosexuales la comunicación y la comprensión son elementos prioritarios de una buena relación conyugal.

Respecto de las manifestaciones/síntomas del dominio sexual se encontró un grado de acuerdo moderado para "cambios en deseo sexual" y sustancial para "sequedad vaginal" y "evita las relaciones sexuales". El sustancial grado de acuerdo encontrado entre las percepciones de ambos miembros de la pareja en este dominio, coincide con los resultados obtenidos al comparar la percepción de las mujeres respecto del impacto de los síntomas en la calidad de vida con la percepción de sus esposos, ya que el único dominio en donde no se encontraron diferencias significativas fue en el sexual.

Especial atención requiere este hallazgo, ya que ambos miembros de la pareja coinciden tanto en el grado de acuerdo referente a la presencia de los síntomas y en el impacto que tienen en la calidad de vida relacionada con salud de la mujer, lo que da cuenta que sólo en este dominio los hombres están percibiendo lo que le ocurre a las mujeres. Esto podría deberse a que este ámbito es el de mayor intimidad y en donde los síntomas/manifestaciones que afectan a la mujer también causan un impacto directo en su pareja.

Lo anterior podría reflejar que para la mayoría de los hombres, la sexualidad es un aspecto muy valorado de su calidad de vida, y un menoscabo en este ámbito puede causar desarmonía en la pareja (18). En este punto cabe mencionar que existen estudios que señalan que la disfunción sexual puede originar conflictos y daños en la relación de la pareja (19). Así también se ha reportado que además de los efectos físicos y psicológicos que esta etapa tiene en la mujer, la dispareunia puede afectar también a su pareja como consecuencia de la ansiedad creada por temor a dañarla (20).

Con relación a este mismo punto en un estudio sobre representaciones sociales en mujeres mexicanas se señala, respecto de las relaciones de pareja, que los hombres tienen a sus mujeres sólo para satisfacerles sexualmente, lo cual se convierte en una obligación asumida hacia el marido y que en general los hombres no comparten la vivencia del proceso menopáusico con sus parejas (21).

Otro hecho que podría contribuir a explicar los hallazgos de esta investigación es el desconocimiento que aún persiste en los varones acerca de las manifestaciones de la etapa de climaterio femenino. Respecto de ello, Melby (22) realizó una investigación en Japón en la cual doce hombres informaron que sus esposas tenían climaterio, de las cuales sólo seis (datos no disponible para las esposas de dos hombres) informaron que ellas efectivamente habían experimentado el climaterio. Sin duda, el hecho de que las respuestas otorgadas por hombres y mujeres relativas a la condición de

climaterio de sus parejas sean disímiles, no puede dejar de llamar la atención.

Los resultados de este estudio nos llevan a concluir que, en este grupo, las parejas de las mujeres en etapa de climaterio no son capaces de identificar la sintomatología ni el impacto que causa en la calidad de vida de sus esposas, salvo en el área sexual. Debido a los cambios hormonales y a las consecuencias que éstos pueden tener en el comportamiento sexual de la mujer y, en otras esferas de su vida, es importante que ambos miembros de la pareja estén informados y sepan con qué medios cuentan para solucionar potenciales problemáticas (23). A la situación descrita anteriormente se agrega lo reportado por otros autores (24), quienes encontraron en una muestra aleatoria de 100 pacientes mexicanas con diagnóstico de síndrome climatérico, que un porcentaje muy bajo abordaba temas de sexualidad con la pareja.

Esta investigación constituye la primera fase de un estudio que contempla la incorporación de otras variables que contribuirán a profundizar el estudio de esta temática y proporcionarán más antecedentes que permitirán interpretar con mayor claridad estos hallazgos.

---

AGRADECIMIENTOS: Los autores agradecen a Jacqueline Lewis MD, MSc, co-autora del Cuestionario Específico de Calidad de Vida en la Menopausia (MENQOL) por sus valiosos comentarios en relación a este estudio.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zollner Y, Acquadro C, Shaefer M. Literature review of instruments to assess health-related quality of life during and after menopause. *Qual Life Res* 2005;14:309-27.
2. Krajewska K, Krajewska-Kulak E, Heineman L, Adraniotis J, Chadzopulu A, Theodosopoyloy E, *et al.* Comparative analysis of quality of life women in menopause period in Poland, Greece and Belorussia using MRS Scale. Preliminary report. *Adv Med Sci* 2007;52 (Suppl 1):140-3.
3. Twiss JJ, Wegner J, Hunter M, Kelsay M, Rathe-Hart M, Salado W. Perimenopausal symptoms, quality of life, and health behaviors in users and nonusers of hormone therapy. *J Am Acad Nurse Pract* 2007;19:602-13.
4. Galvão LL, Farias MC, de Azevedo PR, Vilar MJ, Azevedo GD. Prevalence of mental disorders and assessment of quality of life in the climaterium. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53:414-20.
5. Chiu YW, Moore RW, Hsu CE, Huang CT, Liu HW, Chiang HY. Factors influencing women's quality of life in the later half of life. *Climacteric* 2008;11:201-11.
6. Chen Y, Lin SQ, Wei Y, Gao HL, Wang SH, Wu ZL. Impact of menopause on quality of life in community-based women in China. *Menopause* 2008;15:144-9.
7. Heinemann LAJ, Potthoff P, Heinemann K, Pauls

- A, Ahlers CJ, Saad F. Scale for Quality of Sexual Function (QSF) as an outcome measure for both genders? *J Sex Med* 2005;2:82-95.
8. Chedraui P, San Miguel G, Avila C. Quality of life impairment during the female menopausal transition is related to personal and partner factors. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:130-5.
  9. Cohen LS, Soares CN, Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:93-7.
  10. Ehsanpour S, Eivazi M, Davazdah-Emami S. Quality of life after the menopause and its relation with marital status. *Iranian J Nursing Midwifery Research* 2007;12:130-5.
  11. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, Van Maris B, Ross A, Franssen E, *et al.* A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 1996;24:161-75.
  12. Lugo J, Bacallao J, Rodríguez G. Validez de contenido de un cuestionario para medir calidad de vida en pacientes con cáncer de mama. *Rev Cuba Oncol* 2000;16:100-6.
  13. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
  14. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas* 2009;62:153-159.
  15. Elcastre-Villafuerte B, Ruelas G, Rojas J, Martínez LM. "Todo muere ya...": significados de la menopausia en un grupo de mujeres de Morelos, México. *Rev Chil Salud Pública* 2008;12: 73-82.
  16. Oudshoorn NE. Menopause, only for women? The social construction of menopause as an exclusively female condition. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997;18:137-44.
  17. Purnine DM, Carey MP. Interpersonal communication and sexual adjustment: The role of understanding and agreement. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:1017-25.
  18. Hodson P. Male sexual function and its problems. En Tomlinson JM, ed. *Sexual Health and Menopause*. London: Royal Society Medicine Press Ltd.; 2005. Pp. 63.
  19. Blumel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Romero H, Aprikian D, Sarra S. Impairment of sexual activity in middleaged women in Chile. *Menopause* 2004;11:78-81.
  20. Campodónico I, Valdivia I, Hamel P. Sexualidad en la postmenopausia. En Arteaga E, Contreras P, González O, eds. *Consenso en Climaterio*. Santiago, Chile: Sociedad Chilena de Climaterio; 2001. Pp 85-99.
  21. Pelcastre-Villafuerte B, Garrido-Latorre F, de León-Reyes V. Menopausia: representaciones sociales y prácticas. *Salud Publica Mex* 2001;43:408-14.
  22. Melby MK. Climacteric symptoms among Japanese women and men: comparison of four symptom checklist. *Climacteric* 2006;9:298-304.
  23. Monge S. Calidad de vida en la menopausia. *Rev Profesional Española de Terapia Cognitivo Conductual* 2005;3:28-55.
  24. Damaso-Ortiz M, Ortigosa-Corona E. Perfil de las relaciones sexuales y sus condicionantes en el climaterio. *Perinatol Reprod Hum* 2000;14:160-7.
-

## Trabajos Originales

# Variaciones nucleolares en la transformación celular del epitelio mamario

Ricardo Cornejo U. <sup>a</sup>

Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

<sup>a</sup> Biólogo Celular, PhD.

## RESUMEN

*Antecedentes:* En la medida que las células pertenecientes a la línea HC11 son transfectadas con el oncogén ras, asumen distintas propiedades resultando en tipos celulares transformados, modificando tanto sus componentes como sus funciones celulares, los cuales pueden ser cuantificados mediante técnicas morfométricas. *Objetivo:* Evidenciar en términos cuantitativos y morfológicos las variaciones experimentadas por los nucleolos pertenecientes a células mamarias de la línea HC11 con el decorrer del mecanismo de transformación celular. *Método:* Se estudió a nivel de la microscopía electrónica de transmisión los tipos celulares en proceso de transformación (Q6 GM), en comparación con células francamente neoplásicas (Q6 IM), cuantificando variaciones de los nucleolos y su relación con estructuras involucradas en síntesis proteica. *Resultados:* Se evidencian diferencias estadísticamente significativas en el área, volumen y longitud entre los nucleolos pertenecientes a estos tipos celulares. *Conclusión:* Las células del epitelio mamario en proceso neoplásico presentan un notable aumento de sus nucleolos y sus ribonucleoproteínas, constituyentes que generarán básicamente ribosomas libres, que sintetizarán proteínas para ser utilizadas en el decorrer de las mitosis sucesivas y desreguladas.

**PALABRAS CLAVE:** *Transformación celular, morfometría, nucleolos, glándula mamaria*

## SUMMARY

*Background:* As cells belonging to the HC11 line become transfected with the ras oncogene, they assume different properties resulting in transformed cell types, with modified cell components and functions. These may be quantified by morphometric techniques. *Objective:* To provide quantitative and morphological evidence of the variations occurring in the nucleoles of HC11 line mammary cells as the cell transformation mechanism takes its course. *Method:* Transmission electron microscopy was used to study cell types in the transformation phase (Q6 GM) as compared with frankly neoplastic cells (Q6 IM), quantifying the variations between the nucleoles and their relation to structures involved in protein synthesis. *Results:* Statistically significant differences were found between the nucleoles belonging to these cell types with respect to area, volume and length. *Conclusion:* The nucleoles of mammary epithelial cells in the process of neoplasia, present a notable increase, and their constituent ribonucleoproteins will basically generate free ribosomes, synthesising proteins available for use in successive, unregulated mitosis.

**KEY WORDS:** *Cell transformation, morphometry, nucleoles, mammary gland*

## INTRODUCCIÓN

HC11 constituye una línea de células de epitelio mamario normal derivada del linaje COMMA 1D obtenida de glándula mamaria de ratas BALB/c en mitad de preñez, las cuales retienen características de la diferenciación normal de la glándula y producen  $\beta$  caseína, la principal proteína de la leche (1).

Las células mamarias normales son transfectadas con el oncogén ras originando el tipo celular Q6 GM, en proceso de transformación, asumiendo nuevas y distintas características, siendo la más importante un bloqueo total del factor de transcripción específico del gen de  $\beta$  caseína, generando por lo tanto incapacidad para realizar esta síntesis; de igual manera, se evidencian variaciones importantes de componentes citoplasmáticos y nucleares (2).

De igual modo, las células franca y definitivamente transformadas corresponden al tipo Q6 IM, caracterizadas por la adquisición de propiedades neoplásicas de presentar tanto mitosis consecutivas y desreguladas como por su alta capacidad metastásica (3) e incentivando vías de transducción de señales involucradas en etapas de transformación maligna (4).

En este contexto, pareció interesante describir cuantitativamente las eventuales diferencias que pudiese experimentar el nucleolo, componente que, en base a su constitución ribonucleoproteica genera una determinada tasa de biogénesis ribosomal y por ende, en directa relación con una mayor o menor actividad en la síntesis proteica citosólica (5).

## MATERIAL Y MÉTODO

**Microscopía electrónica de transmisión.** Al pellet que contenía las células HC11 GM y HC11 IM 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 posfijación 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 micrografiaron cada uno de los tipos celulares con un aumento de 10.500 X. Para la evaluación de las fracciones volumétricas de los diferentes componentes celulares, 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 los componentes celulares, calculándose la fracción volumétrica que un determinado componente ocupa, mediante la siguiente ecuación (6).

Donde:

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

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 nucleolar fue utilizado el software Sigma Pro 5.0. Con el objetivo de determinar diferencias estadísticamente significativas los datos morfométricos obtenidos fueron sometidos a la prueba de Wilcoxon para muestras no paramétricas.

## RESULTADOS

En las micrografías electrónicas obtenidas de los tipos celulares tanto transfectados como transformados evidenciados en las Figura 1 y 2, se realizaron los análisis morfométricos correspondientes y los valores obtenidos sometidos a la prueba de Wilcoxon para muestras no paramétricas, determinan diferencias estadísticamente significativas con un 95% de confianza y un error de 5% considerando un  $p=0,05$  con un valor de 0,42. Teniendo en cuenta que la prueba establece diferencias con un valor de  $Z=2,032$  tanto para las longitudes, como para las áreas que poseen los nucleolos (elegidos al azar) evaluados en las células Q6 GM y Q6 IM, indican que efectivamente existen diferencias estadísticamente significativas, situación que permite constatar la variación de los nucleolos en medida que transcurre el mecanismo de transformación producto de la introducción del ras, representadas en las Tablas I y II. En este sentido, en la Figura 3 se describe con claridad este resultado evidenciándose marcadas diferencias cuantitativas entre ellos, tanto que el volumen cuantificado en la célula neoplásica es prácticamente al doble de la encontrada en la célula recién transfectada.

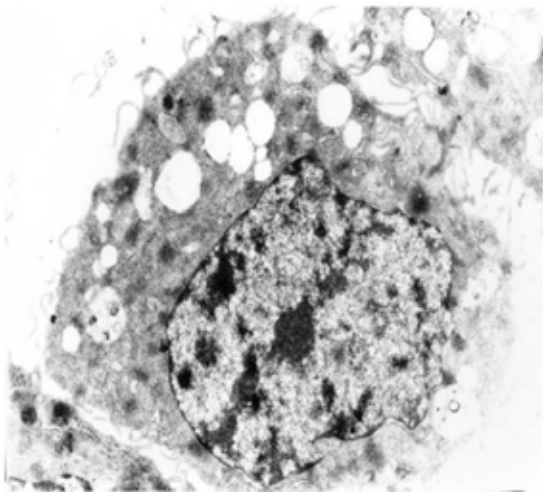


Figura 1. Micrografía electrónica de célula transfectada Q6 GM perteneciente a glándula mamaria. Se observa un gran nucleolo en el centro del núcleo rodeado por fragmentos de heterocromatina. 10.500 X.

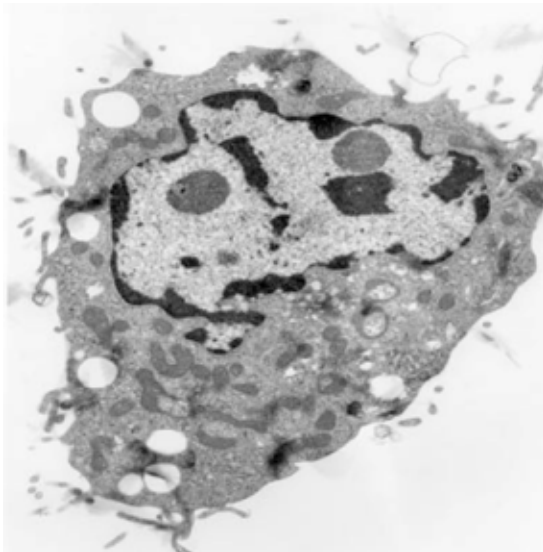


Figura 2. Micrografía electrónica perteneciente a célula neoplásica Q6 IM de glándula mamaria. Se observa un par de nucleolos de forma regular en ambos lados del núcleo. Se aprecia eucromatina de ubicación central y grumos de heterocromatina tanto en la región medial como asociada al envoltorio nuclear. 10.500 X.

**Tabla I**  
**ÁREA NUCLEOLAR ( $\mu^2$ ) EVALUADA EN CINCO CÉLULAS DE GLÁNDULA MAMARIA PERTENECIENTES AL TIPO TRANSFECTADO (Q6 GM) Y NEOPLÁSICAS (Q6 IM) ELEGIDAS AL AZAR**

Nucleolos	Células Q6 GM	Células Q6 IM
1	3,5	7,4
2	5,3	9,0
3	6,8	11,3
4	7,4	12,7
5	9,2	16,2

**Tabla II**  
**EVALUACIÓN DE LA LONGITUD ( $\mu$ ) DE CINCO NUCLEOS PERTECIENTES A CÉLULAS DE GLÁNDULA MAMARIA TRANSFECTADAS (Q6 GM) Y NEOPLÁSICAS (Q6 IM) ELEGIDAS AL AZAR**

Nucleolos	Células Q6 GM	Células Q6 IM
1	1,5	2,0
2	1,6	2,7
3	1,7	2,8
4	1,7	3,0
5	1,9	3,1

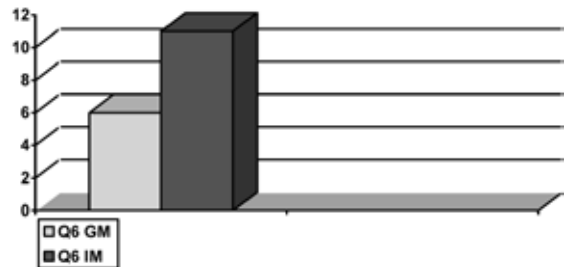


Figura 3. Evaluación de las fracciones volumétricas (%) de nucleolos pertenecientes a células transfectadas (Q6 GM) y neoplásicas (Q6 IM) perteneciente a glándula mamaria.



En este mismo contexto, la Tabla I describe claramente la diferencia expresada en micrones cuadrados de las áreas de nucleolos perteneciente a 5 células Q6 IM elegidas al azar, pudiéndose precisar nuevamente que el organelo es evidentemente mayor que los encontrados en las 5 células en proceso de transfección.

Finalmente, en la Tabla II se evidencia con precisión y se reafirma la acentuada diferencia expresada en micrones correspondiente a la longitud de nucleolos encontrada al evaluarse el organelo, tanto en células recién transfectadas, como definitivamente neoplásicas y evidentemente mayor en estas últimas.

## DISCUSIÓN

De acuerdo al dogma fundamental de la biología molecular, la información contenida en la secuencia nucleotídica de las hebras del DNA, se expresan o transcriben en moléculas simples originando los tipos de RNAs, entre ellos el ribosomal, el cual junto con proteínas provenientes del citoplasma originan las ribonucleoproteínas que conformarán el o los nucleolos. Por tanto, este organelo contiene las materias primas para la biogénesis de los ribosomas, componente celular donde será leído el mensaje que porta el RNA mensajero para la formación de nuevas proteínas y por ello, en términos genéricos, es posible argumentar que: *"grandes nucleolos o mas de uno indica que aquel tipo celular tendrá probabilidad de formar nuevos ribosomas y la célula se especializará en efectuar síntesis proteica"* (7).

Considerando los resultados obtenidos, derivados de la cuantificación morfométrica de los valores pertenecientes a los nucleolos presentes en los tipos celulares Q6 GM y Q6 IM, se puede concluir definitivamente que el tipo celular francamente neoplásico se caracteriza por presentar nucleolos voluminosos y cuantitativamente mayores, tanto en lo relativo a las fracciones volumétricas como áreas y longitudes en relación a los evaluados en la célula recién transfectada con el ras.

En este contexto, entonces, en las células Q6 IM la presencia de grandes nucleolos les imprimen características de generadoras de una elevada tasa de biogénesis ribosomal y por tanto esta célula se caracteriza por su elevada actividad sintetizadora de proteínas. Esta afirmación tiene validez puesto que como ha sido demostrado que esta célula neoplásica efectúa mecanismos mitóticos sucesivos y desregulados, para lo cual, básicamente ribosomas libres y minoritariamente adheridos a la membrana del retículo endoplasmático, deben sintetizar grandes cantidades de proteínas correspon-

dientes para efectuar dichos procesos de división celular.

Efectivamente, puesto que datos morfométricos muestran que las fracciones volumétricas de retículo endoplasmático rugoso, evaluada en ambos tipos celulares, describe que Q6 IM presenta un volumen equivalente a 1,64% en tanto Q6 GM contiene 4,20%, es decir, triplicado con respecto a la célula neoplásica (8).

El dato morfométrico anterior es de gran importancia puesto que apunta entonces a definir el rol de los grandes nucleolos descritos en Q6 IM con respecto a la biogénesis ribosomal, donde efectivamente estos organelos sintetizados pasarán a formar parte de ribosomas libres del citoplasma, lugar donde serán sintetizadas las proteínas de consumo interno responsables de la progresión de la división celular, como por ejemplo: tubulina para la biogénesis microtubular de las fibras del huso mitótico y/o enzimas necesarias para colonizar diferentes tejidos blancos en las correspondientes metástasis, entre otras proteínas (9).

Concomitante con este hecho, ha sido ya demostrado que estas células presentan fracciones volumétricas de eucromatina en porcentajes muy elevados, evidenciando, que la expresión génica para codificar ARN ribosómicos y proteínas para la progresión del proceso mitótico de este tipo celular es también constante y elevada (10).

Por el contrario, la constitución nucleolar evaluada en células recién transfectadas con el ras, se interpreta como que la correspondiente biogénesis ribosomal genera ribosomas que serán mayoritariamente adheridos a las membranas del retículo endoplasmático rugoso (presente en volumen y porcentaje importante en Q6 GM), lugar en donde se sintetizarán, como ya fue expresado, tanto proteínas de exportación que constituirán parte de la matriz extra-celular, como mayoritariamente y en alto porcentaje, enzimas lisosómicas que constituirán estos organelos como cuerpos multivesiculares, presentes en gran cantidad y característicos de este tipo celular (11).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ball R, Friis R, Schoenenberger C, Doppler W, Groner B. Prolactin regulation of beta-casein gene expression and of a cytosolic 120 kD protein in a cloned mouse mammary epithelial cell line. *EMBO J* 1988;7:2089-95.
2. 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.

3. Schlatter B, Waghorne C. Persistence of Ha-ras- induced metastatic potential of SPI mammary tumors despite loss of the Ha-ras shuttle vector. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9986-90.
  4. Reuther G, Der C. The ras branch of small GTPases: ras family members don't fall far from the tree. *Curr Op Cell Biol* 2000;12(2):157-65.
  5. Paniagua R, Nistal M, Sesma P, Alvarez M, Fraile B, Anadon R, Saez F. *Biología Celular* Editorial Interamericana- McGraw-Hill, 2007. p387.
  6. Weibel E. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int Rev Cytol* 1969;26:235-302.
  7. Lodish H, Berk A, Zipursky S, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Biología Celular y Molecular*. Editorial Médica Panamericana, 2003, p622.
  8. Cornejo R. Tesis de Doctorado. Universidad de Sao Paulo, Brasil, 1996, p127.
  9. Kampfer S, Hellbert K, Villunger W, Doppler W, Baier G, Grunicke H, Uberall F. Transcriptional activation of c-fos by oncogenic Há-ras in mouse mammary epithelial cells requires the combined activities of PKC-lambda, épsilon and zeta. *EMBO J* 1998;17(14):4046-55.
  10. Marte B, Jeschke M, Graus-Porta D, Hofer P, Groner B. Neu differentiation factor heregulin modulates growth and differentiation of HC11 mammary epithelial cells. *Mol Endocrinol* 1995;9(1):14-23.
  11. Cornejo R. Análisis morfométrico de lisosomas: Marcadores de transformación celular del epitelio mamarario. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74(2):83-7.
-

## Trabajos Originales

### Embolización selectiva de arterias uterinas en la resolución de patologías ginecológicas y emergencias obstétricas

Rodrigo Guzmán R.<sup>1</sup>, Patricio Vargas H.<sup>2</sup>, Julio Astudillo D.<sup>1</sup>, Rodrigo Riveros K.<sup>1</sup>, Masami Yamamoto C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, <sup>2</sup> Departamento de Radiología Intervencional, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

#### RESUMEN

*Antecedentes:* La embolización de arterias uterinas es un procedimiento que permite manejar patologías hemorrágicas ginecológicas y obstétricas de manera conservadora y mínimamente invasiva. *Métodos:* Revisión retrospectiva de casos tratados con embolización selectiva en nuestro Servicio desde su inicio en octubre de 2007. *Objetivo:* Conocer las indicaciones y resultados de esta técnica. *Resultados:* Seis casos por patología ginecológica y 7 de causa obstétrica fueron tratados con este procedimiento. El procedimiento fue factible y libre de complicaciones en todos los casos, siendo terapéutico en primera instancia en 12 de los 13 casos. En ningún caso se requirió un tratamiento complementario quirúrgico para cumplir el objetivo terapéutico planificado. *Conclusiones:* La embolización de arterias uterinas representa una excelente herramienta para tratar cuadros hemorrágicos graves del puerperio, deteniendo hemorragias activas con manejo conservador del útero. En casos de patología ginecológica, el resultado inmediato resulta adecuado, consiguiendo buen control de la hemorragia. Este procedimiento debe ser considerado como alternativa posible en el manejo de la patología hemorrágica obstétrica y ginecológica.

**PALABRAS CLAVE:** *Embolización de arteria uterina, hemorragia posparto, mioma uterino*

#### SUMMARY

*Background:* The uterine artery embolization is a procedure that can manage haemorrhagic obstetrics and gynecologic pathologies, in a conservative fashion and minimally invasive. *Method:* Retrospective review of cases that had been treated in our institution since October 2007. *Objectives:* To know the indication and results of this technique. *Results:* Six cases were done for gynecologic indications and seven for obstetrics cases. The procedure was feasible and without complications in all cases, being therapeutic in 12 of 13 patients. There was no need of a surgical procedure in order to achieve the therapeutic objective. *Conclusions:* The uterine artery embolization can be used as an excellent tool in the management of postpartum haemorrhage, reducing the necessity to perform an hysterectomy. In gynecology cases, the results in bleeding response are good as well. This procedure should be considerate as an acceptable alternative in the management of obstetric and gynecologic haemorrhagic pathology.

**KEY WORDS:** *Uterine artery embolization, postpartum hemorrhage, myoma*

## INTRODUCCIÓN

El manejo último y definitivo de la hemorragia posparto y la menorragia por patologías benignas del útero ha sido la histerectomía. Esto impide la fertilidad futura, y en casos de hemorragia masiva tiene la implicancia de sufrir todas las complicaciones de una intervención de emergencia (1), con morbilidad grave para la paciente como coagulopatías, choque hipovolémico, necrosis hipofisiaria (síndrome de Sheehan) (2), incluso llegando a producir la muerte (3).

La mortalidad materna mundial es de 400/100.000 nacidos vivos, siendo en países desarrollados de 9/100.000 nacidos vivos según el último reporte de la Organización Mundial de la Salud (4). La hemorragia posparto (HPP) constituye una de las principales causas de mortalidad materna a nivel mundial (5,6). La HPP se define clásicamente como la pérdida superior a los 500 cc de sangre posparto vaginal y un litro poscesárea, como la caída en un 10% del hematocrito o la necesidad de histerectomía, según el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (5). Esta tiene una incidencia entre el 2 y 11% de los partos (7), pero sólo 1 en 1000 conlleva riesgo vital para la paciente (8), estimándose que más de 125.000 mujeres mueren al año en el mundo debido a esta causa (3). Datos del Reino Unido informan que por cada mujer que muere por causa de una hemorragia posparto, 60 requieren de una histerectomía para su control (9). La mortalidad materna registrada en Chile en el año 2003 fue de 12/100.000 nacidos vivos (10). No se conoce el número de histerectomías realizadas por esta causa en Chile.

El presente reporte busca describir los casos ginecológicos y obstétricos tratados con embolización de arterias uterinas en la Clínica Alemana de Santiago, para conocer las indicaciones y resultados, para eventualmente poder aplicarlo en otras pacientes.

## MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los casos tratados por embolización arterial selectiva en nuestra institución, desde la implementación de la técnica en el año 2007. Se evaluó la indicación, edad materna, paridad, patología ginecológica u obstétrica que motivó el procedimiento, tiempo de respuesta, resultado en el control de la hemorragia, la necesidad de transfusión y complicaciones del procedimiento.

La embolización de arterias uterinas se realizó bajo anestesia local y con sedación endovenosa.

Se accede a la arteria femoral derecha o izquierda, para luego realizar un cateterismo selectivo de ambas iliacas internas y sus arterias uterinas. De manera supraselectiva, es decir llegando al vaso específico, se procede a la embolización de preferencia con material reabsorbible y siempre en forma bilateral para evitar riesgo de revascularización por colaterales. De esta manera la circulación del útero permanece con baja presión por circuitos pelvianos. Especial cuidado se debe tener en no dejar un útero absolutamente avascular. Como caso especial y protocolo dentro de nuestro Departamento el acceso de la arteria femoral es sellado con un dispositivo biodegradable (colágeno), lo cual permite la rápida movilidad e independencia de la paciente.

## RESULTADOS

Seis casos fueron tratados por patología ginecológica (Tabla I) y 7 por cuadros hemorrágicos posparto (Tabla II), en total 13 a la fecha. La edad promedio de las pacientes fue de 33,3 años (rango: 20-56 años). El tiempo promedio del procedimiento fue de 66 min (rango: 50-90 min). La estadía intrahospitalaria post embolización fue de 4,6 días, permaneciendo al menos un día en la Unidad de Cuidados Intensivos. Todas las pacientes presentaron dolor post embolización, con un promedio EVA 3, requiriendo opiáceos en el 30%. No se registraron complicaciones luego del tratamiento. Tres presentaron el síndrome post embolización, caracterizado por febrícula y dolor que se resuelve con analgesia y antipiréticos antes de 24 horas.

El procedimiento pudo ser realizado en todos los casos sin complicaciones técnicas que impidieran su ejecución completa. Fue efectivo en primera instancia en 12 de los 13 casos, definido como la detención del vaso sangrante por angiografía, oclusión del pseudoaneurisma o control de metrorragia. En una paciente se constató la persistencia de la hemorragia y se repitió el procedimiento al día siguiente logrando su control en esa oportunidad (caso obstétrico 2).

Cinco de las pacientes habían requerido múltiples transfusiones dado el grado de compromiso hemodinámico, controlando la hemorragia e hipovolemia solo post embolización.

En todas las pacientes de causa obstétrica la embolización permitió el control de la hemorragia (control del sitio de sangrado o pseudoaneurisma), sin la necesidad de una intervención quirúrgica alternativa como la ligadura de arterias uterinas o la histerectomía (Tabla II). Hubo 2 casos de pseudoaneurisma de arteria uterina.

El primer caso se trató de una paciente púérpera de primer día de cesárea que presentó intenso dolor abdominal, en cuyo estudio se diagnosticó un pseudoaneurisma. Ante el riesgo de su rotura y como tratamiento se realizó la embolización logrando el cese del dolor y la desaparición del mismo.

El caso 2 se trató de una púérpera de cesárea de séptimo día que presentó dolor y sangrado, diagnosticándose un hematoma pelviano y un pseudoaneurisma de gran tamaño. Este caso requirió un nuevo procedimiento al día siguiente por permeabilización por colaterales pelvianas. En forma complementaria se inyectó bajo visión ecográfica 20 ml de trombina al centro del aneurisma. La Figura 1 muestra el angio TAC de este caso y la Figura 2 la secuencia de embolización del mismo.

En el caso 3 la paciente presentó un desgarro vaginal post aplicación de fórceps, sin que fuese posible conseguir la hemostasia a pesar de la sutura hemostática y la aplicación de compresas vaginales. La angiografía demostró un pseudoaneurisma formado en la zona del desgarro, sangrante, el cual fue tratado por embolización.

El caso 4 corresponde a una púérpera de cesárea en su 7º día, que presentó metrorragia de cuantía importante con compromiso hemodinámico, siendo necesario un legrado uterino por sospecha de restos ovulares, uso de uterotónicos y balón de Bakri, sin conseguir detener la hemorragia. Se de-

cidó la embolización, luego de la cual se detuvo la hemorragia. En este caso no se identificó un punto de sangrado en la angiografía.

El caso 5 fue una paciente sometida a cesárea de urgencia por un desprendimiento prematuro de placenta normoinsera; en el post operatorio presentó un hemoperitoneo por el cual se decidió realizar una angiografía precozmente. Se encontró un sangrado parauterino que se trató en el procedimiento.

Los últimos dos casos correspondieron a pacientes que presentaron inercia uterina sin respuesta al manejo médico tradicional con uterotónicos como metilergonovina, oxitocina, misoprostol y masaje uterino. En las dos pacientes se logró controlar el sangrado uterino luego de la embolización.

En los casos de las patologías ginecológicas, las pacientes 1 y 2 (Tabla I) solicitaron el tratamiento luego de que se explicó la existencia de una alternativa mínimamente invasiva, que podría resolver la sintomatología sin la necesidad de una laparotomía. En ambas pacientes el control de la hemorragia fue exitoso, con una reducción del volumen tumoral de los miomas de un 30% y 25% respectivamente. Una de las pacientes deseaba fertilidad futura sin resultados hasta la fecha, la otra deseaba la conservación uterina. La Figura 3 muestra el angio TAC de uno de estos casos.

**Tabla I**

**RESUMEN DE CASOS DE PATOLOGÍA GINECOLÓGICA TRATADOS POR EMBOLIZACIÓN**

Caso	Edad	FO	Diagnóstico e indicación	Resultado
1	39	G1P1A0	Mioma uterino de 10 x 8 cm.	Cese de menometrorragia. Reducción de tamaño tumoral en un 30%.
2	50	G4P3A1	Múltiples miomas, mayor de 5 cm.	Cese de menometrorragia. Reducción de tamaño tumoral en un 25%
3	56	ND	Paciente con trombosis aortomesentérica en UCI, con anticoagulantes presentó metrorragia por mioma de 10 cm.	El sangrado genital se detuvo, sin embargo la paciente falleció por complicaciones de su patología de base.
4	38	G2P2A0	Tumor endometrial y vaginal (cloromas) por LMA.	Cese del sangrado uterino y vaginal.
5	29	G0	Metrorragia post miomectomía de 6 cm por histeroscopia.	Cese de metrorragia inmediatamente.
6	36	G3P2A0	Embarazo cervical.	Control profiláctico exitoso de hemorragia. Uso de balones de oclusión de hipogástricas.

FO: Fórmula obstétrica. G: Gestaciones. P: Partos, A: Abortos. UCI: Unidad de cuidados intensivos. LMA: Leucemia mieloide aguda.

**Tabla II**  
**RESUMEN DE CASOS OBSTÉTRICOS TRATADOS CON EMBOLIZACIÓN SELECTIVA**

Caso	Edad	FO	Vía del parto	Tiempo post parto	Causa	Tratamiento previo	Arterias embolizadas	Trasfusión de hemoderivados
1	29	G2P1A0	Cesárea	1 día	Pseudoaneurisma de arteria uterina. Se presentó como dolor intenso y hemorragia.	Analgesia	Ambas uterinas	no
2	24	G1P0	Cesárea	7 días	Hematoma pelviano y pseudoaneurisma. Se presentó como dolor y hemorragia.	Analgesia	Ambas uterinas	no
3	29	G1P0	Forceps	Inmediato	Desgarro vaginal y pseudoaneurisma. Se presentó como hemorragia persistente e hipovolemia.	Sutura desgarrado, packing vaginal.	Ambas uterinas, necesidad de segundo procedimiento y complemento con inyección directa de trombina.	5U glóbulos rojos, 13U plaquetas, 8U plasma
4	29	G2P1A0	Cesárea	7 días	Metrorragia tardía del puerperio refractaria a tratamiento médico, legrado y balón de Bakri. Desarrolló coagulopatía de consumo.	Legrado uterino. Balon de Bakri.	Ambas uterinas.	6U glóbulos rojos, 6U plasma
5	31	G2P1A0	Cesárea	3 horas	Hemoperitoneo, post cesarea emergencia por DPPNI.	Observación	Ambas uterinas	4U glóbulos rojos, 3U plasma.
6	32	G2P0A1	Vaginal	6 horas	Inercia uterina que no responde a tratamiento médico.	Masaje, uterotonicos: oxitocina, metilergonovina, misoprostol. Drenaje de hematometra.	Ambas uterinas, y tronco de ambas hipogásticas	10U glóbulos rojos, 4U Plasma y 1U plaquetas
7	20	G2P1A0	Cesárea	Inmediato	Inercia uterina que no responde a tratamiento médico.	Masaje, uterotonicos: oxitocina, metilergonovina, misoprostol.	Ambas uterinas	5U glóbulos rojos, 4U plasma

FO: Fórmula obstétrica. G: Gestaciones. P: Partos, A: Abortos. DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normal inserta.



*Figura 1.* Angio TAC de paciente con psudoneurisma de gran tamaño que se observa con medio de contraste en la pelvis (caso 2).

En la paciente 3 se realizó la embolización como medida de excepción por metrorragia por miomas. La paciente presentaba en forma concomitante una trombosis aortomesentérica y tratamiento anticoagulante, por lo que se intentó la embolización. El procedimiento fue terapéutico desde el punto de vista de la hemorragia, sin embargo, la paciente falleció producto de su cuadro de base 3 días más tarde, por una falla multisistémica con necrosis intestinal. El procedimiento pudo ser efectivo para los fines propuestos, sin necesidad de realizar una laparotomía.

En la paciente 4, la embolización se realizó por sangrado genital producto de tumores vaginales y endometriales por una leucemia mieloide aguda. La hemorragia fue detenida con el procedimiento, sin embargo, la paciente falleció un mes después por causa de su enfermedad de base.

El caso 5 correspondió a una paciente nuligesta que presentó metrorragia en el post operatorio de una miomectomía por histeroscopia. La paciente presentó metrorragia de moderada cuantía, siendo necesaria la embolización selectiva de arterias uterinas, con lo cual se consiguió en forma inmediata la hemostasia.

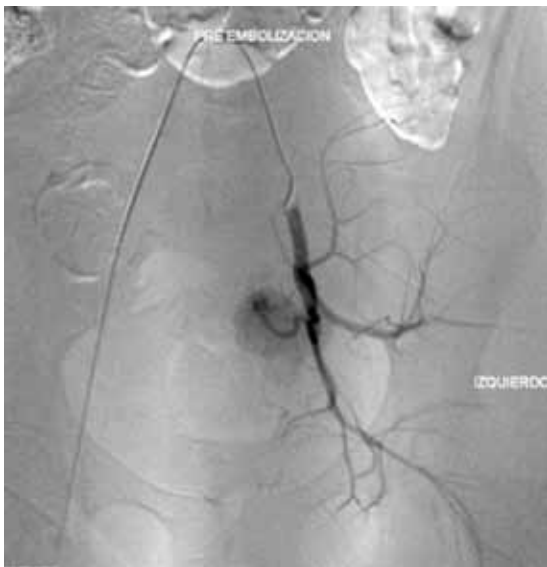
En la serie hubo un caso de embarazo cervical

en una paciente con cesárea anterior. Se realizó la embolización de las arterias uterinas para disminuir el sangrado en forma profiláctica y se dejó balones oclusivos arteriales en las uterinas, para ser usados en caso de hemorragia aguda. Se realizó el tratamiento definitivo por resolución quirúrgica consistente en laparotomía y resección del saco gestacional, preservando el útero con total control hemostático (Figura 4).

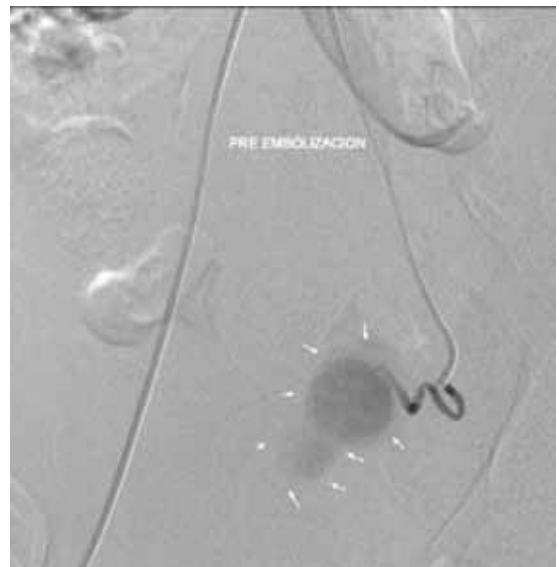
## DISCUSIÓN

La hemorragia posparto (HPP) puede ser clasificada como temprana (antes de 24 horas) o tardía (después de 24 horas) (11). Las causas más frecuentes de HPP temprana son la inercia uterina (80%), retención de restos placentarios, traumatismo del canal del parto y coagulopatías (3,5) siendo menos frecuente la rotura y la inversión uterina (12). El manejo conservador clásico de la inercia uterina consiste en el masaje uterino y el apoyo farmacológico de uterotónicos como oxitocina, derivados de la metilergonovina y misoprostol (13,14). Dentro de las posibilidades terapéuticas tenemos métodos de compresión endocavitarios con el efecto compresor del tamponamiento con sonda Sengstaken-Blakemore (15) y balón de Bakri (16,17). El enfrentamiento quirúrgico se plantea en caso de falla del tratamiento médico, por laparotomía y la ligadura de arterias uterinas, de anastomosis de arterias utero-ovaricas (18), de arterias hipogástricas (19), y la sutura hemostática del útero llamada B-Lynch (20). Si estas no resultan, el tratamiento definitivo es la histerectomía (11). Desafortunadamente, el control de la hemorragia pelviana puede no ser completo incluso después de la histerectomía (21) por el grado de consumo de factores de coagulación y daño de estructuras pelvianas, pudiendo conducir a la muerte.

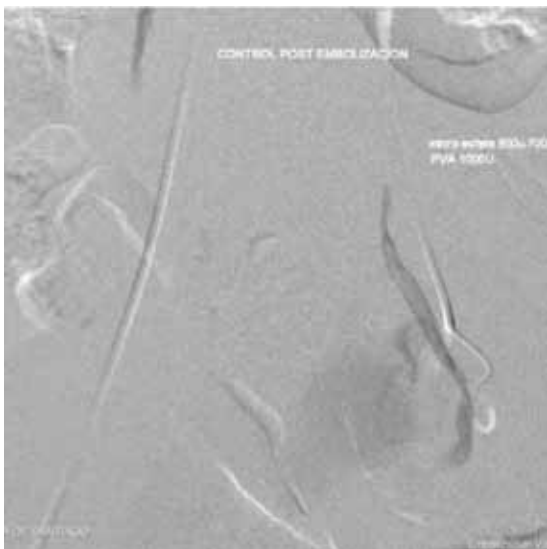
En las patologías ginecológicas benignas que producen menorragia como los miomas uterinos o la adenomiosis, existen terapias médicas farmacológicas como uso de anticonceptivos orales combinados, puros, análogos y antagonistas de GnRH. (22), uso de endoceptivos liberadores de levonorgestrel (23) como Mirena®, y manejo conservador clásico como la miomectomía abierta o laparoscópica y la resección o ablación endometrial por histeroscopia (24). En los casos en que estas alternativas fracasan, en que el tumor es de gran volumen o la metrorragia es persistente, la terapia definitiva puede llegar a ser una histerectomía, siendo los miomas uterinos alrededor de un tercio de las causas del total de ellas (25).



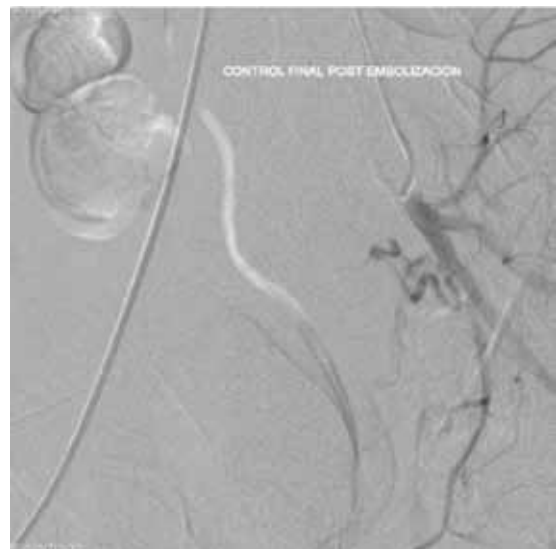
a) Angiografía preembolización de pseudoaneurisma.



b) Las flechas indican pseudoaneurisma a embolizar.



c) Control post embolización inmediata que evidencia la pérdida de contraste



d) Control definitivo post embolización donde desaparece por completo el pseudoaneurisma.

Figura 2. Secuencia de embolización de un pseudoaneurisma de arteria uterina.



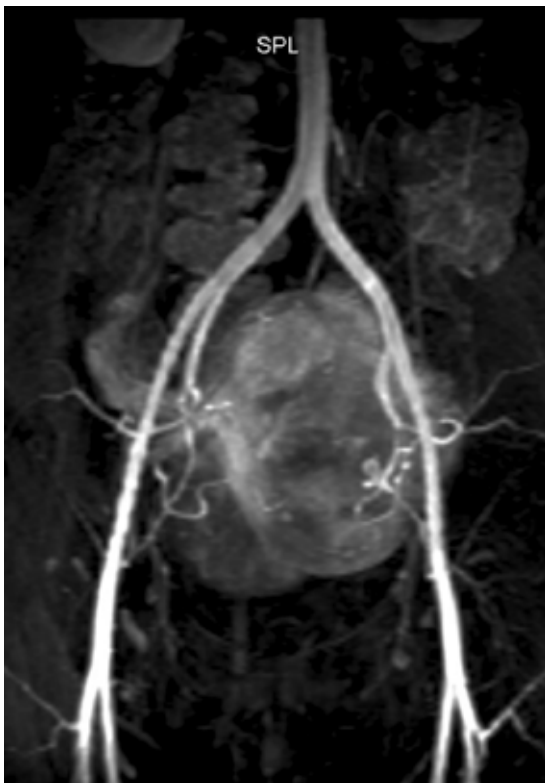


Figura 3. Angio TAC preembolización. Paciente con miomas uterinos.



Figura 4. Balones de oclusión arterial. Están instalados desde la arteria femoral derecha, desinflados en las arterias ilíacas internas.

Brown y cols (26), fueron los primeros en reportar el uso de la embolización arterial en hemorragia obstétrica como tratamiento complementario a una histerectomía posparto. Recientes publicaciones han demostrado la aplicabilidad de terapias de embolización arterial selectiva, por vía percutánea y controlados por angiografía en el control de la hemorragia posparto (27,28,29), confirmando la indicación en otros centros. Igualmente, en patologías ginecológicas fue descrito por primera vez en 1995 para el manejo de miomas uterinos (30) y apoyado por múltiples estudios posteriores (31,32). Se estima que en el año 2005 más de 25.000 embolizaciones se habrían realizado para el control de miomas en el mundo (33).

Desde el año 2007 está disponible el recurso de la embolización arterial selectiva en nuestra institución, pudiendo aplicarse en patologías gineco-obstétricas. Se caracteriza por ser mínimamente invasiva, permitiendo controlar la hemorragia y la perfusión del territorio sin realizar una laparotomía, lo que disminuye riesgos importantes. Otra ventaja

es que permite la preservación del órgano, con posibilidad de mantener la fertilidad en teoría.

Es por este motivo que la técnica surge como una alternativa para el manejo de las complicaciones hemorrágicas posparto y en seleccionados casos ginecológicos (34). Es difícil demostrar la efectividad en los casos por complicaciones obstétricas, ya que realizar investigaciones en el contexto de una urgencia con potencial riesgo vital resulta cuestionable (22,24,35,36). Por otra parte, si se realiza en una paciente sin necesidad de tratamiento, la favorable evolución hará concluir falsamente que el procedimiento fue terapéutico. Por este motivo, la valoración como alternativa terapéutica es caso a caso, cuando se pueda demostrar que la arteria sangrante demostrada en angiografía ha sido tratada.

Otra indicación es la profilaxis en los casos de acretismo placentario para evitar una histerectomía (37). A su vez, existen diversas publicaciones de su uso en patologías ginecológicas como miomas sintomáticos que avalan su implementación (38,39).

En nuestro país no existe un registro de la realización de histerectomías por complicaciones obstétricas, las cuales eventualmente podrían evitarse con esta terapia. Lamentablemente, la embolización es poco accesible en la mayoría de los centros hospitalarios, ya sea por su alto costo de implementación o la carencia de personal entrenado. A pesar de ello, una derivación oportuna a otro centro que cuente con esta alternativa terapéutica podría permitir que ciertas pacientes se beneficien de esta técnica.

No debemos olvidar y dejar de precisar que este es un procedimiento que no está exento de riesgos, con complicaciones reportadas graves, como infección uterina (la que incluso se puede presentar varios meses post procedimiento) (40), necrosis uterina que requiere de histerectomía posterior (11,41), sepsis con resultado fatal (42), embolización de otros órganos como la obstrucción del flujo intestinal parcial (43) o el tromboembolismo pulmonar (44), y otras complicaciones menores como el dolor pélvico, la falla ovárica transitoria (45) y definitiva prematura (46), hematomas del sitio de punción (27), sinequias uterinas con abortos espontáneos consecuentes (47), disfunción sexual por oclusión de ramas cervicovaginales (48), descarga vaginal persistente (49), adherencias intrabdominales en embolizaciones de miomas de gran volumen (50), la expulsión de miomas por vía transcervical (51) y reacción adversa a drogas (21) y medios de contraste. También debe ser aclarado a la paciente que la fertilidad futura no está asegurada al conservar el útero. Se ha visto un incremento en la tasa de parto prematuro y hemorragia posparto en aquellas tratadas por miomas (52). Sin embargo, el control de la hemorragia posparto se alcanza en el 95% de los casos, con una tasa de complicaciones del 8,75% según lo reportado por Badawy y cols (53).

El éxito del control de la hemorragia en los casos de miomas alcanza el 85-95% (54), con persistencia de los síntomas en un 9,4%, necesidad de repetir el procedimiento en un 1,3%, realizar miomectomía en un 2,5% y de histerectomía en un 6,9% según Huang y cols (55). A largo plazo se ha reportado recurrencia de los miomas hasta en un 10% (56). Se han realizado estudios comparativos entre embolización y miomectomía laparoscópica o por laparotomía, demostrando tasas de éxito similares (57).

## CONCLUSIÓN

Esta revisión retrospectiva permite concluir que el procedimiento realizado ha sido efectivo para el control de la hemorragia posparto en todos los casos, permitiendo ser el tratamiento definitivo en todos ellos, y permitiendo además la conservación del útero. En casos ginecológicos, los síntomas remitieron pero no se puede asegurar la fertilidad posterior por ahora. El tratamiento ha sido efectivo y debe ser incluido como alternativa en la obstetricia y ginecología actual para la disminución de complicaciones graves.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith J, Mousa HA. Peripartum hysterectomy for primary postpartum haemorrhage: incidence and maternal morbidity. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:44-7.
2. Winograd R. Uterine artery embolization for postpartum hemorrhage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008; 22:1119-32.
3. Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:275-7.
4. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank. *World Health Organization* 2007.
5. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;108:1039-47.
6. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, and why? *Lancet* 2006;368:1189-200.
7. Gilbert L, Porter W, Brown VA. Postpartum haemorrhage ± a continuing problem. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:67-71.
8. Lewis G, Drife JO. Why mothers die. A report on the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom, 1994-96. London, Northern Ireland: Department of Health, Department of Health Welsh O, Scottish O. Department of Health, Department of Health and Social Services, 1998.
9. Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. United Kingdom Obstetric Surveillance System Steering Committee. *Obstet Gynecol* 2008;111:97-105.
10. Donoso E, Oyarzún E. Mortalidad Materna, Chile 2003: ¿Continúa el gran descenso? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70:79-82.
11. Jouppila P. Postpartum hemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7:446-50.
12. Tamizian O, Arulkumaran S. The surgical management of postpartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynaecol* 2001;13:127-131.
13. Hofmeyr GJ, Gumezoglu AM. Misoprostol for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2008;22:1025-41.

14. O'Brien P, El Refaey H, Gordon A, et al. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum haemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynaecol* 1998;92:212-4.
15. Katesmark M, Brown R, Raju KS. Successful use of Sengstaken-Blakemore tube to control massive postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:259-60.
16. Morales A, Insunza A, Latorre R. Manejo exitoso de la hemorragia postparto por acretismo placentario mediante tamponamiento con balón de Bakri. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:121-4.
17. Bakri YN, Amri A, Abdul Jabbar F. Tamponade balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:139-42.
18. Tamizian O, Arulkumaran S. The surgical management of post-partum haemorrhage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2002;16:81-98.
19. Mahajan, NN, Gaikwad NL, Mahajan KN, Soni RN. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG* 2007;114(7):906-7
20. B-Lynch C, Coker A, Lahal A, Abu J, Cowen M. The B-Lynch surgical technique of the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:372-5.
21. Soncini E, Pelicelli A, Larini P, Marcato C, Monaco, Griffini A. Uterine artery embolization in the treatment and prevention of postpartum hemorrhage. *Inter J Gynecol Obstet* 2007;96:181-5.
22. Rackow B, Arici A. Options for medical treatment of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:97-113.
23. Maruo T, Ohara N, Matsuo H, Xu Q, Chen W, Sitruk-Ware R, Johansson E. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception* 2007;75:s99-s103.
24. Parker W. Uterine myomas: management. *Fertil Steril* 2007;88:255-71.
25. Vessey MP, Villard-Mackintosh LI, McPherson K. The epidemiology of hysterectomy. Findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:402-7.
26. Brown BJ, Heaston DK, Poulson AM, Gabert HA, Mineau DE, Miller FJ Jr. Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. *Obstet Gynecol* 1979;54:361-5.
27. Pelage JP, Soyer P, Repiquet D, Herbeteau D, Le Dref O, Houdart E, Jacob D, Kardache M, Schurando P, True JB, Rymer R. Secondary postpartum hemorrhage: treatment with selective artery embolization. *Radiology* 1999;212:385-9.
28. Hansch E, Chitkara U, Macalpine J, El-Sayet Y, Dake MD, Razavi MK. Pelvic arterial embolization for control of obstetric hemorrhage, a five year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1454-60.
29. Tourné G, Collet F, Seffert P, Veyret C. Place of embolization of the uterine arteries in the management of post-partum haemorrhage: a study of 12 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:29-34.
30. Ravina JH, Herbeteau C, Ciraru-Vigeneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet* 1995;346:671-2.
31. Bradley E, Riedy J, Forman R, Jarosz L, Braude P. Transcatheter uterine artery embolization to treat large uterine fibroids. *BJOG* 1998;105:235-40.
32. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG* 2002;109:1262-72.
33. Lupattelli T, Basile A, Garaci F, Simonetti G. Percutaneous uterine artery embolization for the treatment of symptomatic fibroids: current status. *Eur J Radiol* 2005;54:136-47.
34. Winograd R. Uterine artery embolization for postpartum hemorrhage. *Best Pract Research Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:1119-32.
35. Fiori O, Deux J-F, Kambale J-C, et al. Impact of pelvic arterial embolization for intractable postpartum hemorrhage on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:384.e1-384.e4.
36. Kirby J, Kachura B, Rajan D, Sniderman K, Simons M, Windrim R, Kingdom J. Arterial embolization for primary postpartum hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1036-45.
37. Yu P, Ou H, Tsang L, Ku g F, Hsu T, Cheng Y. Prophylactic intraoperative uterine embolization to control hemorrhage in abnormal placentation during late gestation. *Fertil Steril* 2009;91:1951-5.
38. Hehenkamp W, Volkens N, Doderwinkel P, Blok S, Birnie E, Ankum W, Reekers J. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): Peri – and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1618-29.
39. Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K. The Ontario uterine fibroid embolization trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril* 2003;79:120 -7.
40. Walker WJ, Green A, Sutton C. Bilateral uterine artery embolization for myomata: results, complications and failures. *Minim Inv Ther All Tech* 1999;8:449-54.
41. Pron G, Mocarski E, Cohen M. Hysterectomy for complications after uterine artery embolization for leiomyoma: results of a Canadian multicenter clinical trial. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:99-106.
42. Blok S, Vries C, Prinssen H, Blaaugeers H, Jorna-Meijer L. Fatal sepsis after uterine artery embolization with microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:779-83.
43. Payne J, Haney A. Serious complications of uterine artery embolization for conservative treatment of fibroids. *Fertil Steril* 2003;79:128-31.
44. Volkens N, Hehenkamp W, Birnie E, Vries C, Holt C, Ankum W, Reekers J. Uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroid tumors (EMMY Trial): periprocedural results and complications. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:471-80.
45. Amato P, Roberts A. Transient ovarian failure: a complication of uterine artery embolization. *Fertil Steril* 2001;75: 438-9.
46. Chou YJ, Cheng YF, Shen CC, Hsu TY, Chang SY,

- Kung FT. Failure of uterine arterial embolization: placenta accreta with profuse postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:688-90.
47. Deffieux, X, Berkane N, Uzan S. Pelvic embolization for treatment of hemorrhage related to spontaneous and induced abortion [letter]. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:819-20.
  48. Soncini E, Pelicelli A, Larini P, Marcato C, Monaco, Griffini A. Uterine artery embolization in the treatment and prevention of postpartum hemorrhage. *InterJ Gynecol Obstet* 2007;96:181-5.
  49. Walker W, Carpenter T, Kent A. Persistent vaginal discharge after uterine artery embolization for fibroid tumors: cause of condition, magnetic resonance appearance, and surgical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1230-3.
  50. Agdi M, Valenti D, Tulandi T. Intraabdominal adhesions after uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:482.e1-482.e3.
  51. Abbara S, Spies JB, Scialli AR, Jha R, Lage J, Nikolic B. Transcervical expulsion of a fibroid as a result of uterine artery embolization for leiomyomata. *J Vasc Int Radiol* 1999;10:409-11.
  52. Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002;100:869-72.
  53. Badawy SZA, Etman A, Singh M, Murphy K, Mayelli T, Philadelphia M. Uterine artery embolization: the role in obstetrics and gynecology. *J Clin Imaging* 2001;25:288-95.
  54. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001;98:29-34.
  55. Huang J, Kafy S, Dugas A, Valenti A, Tulandi T. Failure of uterine fibroid embolization. *Fertil Steril* 2006;85:30-5.
  56. Marret H, Alonso A, Cottier J, Tranquart F, Herbreteau D, Body G. Leiomyoma recurrence after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1395-99.
  57. Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: Preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur J Obstetrics Gynecol Reprod Biol* 2006;126:226-3.
-

## Trabajos Originales

### Deficiencia de vitamina A en adolescentes no gestantes y gestantes de Maracaibo, Venezuela

*Pablo Ortega F., Jorymar Leal M., Daysi Amaya C. MSc, Lidia Mejías C.*

Laboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil, Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

#### RESUMEN

**Antecedentes:** La deficiencia de vitamina A (DVA) es un problema nutricional de salud pública en el mundo. Durante el embarazo se ha asociado con incremento en la morbilidad y mortalidad materno-infantil. **Objetivo:** Determinar en adolescentes no gestantes y gestantes venezolanas, el estado nutricional de la vitamina A (ENVA). **Método:** Se realizó un estudio transversal, descriptivo y controlado, en 235 adolescentes mujeres (edad:  $16,76 \pm 1,48$  años); 75 no gestantes y 160 gestantes. El ENVA fue evaluado según valores de retinol sérico (RS) por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y citología de impresión conjuntival (CIC). **Resultados:** En gestantes y no gestantes la prevalencia de CIC anormal (37,5% vs 48%;  $p > 0,05$ ) y afectación del ENVA (41,24% vs 13,34%;  $p = 0,0001$ ) fue alta; significativamente mayor durante el segundo y tercer trimestre de gestación ( $p < 0,0002$ ). Las gestantes mostraron una disminución significativa de los valores promedio RS ( $p < 0,0001$ ), una correlación inversa no significativa con la edad gestacional y 4,56 veces mayor probabilidad de presentar afectación del ENVA (OR=4,56; IC95%: 2,0-10,23) que las no gestantes. **Conclusión:** La alta prevalencia de DVA observada en este trabajo, representa un problema de salud pública en adolescentes venezolanas, por lo que este grupo vulnerable requiere intervención inmediata.

**PALABRAS CLAVES:** *Vitamina A, embarazo adolescente, retinol sérico, citología de impresión conjuntival*

#### SUMMARY

**Background:** Vitamin A deficiency (VAD) is a public health nutrition problem in the developing world. VAD had been associated with increased risk of maternal and childhood mortality and morbidity. **Objective:** To determine vitamin A status (VAS) between non pregnant and pregnant adolescents from Maracaibo-Venezuela. **Methods:** A cross-sectional and descriptive study was conducted in 235 female adolescents ( $16.76 \pm 1.48$  y old); non pregnant (n=75) and pregnant (n=160). Vitamin A status was assessed by using serum retinol concentrations (SRC) and conjunctival impression cytology (CIC). SRC were measured by high-performance liquid chromatography and CIC. **Results:** In pregnant and non pregnant adolescents the prevalence of CIC abnormal (37.50% vs 48%) and non normal VAS (41.24% vs 13.34%;  $p = 0.0001$ ) were high, predominantly in the second and third trimester of pregnancy ( $p < 0.0002$ ). Pregnant adolescents showed significant reduction of the mean SRC values ( $p < 0.0001$ ), while gestational age had a negative and no significant relationship with SRC. The odds ratio for pregnant adolescents with non normal VAS was 4.56 (95%IC: 2.0-10.23), resulting significantly more frequent non normal VAS in pregnant adolescents than non

pregnant adolescents. *Conclusions:* The high prevalence of VAD found in this work, is a public health problem in venezuelan female adolescents and this vulnerable group require immediate interventions.

**KEY WORDS:** *Vitamin A deficiency, adolescent pregnancy, serum retinol, conjunctival impression cytology.*

## INTRODUCCIÓN

El embarazo en adolescentes constituye un problema social, económico y de salud pública de magnitud considerable a nivel mundial, sobre todo en los países en desarrollo (1-3), resultando Venezuela el país sudamericano en vías de desarrollo que muestra la mayor prevalencia de nacimiento producto de madres adolescentes (20,5%) (4,5), por lo que representa el segundo gran problema de salud sexual y reproductiva a nivel nacional, siendo el primero la alta cifra de mortalidad materna por causas prevenibles (6).

El embarazo precoz es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una situación de alto riesgo obstétrico, debido a la alta incidencia de complicaciones maternas y fetales (7-12). Además, el embarazo en la adolescencia conlleva a riesgos de tipo nutricional, debido a que sobre las necesidades nutricionales inherentes a la adolescente, aún en proceso de crecimiento biológico, se imponen las necesidades nutricionales de su producto en gestación, cambios que pueden ser agravados por la desnutrición, la deficiencia de micronutrientes y la anemia, ocasionadas por pérdidas o trastornos de mal absorción, ingesta inadecuada y la falta de conocimiento acerca de una nutrición prenatal apropiada (13,14).

Diversos estudios han señalado la importancia de la alimentación materna en el adecuado desarrollo tanto del embrión como del feto y del recién nacido (15). La vitamina A, término genérico empleado para designar cualquier compuesto que posea las propiedades biológicas del retinol, es un importante micronutriente involucrado en la regulación de la proliferación, crecimiento y diferenciación celular y por lo tanto, esencial para el normal desarrollo del embarazo (15).

La deficiencia de vitamina A (DVA) es un problema de salud pública en el mundo, que durante el embarazo se ha asociado con incremento en la morbilidad y mortalidad materna e infantil (16,17). Estudios en humanos y animales gestantes con concentraciones anormales de retinol sérico, han descrito la aparición de anomalías obstétricas como malformaciones fetales, retardo del crecimiento intrauterino y abortos espontáneos durante

la gestación (16,17). En estudios de mujeres gestantes con bajos niveles séricos de vitamina A se han reportado un mayor riesgo de infecciones puerperales y genitourinarias (18), pre-eclampsia (19), bajo peso neonatal o parto prematuro (20). Otras investigaciones señalan que la DVA representa un factor de riesgo para el síndrome de distrés respiratorio y un factor agravante a la condición de prematuridad (21,22).

Existen diversos métodos para la determinación del estado de la vitamina A en individuos y comunidades (23). La cuantificación del retinol sérico es el criterio de referencia estándar para definir deficiencia de vitamina A (24); sin embargo, como resultado de los cambios fisiológicos normales que tienen lugar durante el embarazo, los niveles séricos de retinol en las embarazadas caen por debajo de las concentraciones previas al embarazo, por lo que, aunque no se conocen los puntos de corte en gestantes, se considera que niveles inferiores a 30µg/dL detectan deficiencia de este micronutriente durante el embarazo (25). Por otro lado, la citología de impresión conjuntival (CIC), ha sido propuesta como método alternativo a la determinación del retinol sérico, en presencia de otras condiciones clínicas como procesos infecciosos e inflamatorios (26), así como en condición de embarazo (25). De bajo costo y sensible para detectar cambios histológicos secundarios a la deficiencia funcional temprana de la vitamina A, la cual puede afectar a una gran proporción de individuos aparentemente normales (27-29).

A pesar de que las embarazadas adolescentes conforman uno de los grupos riesgo de presentar deficiencia de vitamina A, son escasos los estudios que determinen la prevalencia de DVA en esta población. El objetivo de la investigación, fue determinar en una muestra de adolescentes gestantes de baja condición socio-económica de la ciudad de Maracaibo, Venezuela, el estado nutricional de la vitamina A según los valores de retinol sérico y la citología de impresión conjuntival.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio transversal, descriptivo y controlado en adolescentes mujeres de Maracaibo, Venezuela. El estudio cumplió con las normas internacionales de

investigación en humanos, por lo que fue aprobado por CONDES-LUZ y FONACIT (Nº 2000001904). Los padres o representantes legales de las adolescentes, una vez informados del objeto, beneficio y riesgos de la investigación, dieron su consentimiento verbal y escrito para su inclusión en el proyecto de investigación.

Fueron establecidos dos grupos de adolescentes: NO GESTANTES, quienes acudían a las Unidades de Educación Secundaria Luis Urdaneta y Gonzaga, en el Municipio Maracaibo y GESTANTES, quienes asistían a la Consulta prenatal del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central de Maracaibo, Dr. Urquinaona. Fueron considerados como criterios de inclusión adolescentes de sexo femenino, no gestantes según la fecha de última menstruación, y gestantes aparentemente sanas, libres de infección al examen físico y con proteína C reactiva negativa. Las adolescentes con antecedentes y/o síntomas de procesos infecciosos recientes fueron excluidas.

Para la determinación del tamaño de la muestra del grupo NO GESTANTE se utilizó la expresión:  $n = N \frac{Z^2 \sigma^2}{(E^2 - 1) N + N Z^2 \sigma^2}$ . Fue seleccionado un error máximo permisible de 10%. Obteniendo un tamaño de muestra de  $n=75$  adolescentes no gestantes seleccionadas por el método aleatorio simple. En el grupo GESTANTES se utilizó la expresión:  $n = \frac{Z^2 PQ}{E^2}$ . Fue seleccionado un error máximo permisible de 5%. Obteniendo un tamaño de muestra de  $n=160$  adolescentes gestantes, seleccionadas por el método aleatorio simple.

El nivel socioeconómico fue evaluado utilizando el método de Graffar, modificado y adaptado para Venezuela por Méndez-Castellano y Méndez (30). La evaluación clínica y obstétrica fue realizada por médicos a través de un cuidadoso examen físico. Además se realizó el examen oftalmológico para detectar signos de deficiencia de vitamina A (24).

La muestra de sangre se tomó por punción venosa periférica teniendo en cuenta que hubiesen transcurrido por lo menos seis horas desde la última comida. La sangre se colectó en tubos sin anticoagulantes (protegido contra la luz con papel aluminizado), para la obtención de suero, el cual fue utilizado para la cuantificación del retinol sérico, por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) según el método de Bieri y cols (31). Los resultados fueron expresados en  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . De acuerdo a los patrones internacionales se considera: DVA=retinol sérico  $<20\mu\text{g}/\text{dL}$ ; riesgo de DVA (RDVA)= $20-30\mu\text{g}/\text{dL}$ ; vitamina A normal=retinol  $>30\mu\text{g}/\text{dL}$  (23,24). Se consideró afectación del estado nutricional de la vitamina A=riesgo de DVA + DVA (retinol sérico  $\leq 30\mu\text{g}/\text{dL}$ ).

Para evaluar el estado funcional de la vitamini-

na A, se aplicó la técnica de CIC, de acuerdo al Manual de Instrucciones del International Center for Epidemiologic and Preventive Ophthalmology (ICE-PO) (32). La evaluación del estado de la vitamina A se logró al observar la presencia o no de manchas de mucina y de células caliciformes que contienen moco (PAS positivos), además de alteraciones de la apariencia de las células epiteliales superficiales, las cuales aparecen disgregadas y alargadas, esto permitió establecer los criterios de normalidad o anormalidad del epitelio conjuntival. Un resultado de CIC normal indica un adecuado estado nutricional de vitamina A; mientras que una CIC anormal es indicativa de deficiencia de vitamina A.

Para el análisis estadístico se utilizó el sistema SAS/STAT (versión 8.1; SAS Inst. Inc, Cary, Nc, USA.2000). Se utilizó la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con un nivel de significancia de 5%, para determinar asociación entre gestación y DVA. Para comparar los grupos y determinar afectación de las gestantes según la edad gestacional, se aplicó el análisis de la varianza (ANOVA) seguida de la prueba de comparación múltiple de Dunnett. Se tomó el 95% como índice de confiabilidad estadística y se consideró significativo un valor  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron 235 adolescentes femeninas (edad:  $16,76 \pm 1,48$  años). Setenta y cinco adolescentes no gestantes (edad:  $15,99 \pm 1,21$  años) y 160 adolescentes gestantes (edad:  $17,12 \pm 1,46$  años), aparentemente sanas según evaluación clínica, no observándose signos clínico-oftalmológicos sugestivos de DVA. El 85,4% de las adolescentes no gestantes y el 96,90% de las gestantes se encontraban ubicadas en los estratos socioeconómicos de pobreza.

La prevalencia de CIC anormal en la población de no gestantes fue 48% y en las gestantes 37,5%, diferencia no significativa (Tabla I). Con respecto a los valores séricos de retinol, la prevalencia de afectación del estado nutricional de la vitamina A fue mayor en las adolescentes gestantes (41,24%) al compararlo con las no gestantes (13,34%), resultando esta diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2=18,19$ ;  $p=0,0001$ ). Las adolescentes gestantes mostraron 4,5 veces mayor probabilidad de presentar afectación del estado nutricional de la vitamina A que las adolescentes no gestantes (Odds Ratio: 4,56; IC95%: 2,0-10,23;  $p=0,00002$ ).

La mayor prevalencia de CIC anormal fue detectada en adolescentes durante el segundo trimestre de gestación (58,33%), resultado no significativo. Sin embargo, la prevalencia de afectación

del estado nutricional de la vitamina A fue significativamente mayor en las adolescentes gestantes durante el segundo y tercer trimestre de gestación ( $p < 0,0002$ ) (Tabla II).

Además, en las adolescentes gestantes hay una disminución significativa de los valores promedio de retinol sérico al comparar con las no gestantes ( $p < 0,0001$ ) (Tabla III). Es importante resaltar, que a medida que avanza el embarazo, los valores promedio totales de retinol sérico mostraron una tendencia a la disminución, aunque no significativa, resultando esta disminución mayor en el III y II trimestre de gestación. Además, los valores séricos de retinol mostraron una correlación inversa, no significativa con la edad gestacional.

## DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud considera

que en la comunidad una prevalencia de CIC anormal  $\geq 20\%$  refleja la presencia de deficiencia de vitamina A como un problema de salud pública (29). En el presente estudio la prevalencia de CIC anormal, indicativa de DVA, en gestantes fue 37,50%; significativamente más prevalente durante el I y II trimestre ( $p = 0,035$ ), superior a la reportada por De la Campa y cols (1,4%) (33). En las no gestantes, la prevalencia fue 48%, superior a la reportada por Páez y cols (34), en un grupo de escolares de una zona urbana de Valencia, Venezuela. En Venezuela, la prevalencia de DVA es variable, se han reportado cifras que van desde 0,5% hasta 60%, dependiendo de la condición socioeconómica, el grupo étnico, la región geográfica y el método de detección de la vitamina A (34-37). En el Estado Zulia, la prevalencia de DVA subclínica se ubica entre 21,78% y 35,46% en niños de condición socioeconómica marginal (38-40).

**Tabla I**

### ADOLESCENTES NO GESTANTES Y GESTANTES, SEGÚN CIC Y VALORES DE RETINOL SÉRICO

	No gestantes n=75 (%)	Gestantes n=160 (%)	$\chi^2$	p
CIC				
Normal	39 (52)	100 (62,5)	2,32	0,126
Anormal	36 (48)	60 (37,5)		
Retinol sérico				
> 30 $\mu\text{g/dL}$	65 (86,66)	94 (56,87)	18,81	< 0,0001
20 – 30 $\mu\text{g/dL}$	9 (12)	49 (30,62)		
< 20 $\mu\text{g/dL}$	1 (1,34)	17 (10,62)		

CIC: citología de impresión conjuntival

**Tabla II**

### ADOLESCENTES GESTANTES, SEGÚN CIC Y VALORES DE RETINOL SÉRICO

	< 14 sem n=19 (%)	14 - 28 sem n=82 (%)	> 28 sem n=59 (%)	$\chi^2$	p
CIC					
Normal	9 (47,37)	47 (57,31)	44 (74,57)	8,60	0,035
Anormal	10 (52,63)	35 (42,68)	15 (25,43)		
Retinol sérico					
> 30 $\mu\text{g/dL}$	12 (63,16)	46 (56,09)	36 (61,02)	20,11	< 0,002
20 – 30 $\mu\text{g/dL}$	6 (31,58)	26 (31,71)	17 (28,81)		
< 20 $\mu\text{g/dL}$	1 (5,26)	10 (12,20)	6 (10,17)		

CIC: Citología de Impresión Conjuntival



**Tabla III**  
**VALORES DE RETINOL SÉRICO EN LAS ADOLESCENTES GESTANTES Y NO GESTANTES (n=235), SEGÚN CLASIFICACIÓN POR CIC**

CIC	No gestantes	Gestantes	Edad gestacional		
			< 14 sem	14 – 28 sem	> 28 sem
Normal	46,05 ± 10,20 (39)	32,90 ± 10,65* (100)	37,86 ± 10,75 (9)	32,94 ± 10,92 (47)	31,84 ± 10,30 (44)
Anormal	41,80 ± 12,52 (36)	34,23 ± 11,67* (60)	33,19 ± 11,18 (10)	34,00 ± 13,62 (35)	35,49 ± 6,39 (15)
Total	44,01 ± 11,50 (75)	33,40 ± 11,03* (160)	35,40 ± 10,93 (19)	33,39 ± 12,08 (82)	32,77 ± 9,54 (59)

CIC: Citología de Impresión Conjuntival. Los valores están expresados en promedio ± desviación estándar (µg/dL). Los valores en paréntesis expresan el número de casos (n). \* p< 0,0001

Los resultados de la presente investigación muestran que en adolescentes gestantes la prevalencia de afectación del estado nutricional de la vitamina A (riesgo de DVA=30,62% + DVA=10,62%) fue 41,24%, significativamente mayor que la detectada en no gestantes (p<0,0001), siendo más prevalente la DVA durante el segundo (12,20%) y tercer trimestre (10,17%) (p<0,002); superior a la prevalencia citada en gestantes por Rondó y cols (41) en Brasil y por Biswas y cols (42) en la India, pero contrario a lo señalado en Venezuela por Barón y cols (43) y en México por Casanueva y cols (44), quienes no observaron afectación del estado de la vitamina A en gestantes. Sin embargo, la prevalencia de DVA en gestantes durante el III trimestre fue inferior a las reportadas por Radhika y cols (17); Vinutha y cols (45), Ortega cols (46) y Martínez y cols (47). Es importante destacar que, según las recomendaciones de la OMS y el Grupo Consultivo Internacional para vitamina A, una prevalencia de DVA entre 10% y 20% refleja la presencia un problema moderado de salud pública (48).

Además, en adolescentes no gestantes la prevalencia observada de DVA (1,34%) fue superior a la reportada por Páez y cols (34), pero inferior a las reportadas por otros autores en Latinoamérica y el mundo (Tabla IV). Sin embargo, la prevalencia de RDVA (12,0%) fue inferior a las registradas por Páez y cols. (34) y por Carías y cols. (56).

Asimismo, los valores promedio de retinol sérico, resultaron significativamente más bajos en gestantes al comparar con las no gestantes (p<0,0001); mostrando además las gestantes una probabilidad 4,56 veces mayor de presentar afectación del estado nutricional de la vitamina A que aquellas adolescentes no gestantes (p<0,00002). Resultados similares fueron reportados en Bangladesh por Lee y cols (57), quienes observaron que más del 51% de las gestantes mostraban niveles séricos de retinol <30µg/dL. Cabe destacar que, los niveles promedios de retinol disminuyeron a medida que avanzaba el embarazo, mostrando una correlación inversa con la edad gestacional, aunque no significativa; resultados similares fueron observados por Meram y

**Tabla IV**  
**PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA A (DVA) Y RIESGO DE DÉFICIT DE VITAMINA A (RDVA) EN LATINOAMERICA Y EL MUNDO**

Autores	País	Edad (años)	DVA (%)	RDVA (%)
Hevia (49)	Venezuela (Caracas)	14-16	5	
Papale y cols (50)	Venezuela (Lara)	7-14	78,1	
Álvarez y cols (51)	Colombia	7-16	3,6	
Bianculli y cols (52)	Argentina	Adolescentes	3,5	
Monge-Rojas y cols (53)	Costa Rica	Adolescentes	10	
Graebner y cols (54)	Brasil	10-18 años	31,58	
Woodruff y cols (55)	Kenya y Nepal	Adolescentes	15 y 30	
Páez y cols (34)	Venezuela (Valencia)	Escolares		27,4
Carías y cols (56)	Venezuela (Caracas)	15-18		17

cols (58), Barón y cols (43), Casanueva y cols (44), Basu y cols (59) y por Chen y cols (60). Sin embargo, Jiang y cols (61), mostraron en un grupo de mujeres procedentes de una zona rural de Nepal que la prevalencia de deficiencia de micronutrientes fue más común en el primer trimestre de embarazo.

Estudios en humanos y animales señalan que los requerimientos de vitamina A no son uniformes durante todo el periodo gestacional. En ratas, los periodos de mayor necesidad fetal son los primeros meses del embarazo, por lo que bajas concentraciones de vitamina A durante este periodo se ha asociado con reabsorción, abortos y anomalías congénitas, por lo que las consecuencias más graves se producen en la etapa temprana de la gestación cuando se está llevando a cabo la organogénesis (62,63). Sin embargo, estudios en humanos señalan que, durante el embarazo normal tanto el metabolismo de la vitamina A y como consecuencia su concentración sanguínea, son afectadas durante la gestación, siendo el II y III trimestre los más afectados, debido al incremento en la transferencia transplacentaria de cantidades importantes de vitamina A de la madre al feto, la expansión del volumen plasmático y la disminución de la concentración de la proteína ligadora de retinol (RBP) (64). De allí que, durante la gestación se ha observado una tendencia a la disminución de los niveles séricos de retinol, predisponiendo a la aparición de hipovitaminosis A, especialmente en el último trimestre del embarazo (43,65).

## CONCLUSIÓN

La alta prevalencia de DVA observada en este trabajo, representa un problema de salud pública en adolescentes venezolanas, no gestantes y gestantes, por lo que este grupo vulnerable requiere atención integral y vigilancia nutricional estricta durante la adolescencia con especial cuidado en la adolescente gestante.

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. En: Adolescent Pregnancy. Issues in Adolescent Health and Development. 2004. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241591455\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241591455_eng.pdf). Revisado: 13-05-2010.
- World Health Organization. Adolescent pregnancy – Unmet needs and undone deeds. A review of the literature and programmes. Issues in Adolescent Health and Development. 2007. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595650\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595650_eng.pdf). Revisado: 13-05-2010.
- Donoso E. Embarazo adolescente: un problema país (Editorial). Rev Chil Obstet Ginecol 2008;73(5):291-2.
- Organización Panamericana de la Salud. Centro Latinoamericano de Perinatología. Salud de la Mujer y Reproductiva. El embarazo adolescente. Disponible en: [http://www.clap.ops-oms.org/web\\_2005/estadisticas/20de20la20region/textos/e35206-20Embaraz20Adolescente.htm](http://www.clap.ops-oms.org/web_2005/estadisticas/20de20la20region/textos/e35206-20Embaraz20Adolescente.htm). Revisado: 13-05-2010.
- United Nations Population Division. World Population Prospects: The 2008 Revision. Population Database. Disponible en: <http://esa.un.org/unpp/index.asp?panel=2>. Revisado: 13-05-2010.
- Fondo de Población de las Naciones Unidas (FNUAP). Venezuela. ENPOFAM'98 - Encuesta Nacional de Población y Familia 1998. Disponible en: <http://venezuela.unfpa.org/documentos/Informe%20enpofam.pdf>. Revisado: 13-05-2010.
- Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescents pregnancy in Latin America: cross-sectional study. Am J Obstet Gynecol 2005;192(2):342-9.
- González F, Brito M, Maneiro P. El embarazo en adolescentes: Un problema de alto riesgo. Rev Obstet Ginecol Venez 1997;57:13-7.
- Sandoval J. Morbilidad obstétrica en adolescentes. En: Sandoval J, González E, editores. Salud sexual y reproductiva en la adolescencia. 3a edición. Caracas: Mediterráneo; 2003. p.451.
- López J, Bracho C, Valderrama I, Silva R, Arenas C. La adolescente embarazada. Morbilidad materna y fetal. Rev Obstet Ginecol Venez 1992;52(1):17-22.
- Salazar V, Paiva A, Saputelli E, Cano A, Salazar F, Riveras J, et al. Embarazo en adolescentes: ¿Es de alto riesgo obstétrico? Med Intern 2002;18(2):136-46.
- Manrique R, Rivero A, Ortunio M, Rivas M, Cardozo R, Guevara H. Parto pretérmino en adolescents. Rev Obstet Ginecol Venez 2008;68(3):144-9.
- Ladipo OA. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. Am J Clin Nutr 2000;72(1 Suppl):280S-290S.
- Sáez Cantero V. Embarazo y adolescencia: resultados perinatales. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en la Internet]. 2005; 31(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2005000200001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2005000200001&lng=es). Revisado: 13-05-2010.
- Espinosa V, Boldoy V, Villalobos A, Sepúlveda S. Relación entre los niveles de ácido todo trans-retinoico en sangre de cordón umbilical y medidas antropométricas del recién nacido. Rev Chil Obstet Ginecol 2007;72(4):210-6.
- Underwood BA. Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. Am J Clin Nutr 1994;59(2 Suppl):517S-522S.
- Radhika MS, Bhaskaram P, Balakrishna N, Ramalakshmi BA, Devi S, Kumar BS. Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. BJOG 2002;109(6):689-93.
- Faisel H, Pittrof R. Vitamin A and causes of maternal mortality: association and biological plausibility. Public Health Nutr 2000;3(3):321-7.
- Yanik FF, Amanvermez R, Yanik A, Celik C, Kökçü A. Pre-eclampsia associated with increased lipid peroxidation and decreased serum vitamin E levels. Int J Gynaecol Obstet 1999;64(1):27-33.

20. Agarwal K, Dabke AT, Phuljhele NL, Khandwal OP. Factors affecting serum vitamin A levels in matched maternal-cord pairs. *Indian J Pediatr* 2008;75(5):443-6.
21. Checkley W, West KP Jr, Wise RA, Baldwin MR, Wu L, LeClerq SC, Christian P, Katz J, Tielsch JM, Khatry S, Sommer A. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *N Engl J Med* 2010;362(19):1784-94.
22. Chailley-Heu B, Chelly N, Lelièvre-Pégorier M, Barlier-Mur A, Merlet-Bénichou C, Bourbon JR. Mild vitamin A deficiency delays fetal lung maturation in the rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:89-96.
23. Tanumihardjo SA. Assessing vitamin A status: past, present and future. *J Nutr* 2004;134(1):290S-293S.
24. Sommer A, Davidson FR, Anney Accords. Assessment and control of vitamin A deficiency: the Anney Accords. *J Nutr* 2002;132(Suppl 9):S2845-S2850.
25. Sivakumar B, Panth M, Shatrugna V, Raman L. Vitamin A requirements assessed by plasma response to supplementation during pregnancy. *Int J Vit Nutr Res* 1997;67:232-6.
26. Filteau SM. Vitamin A and the acute-phase response. *Nutrition* 1999;15(4):326-8.
27. Fuchs G, Ausayakhun S, Ruckphaopunt S, Tansuhaj A, Suskind R. Relationship between vitamin A deficiency, malnutrition, and conjunctival impression cytology. *Am J Clin Nutr* 1994;60:293-8.
28. Stoltzfus R, Miller K, Hakimi M, and Rasmussen K. Conjunctival impression cytology as an indicator of vitamin A status in lactating Indonesian women. *Am J Clin Nutr* 1993;58:167-73.
29. Congdon NG, West KP. Physiologic indicators of vitamin A status. *J. Nutr* 2002;132:2889S-2894S
30. Méndez-Castellano H, De Méndez MC. Sociedad y estratificación social. Método Graffar-Méndez Castellano. FUNDACREDESA 1994; Caracas. pp 7-35.
31. Bieri JG, Tolliver TJ, Catignani G. Simultaneous determination of  $\alpha$ -tocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2143-9.
32. Wittpenn J, West K, Keenum D, Farazdaghi M, Humphrey J, Howard G, *et al*. Training manual assessment of vitamin A status by impression cytology. ICEPO, Dana Center for Preventive Ophthalmology 1988;1-25.
33. De la Campa JD, Moreira Díaz E, Valdés Roque AI. Vitamina A en gestantes evaluadas mediante encuesta dietética e impresión citológica conjuntival. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1996;12(3):234-41.
34. Páez MC, Díaz N, Solano L, Del Real SI. Estado de vitamina A y su relación con antecedentes infecciosos en escolares venezolanos. *An Venez Nutr* 2008;21(1):5-13.
35. Landaeta Jiménez, M. Alimentación y nutrición en la Venezuela de 2000. *An Venez Nutr* 2000;13(2):143-50.
36. Solano L, Meertens L, Peña E, Argüello F. Deficiencia de micronutrientes. Situación actual. *An Venez Nutr* 1998;11(1):48-54.
37. Jaffe W, Entrena A. La situación de la vitamina A en Venezuela. *An Venez Nutr* 1993;6:19-24.
38. Amaya-Castellanos D, Vilorio-Castejón H, Ortega P, Gómez G, Urrieta JR, Lobo P, Estévez J. Deficiencia de vitamina A y estado nutricional antropométrico en niños marginales urbanos y rurales en el Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 2002;43:89-105.
39. Castejón HV, Ortega P, Amaya D, Gómez G, Leal J, Castejón OJ. Co-existence of anemia, vitamin A deficiency and growth retardation among children 24-84 months old in Maracaibo, Venezuela. *Nutr Neurosci* 2004;7:113-9.
40. Castejón HV, Ortega P, Díaz M, Amaya D, Gómez G, Ramos M, *et al*. Prevalencia de deficiencia subclínica de vitamina A y desnutrición infantil en niños marginales de Maracaibo-Venezuela. *Arch Latinoam Nutr* 2001;51:25-32.
41. Rondó PH, Villar BS, Tomkins AM. Vitamin A status of pregnant women assessed by a biochemical indicator and a simplified Food Frequency Questionnaire. *Arch Latinoam Nutr* 1999;49(4):322-5.
42. Biswas AB, Mitra NK, Chakraborty I, Basu S, Kumar S. Evaluation of vitamin A status during pregnancy. *J Indian Med Assoc* 2000;98(9):525-9.
43. Barón MA, Solano L, Llovera D, Peña E. Estado de vitamina A en adolescentes embarazadas de bajo estrato socioeconómico. *Arch Latinoam Nutr* 2003;53(4):364-8.
44. Casanueva E, Valdés-Ramos R, Pfeffer F, Ricalde-Moreno A, García-Villegas E, Meza C. Retinol sérico en mujeres mexicanas urbanas durante el periodo perinatal. *Salud Publica Mex* 1999;41:317-21.
45. Vinutha B, Mehta M, Shanbag P. Vitamin A status of pregnant women and effect of post partum vitamin A supplementation. *Indian Pediatr* 2000;37(11):1188-93.
46. Ortega RM, Andrés P, Martínez RM, López-Sobaler AM. Vitamin A status during the third trimester of pregnancy in spanish women: influence on concentrations of vitamin A in breast milk. *Am J Clin Nutr* 1997;66(3):564-8.
47. Martínez RM, Ortega RM, Andrés P. Vitamin A concentration in maternal milk: the effect of intake and serum levels of vitamin A during the third trimester of pregnancy. *Med Clin (Barc)* 1997;109(15):573-6.
48. WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva, World Health Organization, 2009.
49. Hevia P. Informe Vitamina A. Proyecto Harinas. Informe mimeografiado para UNICEF. Laboratorio de Nutrición Universidad Simón Bolívar 1998; 20 p.
50. Papale JF, García MN, Torres M, Berné Y, Dellan G, Rodríguez D, *et al*. Anemia, deficiencias de hierro y de vitamina A y helmintiasis en una población rural del estado Lara. *An Venez Nutr* 2008;21(2):70-6.
51. Alvarez M, Uzcátegui R, López C, Baracaldo C, Castro L, Ballesteros N. Plasma retinol concentration according to pubertal maturation in school children and adolescents of Medellín, Colombia. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:456-61.
52. Bianculli C, Carmuega E, Armatta A, Machain C, Berner E, Castro J, *et al*. Factores de riesgo para la salud y la situación nutricional de los adolescentes urbanos en Argentina. *Adolesc Latinoam* 1998;1:92-104.
53. Monge-Rojas R, Barrantes M, Holst I, Núñez-Rivas H,

- Alfaro T, Rodríguez S, *et al.* Biochemical indicators of nutritional status and dietary intake in Costa Rica Cabecar Indian Adolescents. *Food Nutr Bull* 2005;26:3-16.
54. Graebner I, Saito C, de Souza E. Avaliação bioquímica de vitamina A em escolares de uma comunidade rural. *J. Pediatr (Rio J.)* 2007;83(3):247-52.
55. Woodruff BA, Blanck HM, Slutsker L, Cookson ST, Larson MK, Duffield A, *et al.* Anaemia, iron status and vitamin A deficiency among adolescent refugees in Kenya and Nepal. *Public Health Nutr* 2006;9(1):26-34.
56. Carías D, Cioccia AM, Gutiérrez M, Hevia P, Pérez A. Indicadores bioquímicos del estado nutricional en adolescentes pre-universitarios de Caracas. *An Venez Nutr* 2009;22(1):12-9.
57. Lee V, Ahmed F, Wada S, Ahmed T, Ahmed AS, Parvin Banu C, Akhter N. Extent of vitamin A deficiency among rural pregnant women in Bangladesh. *Public Health Nutr* 2008;11(12):1326-31.
58. Meram I, Bozkurt AI, Kilincer S, Ozcirpici B, Ozgur S. Vitamin A and beta-carotene levels during pregnancy in Gaziantep, Turkey. *Acta Médica (Hradec Kralove)* 2004;47(3):189-93.
59. Basu TK, Wein EE, Gangopadhyay KC, Wolever TMS, Godel JC. Plasma vitamin A (retinol) and retinol-binding protein in newborns and their mothers. *Nutr Res* 1994;14:1297-303.
60. Chen HW, Lii CK, Ou CC, Wong YC, Kuo BJ, Liu CH. Plasma vitamin A and E and red blood cell fatty acid profile in newborns and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:556-9.
61. Jiang T, Christian P, Khatry SK, Wu L, West KP Jr. Micronutrient deficiencies in early pregnancy are common, concurrent, and vary by season among rural Nepali pregnant women. *J Nutr* 2005;135(5):1106-12.
62. Antipatis C, Grant G, Ashworth CJ. Moderate maternal vitamin A deficiency affects perinatal organ growth and development in rats. *Br J Nutr* 2000; 84(1):125-32.
63. Cedillo NS, Dellán JE, Toro MJ. Estado nutricional de las adolescentes embarazadas: relación con el crecimiento fetal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2006;66(4):233-40.
64. Sapin V, Alexandre MC, Chaïb S, Bournazeau JA, Sauvart P, Borel P, *et al.* Effect of vitamin A status at the end of term pregnancy on the saturation of retinol binding protein with retinol. *Am J Clin Nutr* 2000;71(2):537-43.
65. West KP Jr. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr* 2002;132(9 Suppl):2857S-2866S.
-

## Trabajos Originales

### Experiencia piloto con el uso extendido de un anticonceptivo oral combinado de baja dosis de estrógeno

*Ernesto Pizarro O.*

Director, Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica.

---

#### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar en una experiencia piloto la aceptabilidad y bienestar de la usuaria, después de un periodo de 12 meses de un anticonceptivo hormonal combinado oral de baja dosis estrogénica, con modalidad de uso extendido de 84 píldoras activas consecutivas, seguidas de 7 días de placebo. **Método:** Se incorporan 25 mujeres voluntarias que usan una combinación de 20 ug de etinilestradiol + 3 mg de drospirenona, con un tiempo de uso de 12 meses. En calendario de registro diario se consignan los días de sangrado o goteo genital así como todo tipo de fármaco ingerido. Al término de los 12 meses se efectúa una encuesta respecto al grado de satisfacción con la posología recibida. **Resultados:** 13 usuarias (52%) cumplen los 12 meses de uso. Todas ellas manifiestan un alto grado de conformidad, destacando las ventajas de presentar periodos menstruales ocasionales, mejoría marcada en la sintomatología compatible con el síndrome de tensión premenstrual con el consiguiente incremento del bienestar general. Siete usuarias (28%) no terminan el estudio por razones médicas, siendo 6 de estas por alteraciones de los flujos rojos y en 5 casos (20%) se producen retiros no médicos. **Conclusión:** Esta experiencia, que es la primera con la formulación descrita, confirma en un porcentaje de usuarias las bondades adicionales reportadas en las experiencias previas con otros productos similares, respecto al uso extendido de anticoncepción hormonal oral en un grupo de mujeres que deseaban espaciar sus periodos menstruales.

**PALABRAS CLAVE:** *Anticoncepción hormonal de uso extendido, drospirenona, síndrome tensión premenstrual*

#### SUMMARY

**Objectives:** A pilot study designed in order to know about the acceptability of an oral combined contraceptive pill, with low estrogen dose used in an extended way of 84 consecutive days, followed by 7 days of no pills ingestion during a scheduled follow up of 1 year. **Methods:** 25 volunteers women were recruited among those which wants to use oral combined contraceptive pills and who accepted this extended way of use. Combined contraceptive pills contains each 20 ug of ethinylestradiol plus 3 mg of drospirenone. At admission women were provided with menstrual diary cards in order to check all bleeding days plus any extra pharmaceutical compound received. At the end of the 12 months follow up an interview was done in order to know women experiences and acceptability of this extended way of use. **Results:** 52% of women end the study at the scheduled 12 months use. All of them feel that the main advantages of these extended way of use were to have few menstrual periods and improving premenstrual symptomatology with better quality of life. 7 women (28%) did not finish the study because of medical reasons being due in 6 of these for bleeding disturbances. **Conclusions:** This report is pioneer with the use this hormone combination in this extended

---

type way of use. Results confirm previous positive reports experiences using another similar hormonal compounds with this extended way of use in women who want to reduce the interval of their menstrual periods.

**KEY WORDS:** *Oral combined contraception, drospirenone, premenstrual syndrome*

## INTRODUCCIÓN

La aparición en los años sesenta de la anticoncepción hormonal, así como la de la contracepción intrauterina, trae como consecuencia en los años siguientes, cambios de actitudes tanto en la pareja así como en la mujer misma con repercusiones en aspectos sociales, demográficos, económicos y sanitarios. La inserción progresiva de la mujer en los campos educacionales, sociales y laborales, tanto en nuestro país como en el mundo entero, ha creado la necesidad de paliar o perfeccionar desmedros biológicos comparativos de la mujer respecto al hombre, como lo son entre otros, los derivados de su ciclicidad menstrual, la que aparte de su desmedro sanitario. Implica, en algunos casos, amenazas periódicas en su estado de salud tanto física o mental, como lo son las condiciones clínicas de hipermenorrea, anemia secundaria, dismenorrea y perturbaciones en la esferas anímicas o psicológicas derivadas del llamado síndrome de tensión premenstrual, presente según el Consenso de Expertos de Latinoamérica entre el 48% al 90% de las mujeres y a su expresión más severa, denominada síndrome disfórico premenstrual, con prevalencias entre el 2 al 9% (1). En estas entidades clínicas se destacan cambios cíclicos en el temperamento de la mujer como son la labilidad emocional, con mayor sensibilidad y susceptibilidad, irritabilidad, angustia, ansiedad, y en los casos más extremos, como lo es en el síndrome disfórico premenstrual, depresiones prolongadas o transitorias. Aparte, se agregan retenciones hídricas efímeras con aumentos ocasionales de peso en el periodo premenstrual. Se ha logrado paliar parcialmente estos síntomas con la aparición de la anticoncepción oral combinada (AOC) de uso intermitente con periodos de descanso transitorios de 4 o 7 días después de 21 o 24 días de uso con el fin de homologar artificialmente el ciclo menstrual natural de la mujer. Con el dirigido propósito de espaciar, y por tanto minimizar todos los efectos deletéreos descritos derivados de la mensual periodicidad del ciclo menstrual en el año 2003, el Food Drug Administration (FDA) de los EEUU de Norteamérica aprobó después de una gran y acuciosa experiencia, un sistema de uso extendido de AOC, en base a etinil estradiol (EE) 30

ug y levonorgestrel (LNG) 150 ug, con 84 días de uso continuo del anticonceptivo y con intervalos de 7 días de descanso, con el preciso objetivo de disminuir de 13 a 4 los periodos menstruales en el año (2). Comunicaciones avalan los deseos de poblaciones de mujeres en espaciar sus periodos menstruales, considerando algunas de ellas el tener periodos menstruales cada 3 meses como el ideal (3) y en otras el disminuir los síntomas derivados de la menstruación misma (4). El 60% de las mujeres italianas prefieren tener sangrados menos de una vez al mes, no necesariamente por razones médicas, sino por conveniencias prácticas, lo cual concuerda con datos provenientes de otros países europeos (5). Respondiendo a la creciente aceptabilidad por parte de determinadas usuarias de este uso extendido de AOC siguen apareciendo publicaciones con el uso de esta forma de anticoncepción, usando ya sea distintas fórmulas hormonales combinadas orales, considerando aspectos tanto clínicos (6,7,8,9) como variaciones metabólicas (10,11) o en la forma de anillos vaginales (12,13).

Con el objetivo de evaluar la aceptabilidad clínica con una formula de uso extendido es que planteamos esta experiencia piloto usando un componente combinado hormonal oral con una baja dosis estrogénica (EE 20 ug) y con un progestágeno de cuarta generación, como es la drospirenona (DRSP) 3 mg, con reconocidos efectos antiandrogénicos y antiminerlocorticoídeos.

## PACIENTES Y MÉTODO

Durante un periodo de 8 meses se enrolaron un total de 25 mujeres voluntarias, atendidas en la consulta privada, que tenían indicación médica de anticoncepción hormonal combinada oral, que manifestaron su deseo de usar esta en forma continua durante 84 días, con periodos subsecuentes de 7 días de descanso, durante un año. Después de haber recibido explicaciones y detalles de la naturaleza de esta experiencia piloto, dieron su consentimiento verbal para su participación en esta observación. El anticonceptivo usado fue una combinación monofásica de DRSP 3 mg + 20 ug de EE en forma de píldoras que fueron provistas gratuitamente a las usuarias.

Los criterios de reclutamiento fueron: voluntarias de 18 o más años, que entendieran la naturaleza del estudio, que inicialmente estuviesen dispuestas a usar el anticonceptivo por un periodo de 1 año, que fueran o no usuarias de otras formas de píldoras anticonceptivas combinadas al momento de la admisión, que no tuvieran ninguna contraindicación para el uso de AOC y que estuvieran dispuestas a llenar un calendario menstrual en el cual se consignaban los días de sangrado o goteo menstrual y la ingesta adicional de cualquier tipo de medicamentos. Los criterios de exclusión incluyeron: amenorrea; anomalías en el examen ginecológico del aparato reproductor incompatibles con el uso de anticoncepción combinada; cualquier contraindicación absoluta o relativa para el uso de la misma, tanto en la anamnesis como en el examen médico general, de acuerdo a los criterios de elegibilidad del uso de anticoncepción hormonal, establecidas en las guías de la Organización Mundial de la Salud (14).

Se planificaron controles de seguimiento cada 3 meses, momento en el cual se preguntó por el bienestar de cada usuaria, se revisó el calendario menstrual y se proveyó a cada una de ellas con las píldoras anticonceptivas por los 3 meses siguientes, y se efectuó, al igual que al inicio del estudio, un control de peso, presión arterial y examen ginecológico correspondiente.

Las participantes tuvieron la posibilidad de efectuar visitas no programadas en cualquier momento que ellas estimaran, al igual que la opción de un contacto telefónico permanente. En el control final, además se efectuó una breve encuesta respecto a la experiencia y aceptabilidad con esta modalidad anticonceptiva, y repercusiones de esta sobre el perfil de sangrado menstrual, así como sobre la esfera física o psíquica de la usuaria.

## RESULTADOS

De las 25 usuarias aceptadas, 13 (52%) terminan el estudio y 12 (48%) no lo finalizan. De estas últimas, 7 son retiros médicos (28%) y 5 son retiros no médicos (20%). La edad promedio de todas las usuarias fue de 31,5 años.

En la Tabla I se presenta las características generales de edad, paridad y uso previo de anticoncepción hormonal de las 13 mujeres que terminaron el estudio. La edad promedio fue de 32,2 años (rango: 19-48 años). El 53,9% (7/13) de ellas no tenía paridad previa. El 15,4% (2/13) no habían usado anticoncepción hormonal anteriormente.

En la Tabla II se presenta las características generales de edad, paridad, uso previo de anticoncepción hormonal de las usuarias que fueron retiradas por motivos médicos. La edad promedio fue 30,7 años (rango: 23-43 años). El 85,7% (6/7) de ellas no tenía paridad previa. El 28,6% (2/7) no habían usado anticoncepción hormonal anteriormente. El 85,7% (6/7) suspendió por goteo persistente.

En la Tabla III se presenta las características generales de edad, paridad, uso previo anticoncepción hormonal de las usuarias que fueron retiradas por motivos no médicos. La edad promedio fue 30,8 años (rango: 22-41 años). El 60% (3/5) no tenía paridad previa. Todas habían usado anticoncepción hormonal anteriormente. Los motivos de retiro fueron diversos, solo una de ellas por deseo de embarazo.

En la Tabla IV se presenta la presión arterial y peso de las usuarias que terminaron el estudio, al ingreso y término del estudio. No se aprecian cambios significativos de los valores promedios de las variables evaluadas.

En la Tabla V se presenta el grado de satisfacción por la forma extendida de anticoncepción en las usuarias que terminaron el estudio. Prácticamente todas presentaron un grado de satisfacción máxima con esta forma de anticoncepción.

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS DE LAS USUARIAS QUE TERMINARON EL ESTUDIO**

Usuaria	Edad	Paridad	Uso previo de AC hormonal
1. ML	43	0	No
2. EL	48	2	ACO
3. CG	32	2	ACO
4. MO	23	0	ACO
5. AL	32	2	ACO
6. MZ	45	1	ACO
7. MR	29	0	ACO
8. PY	20	0	ACO
9. CM	19	0	No
10. CD	24	0	ACO
11. NR	20	0	ACO
12. MS	42	2	Progestágeno solo
13. AV	42	3	ACO

AC: anticoncepción. ACO: anticonceptivos orales.

**Tabla II**  
**CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES QUE SE RETIRARON DEL ESTUDIO POR MOTIVOS MÉDICOS**

Usuaría	Edad	Paridad	Uso previo de AC hormonal	Motivo de retiro
1. XC	38	0	ACO	Mioma
2. CR	23	0	ACO	Goteo
3. RU	24	0	ACO	Goteo
4. PL	30	0	ACO	Goteo
5. FT	30	0	No	Goteo
6. FC	27	0	ACO	Goteo
7. CR	43	3	No	Goteo

AC: anticoncepción. ACO: anticonceptivos orales.

**Tabla III**  
**CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES QUE SE RETIRARON DEL ESTUDIO POR MOTIVOS NO MÉDICOS**

Usuaría	Edad	Paridad	Uso previo de ACO	Motivo de retiro
1. JG	33	0	Si	Deseo de embarazo
2. MV	41	2	Si	Dejó de necesitar anticoncepción
3. JJ	35	2	Si	Olvido
4. CL	23	0	Si	Sin seguimiento (extranjero)
5. NM	22	0	Si	Abandona por temor a amenorrea

ACO: anticonceptivos orales.

## DISCUSIÓN

Los estudios pilotos constituyen una útil herramienta para la indagación inicial respecto a dimensionar la real necesidad en efectuar una futura investigación científica, con casuísticas adecuadas para resolver hipótesis aun no resueltas. En esta pequeña casuística hemos privilegiado el uso de una combinación anticonceptiva de amplia aceptabilidad en el momento actual por contener una baja dosis estrogénica (EE 20 ug/día), la cual ha evidenciado menores incidencias de efectos secundarios derivados

**Tabla IV**  
**PRESIÓN ARTERIAL Y PESO DE LAS MUJERES AL INICIO Y TÉRMINO DEL ESTUDIO**

Usuaría	Presión arterial (mmHg)		Peso (kg)	
	Inicial	Final	Inicial	Final
1. ML	125/80	100/70	69,1	69,2
2. EL	120/80	110/60	62,4	64,0
3. CG	110/70	110/80	57,6	57,8
4. MO	120/75	125/80	54,0	53,9
5. AL	120/70	120/80	52,5	55,9
6. MZ	105/80	90/60	63,2	65,4
7. MR	120/70	130/75	58,6	55,0
8. PY	100/65	110/60	51,8	53,5
9. CM	120/60	110/70	47,5	47,3
10. CD	125/80	120/70	59,2	61,0
11. NR	135/75	130/80	71,9	72,4
12. MS	110/60	100/60	51,5	50,4
13. AV	130/85	120/70	57,5	56,5
Promedio	118/73	113/70	58,2	58,6

**Tabla V**  
**SATISFACCIÓN DE USUARIA QUE TERMINARON EL ESTUDIO CON EL USO DE ANTICONCEPCIÓN EXTENDIDA**

Usuaría	Agrado con el sistema	Lo continuaría	Lo recomendaría	Aspectos negativos
1. ML	10	10	10	No
2. EL	10	10	10	No
3. CG	10	10	10	No
4. MO	8	6	10	Goteo inicial
5. AL	10	10	10	No
6. MZ	10	No*	10	No
7. MR	10	10	10	No
8. PY	10	10	10	No
9. CM	8	10	9	Goteo ocasional
10. CD	10	10	10	Goteo inicial
11. NR	9	10	10	**
12. MS	10	10	10	No
13. AV	10	10	10	No

\* dice que recibió mail diciendo que la ausencia de menstruaciones favorecía tumor cerebral. \*\* goteo al ingerir simultáneamente otros fármacos. Escala 1 - 10, siendo: 1= mínimo, 10= máximo.



de los estrógenos y una menor incidencia de complicaciones mayores, como es el tromboembolismo venoso y un progestágeno de última generación con propiedades antiandrogénicas y antiminerocorticoidea, como lo es la DRSP (15). Clínicamente, esta última cualidad se traduce en una menor retención hídrica, con la eventual ventaja de una mínima variación en el peso corporal y ser considerada esta como un factor desencadenante del llamado síndrome de tensión premenstrual. Al respecto, en los últimos años la Food Drug Administration (FDA), aprobó esta forma anticonceptiva combinada de DRSP 3 mg + EE 20 ug con un régimen de ingesta 24/4, para el manejo del acné moderado y el tratamiento de los síntomas emocionales y físicos del síndrome disfórico premenstrual (16,17).

Recientes publicaciones confirman las bajas tasas de embarazo con esta formulación, con índice de Pearl corregido de 0,22 embarazos en 11.755 ciclos colectados en 50 centros europeos (18), al igual que aceptables perfiles de sangrado y control de ciclo, comparable al de otros AOC ya establecidos (19).

Actualmente, el uso de la forma extendida de anticoncepción hormonal combinada ha sido motivo de especial preocupación científica, como lo avalan las recientes publicaciones detallando tanto las distintas experiencias clínicas con diferentes formulas (6,7,8,9,20), así como las consecuencias metabólicas en las usuarias después de 12 meses de uso (10,11). Innegables aparecen las ventajas de esta forma especial de uso de anticoncepción hormonal, en los grupos de usuarias afectas al denominado síndrome de tensión y/o disfórico premenstrual, así como en todas aquellas con el sostenido deseo de espaciar sus periodos menstruales.

Un objetivo adicional de esta publicación es revisar y traspasar las inquietudes científicas y comunicaciones respecto a esta forma especial de uso de anticoncepción combinada hormonal. En la pionera publicación de Anderson y cols (2), en una experiencia comparativa randomizada, multicéntrica, con 1 año de seguimiento, efectuada en 47 centros de EEUU y con un total de 682 mujeres norteamericanas incorporadas, en la que se compara el uso de una forma de AOC de uso tradicional (21/7) que contiene 30 ug de EE + 150 de LNG versus una forma extendida del mismo producto, con 84 días de uso consecutivo de píldoras activas seguidas por 7 días de placebo, se muestra que esta última formulación es efectiva, inocua y bien tolerada. Inicialmente, se reportan más visitas no programadas por sangrados intermenstruales con el producto de uso extendido, pero estas disminuyen progresivamente equiparándose después del cuarto mes de uso entre ambos grupos. Al término del estudio, la

mayoría de las usuarias manifiesta su satisfacción con el uso extendido del AOC, catalogándolo como bueno o excelente y recalcan el gran agrado que les produjo el tener menos periodos menstruales (2). Posteriormente, el mismo autor comunica los resultados de estudios histológicos endometriales efectuados en 50 usuarias de la forma extendida después de 1 año de uso, reportando que no se registran casos de hiperplasias u otras patologías endometriales (21).

Paralelamente, en Europa se suceden comunicaciones respecto al uso de anticoncepción hormonal de uso extendido. En el VIII Congreso de la Sociedad Europea de Contracepción, Mueck y cols (22), comparan el uso de una fórmula de uso extendido (42-126 días) versus una tradicional 21-7, usando DRSP 3mg + EE 30ug/día. Concluyen, que los síntomas de alivio premenstrual y el mejor bienestar, se acrecientan a medida que se prolonga el uso del preparado extendido, y plantean que la sintomatología de mastalgia, edema y reducción en los problemas de la piel deben ser mejorados con este sistema especial de ingesta del AOC. Enfatizan además, que el alivio de la dismenorrea y el menor sangrado menstrual son considerados como muy positivos por la mayoría de las mujeres al término de la observación.

Machado y cols (23), presentan una experiencia con el fin de analizar el perfil de sangrado en 32 mujeres brasileñas con el uso consecutivo durante 6 meses de una fórmula conteniendo 75 ug de gestodeno + 30 ug de EE. Concluyen que esta formulación presenta un aceptable perfil de sangrado consistente primordialmente en goteo o "spotting". La incidencia de amenorrea fue alta después del cuarto mes de uso.

El mismo grupo (24), muestra una casuística de uso extendido por 56 días con igual formulación farmacológica en 334 mujeres, que eran usuarias inicialmente de ingesta de la forma clásica de 21 + 7 días de descanso, de diferentes tipos de AOC. Previo a la experiencia, el 65% de las 334 usuarias presentaba alguna sintomatología en el intervalo libre del uso del AOC. Al final la experiencia mostró que los efectos colaterales de dolor de cabeza, mastalgia, dismenorrea, edema, menorragia y labilidad emocional disminuyen significativamente después de los 56 días de uso continuo del AOC, no observando disminución significativa en los síntomas de náuseas, depresión, aumento de peso o reducción de la libido.

En el X Congreso de la Sociedad Europea de Contracepción, numerosas comunicaciones se presentaron relacionadas con el uso extendido de los AOC. Entre otras, Seidman y cols (25) reportan en

109 mujeres de Israel que el uso extendido por 84 días de una fórmula de 30 ug de EE + 3 mg de DRSP fue altamente aceptable, sin aumento de efectos colaterales, y con una disminución de los días de sangrado. Prilepskaya y cols (26), en 112 mujeres rusas demuestra mejores efectos sobre la dismenorrea y el síndrome de tensión premenstrual al usar una fórmula de 30ug de EE + 150ug de desogestrel con 63 píldoras activas consecutivas, seguidas de 7 días de placebo durante 1 año en comparación al uso en la forma cíclica tradicional del mismo producto. Mirjana y cols (27), presentan un estudio demostrando la alta aceptabilidad de mujeres serbias con el uso extendido por 24 semanas consecutivas de una formulación 30 ug de EE + dienogest con fines terapéuticos, pero no así con fines anticonceptivos. Barreiros y cols (28), comparan los resultados sobre el perfil menstrual en 150 mujeres brasileñas usando un anillo vaginal que libera 120 ug/día de etonogestrel + EE 15 ug/día, versus un producto oral de 150 ug de desogestrel + 30 ug EE con uso extendido de ambos por 81 días con 7 días de descanso durante 1 año; demuestran que a medida que transcurre el tiempo disminuyen con ambos productos los días de goteo o sangrado intermenstrual, siendo esta disminución más evidente con el anillo vaginal. Plantean por tanto nuevas perspectivas en la forma de uso de este anillo. Guazelli y cols (29), comparan diferentes parámetros a un año plazo usando el anillo vaginal con un AOC de 30 ug de EE + 75 ug de gestodeno en la forma de ciclo extendido de 84 -7 días.

Recientes comunicaciones continúan evaluando las distintas formas de anticoncepción hormonal de uso extendido. Teichmann y cols (8), en un estudio multicéntrico randomizado colaborativo entre 44 centros europeos, presentan resultados después de 1 año de uso de una fórmula de uso extendido permanente de LNG 90 ug/día + EE 20 ug/día, versus la forma cíclica de 21 días de 100 ug de LNG + 20 ug de EE. Concluyen diciendo que la forma continua es inocua y efectiva. Recalcan la ventaja de esta última al no requerir protección sanitaria adicional.

Kroll y cols (9), presentan resultados en 1249 mujeres norteamericanas usando durante un año ciclos extendidos de 84 días con una combinación de 100 ug de LVN + 20 ug de EE, adicionando 7 días de EE, en vez del tradicional placebo; concluyen informando que esta formulación muestra una efectiva protección del embarazo, es bien tolerada y presenta efectos adversos similares a las otras formulaciones de bajas dosis anteriormente reportadas (7).

Bonassi Machado y cols (6), randomizan y comparan los efectos en 78 mujeres usando, por un periodo extendido continuo de 168 días, una formula-

ción ya sea de 30 ug de EE + 3 mg de DRSP o de la misma formulación usada durante el mismo tiempo en forma cíclica tradicional de 21 días +7 días de intervalo libre de hormona; terminan comunicando que en el grupo continuo se mejoran significativamente las condiciones de dismenorrea, dolor de cabeza, acné, náuseas, e incremento del apetito y que los síntomas de mastalgia y edema lo hacen en el grupo cíclico.

Guazzelli y cols (12), reportan un estudio comparativo entre el anillo vaginal con liberación de 120 ug de etonogestrel y 15 ug de EE/ día y la forma oral de 30 ug de EE + 150 ug de desogestrel usados ambos en ciclo extendido de 84 días con 7 días de descanso por el periodo de 1 año. Los días de sangrado o goteo menstrual disminuyen significativamente con ambos componentes, siendo esta reducción significativamente menor en el grupo oral; durante este periodo hay una significativa reducción con ambos productos en el goteo o sangrado intermenstrual siendo esta significativamente menor en las usuarias del anillo vaginal. En este mismo grupo de 75 mujeres, Barreiros y cols (13), comunican sintomatología en las usuarias del anillo vaginal antes del inicio y después del año de uso de este con el sistema extendido ya descrito. En comparación a las condiciones previas al uso, al término de la observación las usuarias presentan significativamente menos dismenorrea e irritabilidad, y una reducción no significativa en mastalgia, dolor en extremidades inferiores y cefalea. No se registran cambios en la presión arterial. Aunque existe un significativo aumento en el peso y en el índice de masa corporal, estos permanecen dentro de los márgenes de la variación biológica esperada.

Wiegatz y cols (11), demuestran que después de 12 meses de uso al comparar una formulación extendida de 84 + 7 días de intervalo, con 30 ug EE + 2 mg dienogest con el uso cíclico convencional de estos mismos componentes, no hay diferencias en ninguno de los parámetros del metabolismo lipídico, siendo estos por el contrario muy comparables.

Bonassi y cols (10), igualmente muestran los impactos metabólicos sobre los parámetros lipídicos, de carbohidratos y de coagulación después de uso continuado por 168 días versus el uso tradicional de 21 días + 7 días de descanso, por 6 ciclos, de una formulación de 30 ug de EE + 3 mg DRSP. En ambos grupos las alteraciones son similares.

Si bien en nuestra experiencia piloto la muestra es pequeña algunos comentarios podemos hacer al respecto. El 52% de la población estudiada termina el estudio, en el lapso previamente programado de 12 meses de uso, cifra muy semejante a lo que ocurre en grupos poblacionales usuarias de AOC

con el tradicional sistema de uso con descansos intermitentes mensuales. En una reciente publicación (6), se demuestran tasas de abandono semejantes (25,6% y 23%) al usar en forma continua o con intervalos 21/7 durante 6 meses una combinación de AOC de 30 ug de EE + 3 mg DRSP. Si corregimos eliminando a las 5 usuarias que terminan el estudio por razones no médicas, resulta que las 13 pacientes que terminan satisfactoriamente corresponden al 65% del total de las 20 mujeres que pueden ser realmente observadas.

En nuestros resultados, prácticamente la totalidad de las mujeres que aceptó el uso de esta forma extendida y que termina el estudio, lo hace en forma muy satisfactoria y desea seguir con el uso de esta modalidad mas allá de los 12 meses de uso inicialmente programados. Además, manifiestan sentirse muy dispuestas a recomendar esta forma de ingesta a otras usuarias, destacando entre sus virtudes la menor cantidad de menstruaciones, la ausencia y/o mejoría del síndrome de tensión premenstrual, la casi nula retención hídrica y la ausencia de perturbaciones significativas de su estado de bienestar general. No se registraron embarazos en el total de meses observados. Los resultados aquí obtenidos, sumados a los datos de la literatura actual, nos hacen reflexionar en que esta modalidad extendida del uso de AOC es una alternativa más que debiera ser planteada u ofrecida a toda mujer con indicación médica de anticoncepción hormonal y que su uso, es una permisible opción en toda mujer que lo requiera y así lo decida.

Los estudios recientes de Hannaford y cols (30), respecto al no incremento de la mortalidad al comparar 46.000 mujeres que toman o han tomado AOC versus las que nunca lo han hecho, en un estudio de cohorte después de 38 años de observación en el Reino Unido, constituyen un aval en el uso, ya sea de ésta modalidad extendida de ingesta de AOC o en el uso cíclico tradicional de la misma. Esta situación es de especial importancia en aquellos grupos sanitarios que hemos vivido paralela y cercanamente al desarrollo y evolución de la anticoncepción hormonal y las catastróficas consecuencias en la salud pública e individual derivadas del aborto, legal o ilegal, y de los embarazos no programados o no deseados. La adicional publicación de Hannaford y cols (31), respecto al no incremento de cánceres en general en usuarias de AOC, y la reciente comunicación de Vessey y cols (32), que reportan riesgos relativos de mortalidad en más de 17.000 usuarias de AOC versus nunca usuarias, después de un seguimiento de aproximadamente 40 años (Ca de mama RR: 1,0; IC: 0,8-1,2; Ca uterino, exceptuando el de cérvix, RR: 0,3; IC: 0,1-0,8;

Ca de ovario RR: 0,4; IC: 0,3-0,6), reportando que la protección de este tipo de cánceres aumenta con la duración del uso del AOC y que persiste por más de 20 años después de la supresión del mismo; encontrando además que la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio no esta elevada en las usuarias, son factores que debemos tener en cuenta en la decisión costo/beneficio en el uso o no de un anticonceptivo hormonal.

El uso de la AOC de ciclo extendido agrega, aparte de los consabidos beneficios no anticonceptivos de los AOC en general, una muy buena alternativa terapéutica, en los aspectos físicos o psíquicos en la mujer en la cual la necesidad clínica así lo amerita. Criterios relevantes que inciden en la indicación médica para esta forma especial de uso de AOC son las condiciones clínicas de dismenorrea, hipermenorrea acompañada o no de anemia, y la presencia del síndrome de tensión o disfórico premenstrual, sin soslayar, además, en la indicación, los deseos propios de las pacientes de espaciar sus periodos menstruales ya sea por razones sanitarias o comodidad.

Finalmente, esta experiencia nos recuerda y demuestra, que la respuesta a cualquier tipo de fármaco, es personalizada e individual, por lo que la educación de la usuaria actual y futura, en lo que a este punto respecta, es un elemento a considerar en la medicina actual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bahamondes L, Cordova-Egúez S, Pons JE, *et al*. Perspectivas sobre el síndrome premenstrual/trastorno disfórico premenstrual. *Dis Manage Health Outcomes* 2007;15(5):263-77.
2. Anderson FD, Hait H, the Seasonale-301 Study Group. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003;68:9-96.
3. den Tonkellar I, Oddens BJ. Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement use. *Contraception* 1999;59:357-62.
4. Gómez MA. Is menstruation necessary? Spanish women's point of view. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;(Suppl 2):192-3.
5. Fruzzetti F. Contraception without bleeding. Attitude of Italian women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;(Suppl 2):194.
6. Bonassi Machado R, de Melo NR, Maia H Jr. Bleeding patterns and menstrual-related symptoms with the continuous use of a contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone: a randomized study. *Contraception* 2010;81(3):215-22.
7. Kroll R, Reape KZ, Margolis M. The efficacy and safety of a low-dose, 91 day, extended-regimen oral contraceptive with continuous ethinyl estradiol. *Contraception* 2010;81(1):41-8.

8. Teichmann A, Apter D, Emerich J, *et al.* Continuous daily levonorgestrel/ethinyl estradiol vs. 21-day, cyclic levonorgestrel/ethinylestradiol: efficacy, safety and bleeding in a randomized, open-label trial. *Contraception* 2009; 80(6):504-11.
9. Cremer M, Phan-Weston S, Jacobs A. Recent innovations in oral contraception. *Semin Reprod Med* 2010; 28(2):140-6.
10. Bonassi Machado R, de Melo NR, Maia H Jr, *et al.* Effect of a continuous regimen of contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone on lipid, carbohydrate and coagulation profiles. *Contraception* 2010;81(2):102-6.
11. Wiegatz I, Stahlberg S, Manthey T, *et al.* Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on lipid metabolism during 1 year of conventional or extended-cycle use. *Contraception* 2010;81(1):57-61.
12. Guazelli CA, Barreiros FA, Barbosa R, *et al.* Extended regimens of the vaginal contraceptive ring: cycle control. *Contraception* 2009; 80(5):430-5.
13. Barreiros FA, Guazelli CA, Barbosa R, *et al.* Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: evaluation of clinical aspects. *Contraception* 2010;81(3):223-5.
14. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive use.* Reproductive Health and Research. Fourth Ed. Geneva: WHO, 2009.
15. Lidegaard O. Oral Contraceptives and venous thromboembolism. Dose reduction matters. The 10th Congress of the European Society of Contraception. Prague, Czech Republic, 30th April-3rd May, 2008.
16. Pearlstein TB, Bachman GA, Zacur HA, *et al.* Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72(6):414-21.
17. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, *et al.* Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):492-501.
18. Hernádi L, Marr J, Trummer D, *et al.* Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4 day regimen. *Contraception* 2009;80(1):18-24.
19. Anttila L, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg+ethinyl estradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg+ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptives. *Contraception* 2009;80(5):445-51.
20. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007;75:444-9.
21. Anderson FD, Hait H, Hsiu J, *et al.* Endometrial microstructure after long-term use of a 91-day extended-cycle oral contraceptive regimen. *Contraception* 2005; 71:55-9.
22. Mueck AO, Schneiderreit R, Heithecker R, *et al.* Enhancement of the specific advantages of the drospirenone-containing pill by long-cycle contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;(suppl 1):142.
23. Machado RB, Fabrini P, Maia EMC, *et al.* Bleeding patterns in users of a continuous contraceptive combination containing ethinyl-estradiol and gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;(suppl 1):133.
24. Machado RB, Fabrini, Padua EMP, *et al.* Effects of the continuous use of a combination of ethinyl-estradiol/gestodene in the control of symptoms reported during the hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;(suppl 1):132.
25. Seidman D, Berr A, Porat N, *et al.* Prospective follow-up of an extended regimen using oral contraceptive pills containing ethinyl estradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;(Suppl 2):42.
26. Prilepskaya V, Chernysheva E. Non-contraceptive effects of combined oral contraceptive Marvelon in the prolonged regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;(Suppl 2):122.
27. Mirjana A, Gordana K, Artur B. Acceptance of extended regimens of use of oral hormone contraception in therapeutic purpose. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;(Suppl 2):112.
28. Barreiros F, Guazzelli C, Barbieri M, *et al.* Bleeding patterns of women using extended regimens of the contraceptive vaginal ring and combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Health Care* 2008;(Suppl 2):110.
29. Guazzelli C, Barreiro F, Araujo F, *et al.* Extended regimens of the contraceptive vaginal ring and combined oral contraceptives: evaluation of clinical aspects. *Eur J Contracept Health Care* 2008;(Suppl 2):108.
30. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, *et al.* Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.
31. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, *et al.* Cancer risk among oral contraceptive users: cohort data from Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
32. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010;82:221-9.

## Trabajos Originales

### Factores de riesgo de depresión posparto en puérperas venezolanas valoradas por medio de la escala de Edimburgo

José Urdaneta M. MSc<sup>1</sup>, Ana Rivera S.<sup>1</sup>, José García I. PhD<sup>2</sup>, Mery Guerra V. PhD<sup>2</sup>, Nasser Baabel Z. PhD<sup>2</sup>, Alfi Contreras B.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Zulia, Hospital Universitario de Maracaibo. <sup>2</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Zulia. <sup>3</sup> Instituto Venezolano de los Seguros Sociales.

---

#### RESUMEN

*Antecedentes:* La depresión posparto (DPP) es un importante trastorno de la salud mental en la mujer, al cual se le han atribuido variados factores de riesgo para su presentación. *Objetivo:* Se propuso determinar los factores de riesgos para DPP en puérperas atendidas en la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza" del Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. *Método:* Se realizó una investigación descriptiva con diseño no experimental, mediante una muestra de 100 puérperas, evaluadas por la Escala de Depresión Postparto de Edimburgo (EDPS). *Resultados:* Hubo una prevalencia del test positivo del 91%, con una prevalencia de DPP confirmada mediante el DSM-IV del 22%. De las características evaluadas solo los trastornos médicos durante el embarazo, la enfermedad del neonato, no contar con el apoyo de su pareja, presentar antecedentes de depresión o melancolía o tener un nivel educativo primario o inferior, mostraron una asociación significativa con el desarrollo de DPP. El nacimiento mediante cesárea y no contar con el apoyo familiar presentaron una asociación significativa con el riesgo de DPP; mientras que el parto vaginal o haber alcanzado un nivel educativo superior a la primaria mostraron tener un efecto protector. *Conclusión:* Existe una alta prevalencia de DPP, con diversos factores de riesgo que permitirían tomar acciones para un diagnóstico oportuno de esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** *Depresión posparto, Escala de Edimburgo, factores de riesgo*

#### SUMMARY

*Background:* Postpartum depression (PPD) is a major mental health disorder in women, which have been attributed to various risk factors for its presentation. *Objective:* To determine the PPD's risk factors present in the postpartum patients taken care of Maternity "Dr Armando Castillo Plaza" at the University Hospital of Maracaibo, Venezuela. *Method:* A descriptive study was conducted with non-experimental design, which included a sample of 100 postpartum women, as measured by the scale of the Edinburgh Postpartum Depression (EDPS). *Results:* The results demonstrated a prevalence of the positive test in 91% of the sample, with a confirmed prevalence of postpartum depression by the DSM-IV of 22%, determined that the characteristics assessed only medical disorders during pregnancy, the disease of the newborn, not having the support from your partner, have a history of depression or melancholy, or have a primary or lower education level, showed a significant association with the development of PPD. For its part, the birth by caesarean section and not having family support showed a significant association with the risk of PPD, while vaginal delivery or have

---

reached a level higher than primary education showed a protective effect with this condition. *Conclusion:* There is a high prevalence of postpartum depression, with several risk factors that would take action for a timely diagnosis of disease.

**KEY WORDS:** *Postpartum Depression, Edinburgh Postnatal Depression Scale, risk's factors*

## INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo y el puerperio se sucede una serie de cambios bioquímicos, psicológicos y sociales que ocasionan una mayor vulnerabilidad para la aparición de trastornos en la esfera psíquica de la mujer (1). La depresión posparto (DPP) corresponde a una enfermedad depresiva que ocurre en mujeres en un período específico, el puerperio (2); su cuadro clínico es similar al de los episodios depresivos observados en otras etapas de la vida, sin embargo, posee características peculiares que justifican su consideración como entidad específica (3).

Resulta difícil determinar la prevalencia real de la DPP, porque los estudios difieren extremadamente en lo que se refiere a metodología empleada y a las poblaciones analizadas, pero puede aceptarse que la frecuencia mundial de esta enfermedad fluctúa entre un 10 a 20% de las púerperas según algunos autores (1) o de un 10 a 15% según otros (4,5); con un rango entre 30 a 200 casos por cada 1000 nacimientos y con una estimación de una tasa de recurrencia entre 10 y 35% (6).

La DPP es un importante trastorno de la salud mental en la mujer, con una prevalencia tres veces más alta en los países en desarrollo que en los países desarrollados, siendo más frecuente en las mujeres de nivel socioeconómico bajo (3,5). Los factores de riesgo que han sido descritos para el desarrollo de esta entidad son variados: edades extremas de las púerperas, el embarazo no deseado, las dificultades conyugales, los problemas con los padres, el nivel socioeconómico, la paridad, la patología gineco-obstétrica de la mujer, el parto por cesárea, el uso de anestesia en el parto, enfermedad del recién nacido y problemas en la lactancia, entre otros (7). Asimismo, se ha asociado a conductas poco saludables como el omitir la atención prenatal o el uso de sustancias nocivas (tabaco, alcohol, sustancias ilegales) y constituyendo un factor de riesgo para intentos de suicidios y suicidio consumados (8).

En este sentido, Morris y cols (9) han reportado una relación significativa entre las mujeres con elevados puntajes en la Escala de Edimburgo para Depresión Posparto (EPDS) y una historia personal

de depresión ( $p < 0,0006$ ), antecedentes de tratamientos para depresión ( $p < 0,0001$ ) y un sentimiento depresivo durante el embarazo ( $p < 0,0001$ ). Por otra parte, Evans y cols (5), demostraron que las mujeres adolescentes, las primíparas y las que tuvieron antecedentes mórbidos presentaban más depresión.

Sin embargo, algunas investigaciones que han estudiado variables socio-demográficas, obstétricas y perinatales asociadas al riesgo de depresión posparto han encontrado resultados contrarios a estos; en este sentido se ha señalado que variables como escolaridad, estado civil, nivel socioeconómico, patologías del embarazo, tipo de parto, hospitalización del recién nacido, no resultaron estadísticamente diferentes para riesgo de depresión posparto (4). Asimismo, la edad no ha representado un factor de riesgo estadísticamente significativo para el hallazgo de test positivo (1,4); al respecto se ha encontrado que las madres adolescentes no presentaban un riesgo mayor que el de otras mujeres para el desarrollo de esta entidad (10).

De igual forma se ha relacionado la paridad con la presencia de depresión posparto, sin encontrar una asociación significativa al riesgo de desarrollar esta entidad (1,11). Asimismo, el antecedente de aborto o el embarazo accidental o no deseado no han representado factores de riesgo de depresión en el puerperio (1).

El objetivo de esta investigación es determinar los factores de riesgos biológicos, psicológicos y sociales para la depresión posparto en las púerperas atendidas en la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza", de la División de Obstetricia y Ginecología del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Para la consecución del objetivo propuesto se efectuó una investigación de tipo descriptiva y aplicada, adecuada a los propósitos del diseño no experimental, en la cual se analizaron los factores de riesgo bio-psico-sociales para la presencia de DPP. Las unidades de análisis estaban representadas por la totalidad de púerperas atendidas en la

Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza", sede de la División de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Maracaibo; de la cual se tomó una muestra de tipo no probabilística e intencionada, conformada por 100 mujeres púerperas atendidas en este centro asistencial durante el año 2009.

Para la conformación de esta muestra se utilizaron como criterios para su inclusión los siguientes: (a) puerperio tardío, (b) edad mayor de 19 años y menor de 35 años, (c) ausencia de enfermedades psiquiátricas previamente diagnosticadas, y (d) deseo voluntario de participar en la investigación. Asimismo, se excluyeron a aquellas mujeres cuyos embarazos hubiesen culminado en muertes perinatales o con productos malformados, así como a las madres analfabetas o que presentaran discapacidad visual, debido a las características del instrumento empleado.

Se procedió a utilizar la técnica de la entrevista estructurada, resguardando la privacidad y confidencialidad de la paciente; para ello, se diseñó un guión de entrevista, conformado por diecinueve preguntas, diseñadas para la identificación de los factores de riesgo asociados a depresión posparto. Asimismo, se utilizó la técnica de la observación indirecta, mediante la utilización de un cuestionario autoadministrado, la Escala de Edinburgo para Depresión Posparto (EDPS), instrumento de autoreporte, el cual ha sido validado en múltiples países, estimándosele una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad de 82% para evaluar la intensidad de la depresión durante el posparto; este instrumento consta de 10 ítems con cuatro opciones de respuesta cada uno, las opciones tienen un puntaje que varía de 0 a 3 puntos, de acuerdo a la severidad de los síntomas, de modo que al final de la prueba, el puntaje varía entre 0 a 30 puntos (4).

Se procedió a elegir en las salas de maternidad a las pacientes que participarían en la investigación de acuerdo con los criterios establecidos, las cuales fueron citadas para asistir a una consulta posparto antes de las 6 semanas siguientes a la resolución del embarazo, en la cual se solicitó su consentimiento informado de participación en el estudio y se registraron los siguientes datos: edad cronológica, paridad y tiempo de puerperio. Previa explicación del propósito del estudio y de las instrucciones para el llenado del instrumento EDPS, las mujeres participantes completaron el cuestionario, aisladas en un salón para evitar cualquier influencia del personal sanitario en sus respuestas. Seguidamente, se efectuó una consulta médica integral posparto, en donde se procedió a pesquisar los diferentes factores de riesgos mediante la entrevista clínica, para lo cual se siguió un guión de entrevista.

Las pacientes quienes obtuvieron un tamiz positivo fueron referidas al Servicio de Salud Mental, donde especialistas en el área de Psiquiatría por medio de una entrevista semiestructurada de acuerdo con el Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales (DSM IV) confirmaron la presencia de DPP.

Los resultados obtenidos de la aplicación de estos instrumentos, fueron organizados, recopilados, e introducidos en una base de datos y por medio del Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 11.0.1, se aplicó un tratamiento estadístico de tipo descriptivo; determinándose medidas de tendencia central (medias y desviación estándar). Para el análisis de riesgo, se realizó un análisis de regresión logística usando la presencia de depresión como variable dependiente dicotómica (presencia o ausencia) y los factores de riesgo biológicos, sociales y psicológicos como variables independientes; estableciéndose las asociaciones mediante el uso de razones de momio (Odds Ratio) e intervalos de confianza. La significancia estadística de estos resultados se analizó mediante la prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS

Las características demográficas y clínicas de la población estudiada se presentan en la Tabla I, siendo la edad promedio de 24 años con rangos entre 19 y 33 años. También se evaluó el tiempo posterior al parto de la realización de la evaluación, evidenciándose que las pacientes se encontraban en el puerperio tardío, alrededor de las 5 semanas. A su vez, el control prenatal, evaluado según el número de consultas efectuadas, fue adecuado con medias entre 6 y 7 consultas.

La presencia de síntomas depresivos obtenidos por la aplicación de la EDPS se muestran en la Tabla II, donde se evidenció que el síntoma disforia se observó en el 9% de las pacientes, la ansiedad en el 74%, el sentimiento de culpa en el 54%, la dificultad para la concentración se observó en el 51% y la ideación suicida solo se observó en el 8% de las púerperas evaluadas.

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

Análisis descriptivo	Media $\pm$ DE
Edad	24,86 $\pm$ 5,78
Paridad	2,68 $\pm$ 0,84
Número de controles prenatales	6,95 $\pm$ 1,29
Tiempo de puerperio (semanas)	5,2 $\pm$ 1,45

**Tabla II**  
**SÍNTOMAS DEPRESIVOS SEGÚN LA ESCALA DE EDIMBURGO**

Síntomas depresivos	n	%
Disforia	9	9
Ansiedad	74	74
Sentimiento de culpa	54	54
Dificultad para la concentración	51	51
Ideación suicida	8	8

En la Tabla III se presenta el resultado de la EDPS aplicada a las púerperas, se obtuvo un mínimo de 0 puntos y un máximo de 25, con un promedio de  $15,86 \pm 2,05$  puntos. En la evaluación de la intensidad de los síntomas depresivos se observó que en el 4% no había riesgo de DPP; mientras que en el 5% y 91% presentaron riesgo límite de DPP y probable depresión, respectivamente. El 91% de las púerperas evaluadas fueron positivas para riesgo de DPP, sin embargo, al ser valoradas según los criterios del DSM IV solo fueron finalmente diagnosticadas con depresión el 22% de las pacientes.

**Tabla III**  
**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INTENSIDAD DE LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS POR LA ESCALA DE EDIMBURGO PARA DEPRESIÓN POSPARTO**

Intensidad de los síntomas depresivos	n	%
EPDS <10 puntos	4	4
EPDS 10 -12 puntos	5	5
EPDS >13 puntos	91	91
Total	100	100
Puntuación EDPS (Media $\pm$ DE)	$15,86 \pm 2,05$	

Para conocer el efecto de los factores analizados sobre el riesgo de desarrollar depresión posparto, se realizó una tabla de contingencia 2x2, la cual sirvió para determinar el riesgo de presentar esta patología de acuerdo con su asociación con cada una de las características investigadas. En cuanto a la evaluación de los factores de riesgo para depresión en las pacientes, se logró evidenciar que los factores de riesgo biológicos más frecuentemente identificados en el diagnóstico de depresión posparto fueron la presencia de trastornos

médicos durante el embarazo en el 16%, y la presencia de enfermedades del neonato se observó en el 37% de los casos. El tipo de intervención que predominó fue el parto vaginal con el 64% mientras que la cesárea se realizó en el 36% de los casos. Las complicaciones del parto solo se presentaron en el 6% de las pacientes y en el 94% no se realizó la lactancia materna exclusiva.

Por su parte el análisis de regresión logística bivariable efectuado (Tabla IV), determinó que solo los trastornos médicos durante el embarazo (OR 21,6; IC95% 5,82-80,11;  $p < 0,001$ ), la enfermedad del neonato (OR 13,9; IC95% 4,20-46,41;  $p < 0,001$ ) y el nacimiento mediante cesárea (OR 3,4; IC95% 1,29-9,19;  $p < 0,05$ ), mostraron una asociación significativa con el desarrollo de DPP. Asimismo, el parto vaginal mostró un efecto protector ante esta entidad ( $p < 0,05$ ).

En cuanto a los factores de riesgo psicológicos evaluados se evidenció que el 55% de las pacientes expresaron espontáneamente antecedentes de depresión, el 26% expresó haber presentado diagnóstico médico de melancolía, el 95% expusieron haber sentido apoyo familiar, mientras que el 89% expresaron haber contado con el apoyo de su pareja. En la estimación de riesgo, como puede observarse en la Tabla V, se demostró que las pacientes que no contaban con el apoyo de su pareja o que presentaban antecedentes de depresión mayor o melancolía tenían un riesgo altamente significativo para la presencia de DPP ( $p < 0,001$ ), mientras que las pacientes que no contaron con el apoyo familiar tenían un riesgo significativo ( $p < 0,05$ ).

Al analizar los factores de riesgo sociales, se demostró que en el 50% de los casos las pacientes tenían como procedencia un área rural mientras que el otro 50% eran de procedencia urbana; el tipo de vivienda que predominó fue la casa en el 83% de los casos y sólo un 25% de estas mujeres realizaban alguna actividad laboral. También fue evaluado el nivel educativo, lográndose establecer que el 33% de la muestra tenían un nivel educativo correspondiente a la educación primaria completa o menos, el 36% habían cursado la secundaria y sólo el 31% habían alcanzado un nivel técnico y/o universitario. En la Tabla VI, se presenta la estimación del riesgo para estos factores, pudiéndose observar que sólo el hecho de tener un nivel educativo primario o inferior aumentaba 7 veces el riesgo de presentar DPP ( $p < 0,001$ ), mientras que el haber alcanzado un nivel educativo superior a la primaria tenía un efecto protector ( $p < 0,05$ ).



**Tabla IV**  
**ESTIMACIÓN DE RIESGOS BIOLÓGICOS DE DEPRESIÓN POSPARTO**

Factor de riesgo	Depresión posparto		OR	IC 95%	Valor p
	Positivo	Negativo			
Paridad					
Primiparidad	10	40	0,79	0,30 - 2,04	0,404
Múltiparidad	12	38	1,26	0,48 - 3,26	0,404
Trastornos médicos durante la gestación			21,6	5,82 - 80,11	0,000*
Si	12	4			
No	10	74			
Enfermedad del neonato			13,93	4,20 - 46,41	0,000*
Si	18	19			
No	4	59			
Parto					
Vaginal	9	55	0,28	0,10 - 0,77	0,011**
Cesárea	13	23	3,45	1,29 - 9,19	0,011*
Complicaciones del parto			1,38	0,33 - 5,71	0,802
Si	3	8			
No	19	70			
Lactancia materna			2,66	0,68 - 10,45	0,960
Si	4	6			
No	18	72			

\* p &lt; 0.05

\*\* Factor protector

**Tabla V**  
**ESTIMACIÓN DE RIESGOS PSICOLÓGICOS PARA DEPRESIÓN POSPARTO**

Factor de riesgo	Depresión posparto		OR	IC 95%	Valor p
	Positivo	Negativo			
Antecedente de depresión mayor			12,28	2,68 - 56,20	0,000*
Presente	20	35			
Ausente	2	43			
Antecedentes de melancolía			18,13	5,745 - 57,23	0,000*
Presente	16	10			
Ausente	6	68			
No apoyo familiar			12,15	1,19 - 123,49	0,032*
Presente	3	1			
Ausente	19	77			
No apoyo de la pareja			14,28	3,36 - 60,56	0,000*
Presente	8	3			
Ausente	14	75			

\* p &lt; 0.05

**Tabla VI**  
**ESTIMACIÓN DE RIESGOS SOCIALES PARA DEPRESIÓN POSPARTO**

Factor de riesgo	Depresión posparto		OR	IC 95%	Valor p
	Positivo	Negativo			
Estado civil					
Solteras/Separadas	13	41	1,30	0,49 - 3,40	0,383
Casadas/Unidas	9	37	0,76	0,29 - 2,00	0,383
Procedencia urbana					
Urbana	12	38	1,14	0,44 - 2,94	0,404
Rural	10	40	0,79	0,30 - 2,04	0,404
Vivienda precaria			4,58	1,61 - 12,97	0,999
Si	10	12			
No	12	66			
Nivel educativo					
≤ Primaria	15	18	7,14	2,52 - 20,21	0,000*
Secundaria	4	32	0,31	0,09 - 1,03	0,039**
Universitaria	3	28	0,28	0,07 - 1,03	0,036**
Actividad laboral			1,55	0,54 - 4,40	0,866
Si	7	18			
No	15	60			

\*  $p < 0.05$

\*\* Factor protector

## DISCUSIÓN

Si bien el cuadro clínico de la DPP es similar al de los episodios depresivos observados en otras etapas de la vida, esta posee características peculiares que justifican su consideración como entidad específica (1,4). Aunque se conoce que durante el puerperio tanto los cambios bioquímicos existentes así como el estrés pueden desencadenar estos trastornos (12); no hay evidencia de que un desbalance hormonal o de neurotransmisores sea la causa de la DPP, sin embargo, las teorías más acertadas hasta el momento son las que se relacionan con los cambios hormonales y las susceptibilidades específicas de estos pacientes durante este periodo (13).

La Escala de Edimburgo ha mostrado ser un buen método de pesquisa precoz de la DPP, puesto que la mayoría de las madres con test positivos (EPDS +), al aplicárseles la Encuesta Diagnóstica para Depresión según DSM-IV se les ha confirmado el diagnóstico de depresión. Los resultados de esta investigación demuestran un riesgo elevado de depresión, con pruebas de tamizaje positivo en alrededor del 90%, mostrando el instrumento una alta sensibilidad (90%) similar a la reportada por otros autores (14); sin embargo, al compararse con

los resultados del DSM-IV se obtuvo una prevalencia del 22%; cifra similar a las encontradas por otros autores en la literatura internacional (15), lo cual hace patente el grave problema de sub-diagnóstico observado en instituciones de asistencia materno-infantil, principalmente en aquellas como la estudiada donde no se aplica ningún test de rastreo durante el período puerperal.

Como pudo verse, la población del estudio tuvo un mayor porcentaje de mujeres quienes reportaron una prueba positiva en el EPDS, resultados similares a los obtenidos por Morris y cols (9), quienes encontraron un número considerable de pruebas positivas lo cual fue relacionado esto al menor estado socioeconómico de la muestra evaluada. Sin embargo, estos resultados difieren de los encontrados tanto por Moreno y cols (1) como Pérez y cols (4), en serie realizadas en Brasil y Chile respectivamente, donde la frecuencia de test positivo según esta escala en ambos estudios fue de 22%; así como del 29% de incidencia de depresión según EDPS publicada por Wójcik y cols (16).

Estos resultados sugieren la importancia de identificar los factores de riesgo involucrados en la génesis de la DPP. Según Pérez y cols (4), la actitud negativa hacia el embarazo, los antecedentes

de patología en el embarazo, parto por cesárea, ansiedad y depresión prenatal, antecedentes personales o familiares de depresión mayor y el embarazo no deseado, son factores que pueden desencadenar una depresión posparto. De igual forma deben considerarse otros factores que pueden tener influencia sobre la aparición de depresión puerperal como las edades extremas, antecedentes de tensión premenstrual, tipo de trabajo, nivel socio-cultural, expectativas personales, complicaciones del parto, lactancia materna, grado de apoyo social y emocional por parte de sus allegados, y la mala relación entre la pareja (17).

En cuanto a algunos factores de riesgos biológicos, sólo los trastornos médicos durante el embarazo o la enfermedad del neonato demostraron estar asociados a un mayor riesgo de depresión. Algunos estudios han señalado una relación entre la depresión y algunos procesos mórbidos asociados a la gestación, evidenciándose una mayor prevalencia de depresión entre las madres que tuvieron neonatos pretérminos o con bajo peso para su edad gestacional (18); así como en aquellas embarazadas que han presentado preeclampsia, en las que se observa un mayor grado de hipocondría y altos niveles de depresión desde antes del nacimiento inclusive (19).

De igual forma los resultados obtenidos en un estudio peruano han encontrado una moderada asociación estadística entre la presencia de complicaciones durante el embarazo o la presencia de enfermedad crónica (20). Asimismo se ha señalado que la intensidad de la sintomatología en pacientes con depresión postparto está relacionada con la deficiencia de algunos oligoelementos, sobre todo con el déficit de zinc (16).

Los resultados obtenidos concuerda con la observado en mujeres con hijos que estuvieron hospitalizados durante el período de recién nacido o lactante, de las cuales el 60% se deprimió posteriormente, en comparación con las mujeres que no hospitalizaron a sus hijos (4,5). La enfermedad del neonato ha mostrado ser un factor de mayor riesgo para el desarrollo de depresión postparto; al igual que en otras investigaciones el hecho de que el hospital ámbito de este estudio posea una unidad de terapia intensiva neonatal pudo haber influenciado la alta prevalencia de test positivos observada, ya que hay evidencias de que madres de recién nacidos que estuvieron internados en unidades de terapia intensiva tienen un riesgo mayor de sufrir depresión posparto (5).

También se ha sugerido que el número de partos es un factor asociado a la depresión posnatal,

diversas investigaciones han concluido que el nacimiento del primer hijo representa un estrés único y se correlaciona con la depresión de manera más fuerte, que en el caso del segundo o el tercer parto (6). Sin embargo, al igual que los resultados obtenidos tanto por Moreno y cols (1), Evans y cols (5), Latorre y cols (10), como por Aramburu y cols (20), en este estudio la paridad no mostró ser un factor determinante para la presencia de depresión posparto; observándose similares puntuaciones entre las primigestas y las multíparas (11), lo que indica que un instrumento de rastreo como el EDPS debería ser aplicado a todas las púerperas de forma universal y no restringirlo a poblaciones de supuesto mayor riesgo.

Al evaluar el modo del nacimiento, se encontró que el parto vaginal representó un factor protector para el desarrollo de DPP mientras que las mujeres cuyos hijos fueron extraídos mediante la operación cesárea tenían tres veces más riesgo para presentar depresión; coincidiendo con otro estudio donde se encontró que las mujeres con una intervención cesárea presentan un riesgo muy superior (21). Contrariamente, en los resultados obtenidos en otros estudios se evidenció que el tipo de parto, ya sea cesárea o parto vaginal, no resultaba ser estadísticamente diferentes para riesgo de depresión posparto (4,22); mientras que otro estudio señala que el uso de anestésicos durante el parto (por cesárea o analgesia epidural), se relacionaba de forma independiente con puntajes mayores de 13 en la EDPS y con la aparición de depresión posparto (OR= 3,2) (22).

Por otra parte, la lactancia materna no mostró ser un factor protector contra el desarrollo de depresión puerperal, a pesar de que se pudo observar entre las púerperas deprimidas que la mayor parte de ellas no amamantaban a su hijo o tenían algún impedimento para ello. Al respecto, Vargas y García (6) manifiestan que los niveles de prolactina forman una curva inversa a la de los niveles de estrógenos y progesterona durante el periodo posparto, por lo que razonablemente se ha asumido que las madres que no amamantan a sus bebés y producen un rápido declive en su prolactina, podrían tener una mayor incidencia de depresión posparto.

En cuanto a la edad como factor de riesgo existen discrepancias, se ha señalado que las mujeres adolescentes presentan más depresión que las mayores, puesto que ciertos factores desmoralizadores en el entorno social y las experiencias pasadas, tornan al adolescente más vulnerable a hechos vitales como el embarazo (23), reportándose tasas de prevalencias dentro de este grupo etario

de un 14% a un 48% (18); sin embargo, en otros trabajos esta diferencia no ha resultado ser estadísticamente significativa (4,5,10). Asimismo, otros autores han expresado que como la prevalencia de depresión mayor aumenta con la edad, en las mujeres adultas pudiese ser mayor la frecuencia de DPP debido a que se pudiese tratar de recaídas de una depresión de base desencadenada por los cambios hormonales productos del parto y los factores socio-culturales relacionados con la llegada de un nuevo hijo (10).

En cuanto a los factores de riesgo de tipo psicológico, se encontró un mayor riesgo en caso de presentar antecedentes de melancolía durante el embarazo, antecedentes de depresión y no contar con el apoyo de la familia o la pareja. Al respecto, en Chile se ha demostrado que los factores psicosociales juegan un rol preponderante en el desencadenamiento de la depresión posparto; particular importancia tendrían en las púerperas chilenas la ocurrencia de eventos vitales, la relación con el cónyuge, con la madre y problemas propios del posparto, como dificultades en la lactancia o dar a luz un recién nacido de muy poco peso, así como los antecedentes de depresiones previas (7).

Se conoce que las mujeres que tienen una experiencia previa de DPP tienen un aumento en el riesgo de ocurrencia de depresión en el parto siguiente. Los resultados alcanzados revelan que el antecedente de haber presentado depresión, al igual que en otros estudios (5,9), mostró un incremento significativo en el riesgo para desarrollar esta entidad, coincidiendo con lo señalado por Orejarena (13) quien expresaba que las mujeres con antecedente de depresión tienen un riesgo hasta del 35% de depresión durante posparto y por Rojas y cols (2), quienes señalan que cerca de 50% de los casos de DPP son depresiones que ya se presentaban en el embarazo o incluso antes de éste.

Asimismo, se ha señalado que los estresores somáticos del embarazo podrían desencadenar síntomas depresivos que persisten luego del parto, particularmente en madres sin parejas; en un estudio se encontró que las mujeres separadas tenían una probabilidad cuatro veces mayor que las solteras de tener una DPP más severa con puntajes más alto en la EPDS (2). Cuando se examina más detenidamente esta variable, se aprecia que la confianza y el apoyo de la pareja, junto con el contacto con otras mujeres con bebés o la presencia de sintomatología depresiva durante la primera semana del posparto, diferenciaron a las mujeres que presentaron sintomatología depresiva en la octava semana después de dar a luz, de las que no la pre-

sentaron (24); coincidentemente los resultados de otras investigaciones señalan como características asociadas al desarrollo de DPP el vivir sin la pareja ( $p=0,02$ ), la mala relación con la pareja ( $p<0,0001$ ) o el abandono por la pareja ( $p=0,001$ ) (25).

Los resultados presentados en este estudio, señalan que el no contar con el apoyo de la familia constituye un factor significativo en el riesgo de desarrollar cuadros depresivos en el puerperio; al igual que en los obtenidos tanto por Alvarado y cols (25), quienes señalan que los problemas con los familiares tenía una asociación significativa con la DPP ( $p=0,007$ ), como por Rojas y cols (2), quienes encontraron que la mayor parte de las mujeres que estudiaban cuidaba sola a su bebé y, si recibía ayuda, en la mayoría de los casos ésta provenía de su propia madre, cuya presencia condicionaría un mayor riesgo de DPP producto de un mayor estrés psicosocial. Señalando además que una de cada tres mujeres que sufre de malestar psicológico al final del embarazo, y que percibe aislamiento social, desarrollará DPP.

Cabe mencionar que al igual que en este estudio, los hallazgos de la investigación realizada por Póo y cols (26), la mayor cantidad de factores que aparecen como asociados a la posibilidad de presentar DPP son de tipo familiar, por lo tanto, si se considera a la familia como el primer agente socializador, y luego la pareja que pasa a formar parte de este entorno, son las interacciones que ocurren en dicho ámbito las que tendrían mayor repercusión en la afectividad de la mujer a lo largo de su vida, en especial en períodos de mayor sensibilidad como lo son el embarazo y el puerperio.

Los factores sociales tienen un rol importante en el desencadenamiento de la DPP, se ha encontrado una relación inversamente proporcional entre nivel socioeconómico y prevalencia de depresión posparto (1,2,6,9,15,16,27); independiente del grado de desarrollo del país, el nivel socioeconómico bajo de las personas constituye un factor de riesgo para sufrir esta patología (2). Se ha observado que tanto los factores psicológicos como los sociales son los de mayor importancia en la presentación de la DPP, por lo que han sido denominados factores de riesgo mayores (28).

Los cambios en el contexto social asociados con las migraciones, urbanismo, la violencia, la pobreza y el abandono del cónyuge, ponen a las mujeres bajo estrés y al mismo tiempo destruyen las fuentes tradicionales de apoyo, lo cual se refleja en la calidad de vida de las mujeres (29). Se conoce que la calidad de vida de las poblaciones rurales es menos ventajosa que en las ciudades, debido

a sus propias características socioeconómicas; no obstante los resultados de esta investigación no encontraron una asociación significativa entre la ruralidad y la DPP. Al respecto los resultados de un estudio mexicano señalan que si bien la prevalencia general de DPP en las mujeres rurales (38,8%) era más alta que en las mujeres de zonas urbanas (26,9%), esta asociación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,09$ ) (25).

En cuanto al estado civil, se ha señalado que para las mujeres el hecho de ser casadas no se constituye en factor protector de depresión (29). Sin embargo, los resultados obtenidos no demuestran diferencias entre tener una pareja estable, ya sea que estuviesen casadas o en unión libre, o si eran mujeres solteras o separadas, tal cual como lo reportado en otros estudios, donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de depresión entre las mujeres solteras y las mujeres con otros estados civiles (25).

Por otra parte, estos resultados al igual que los conseguidos en otro estudio (4), no evidenciaron diferencias significativas en cuanto al bajo nivel socioeconómico y la presencia de DPP; por el contrario, el hecho de habitar una vivienda precaria como un rancho mostró tener un riesgo relativo menor que el vivir en una casa de mejores características. Sólo mostró un riesgo significativo el tener un nivel educativo igual o inferior a la educación primaria, mientras que las mujeres con educación universitaria presenta significativamente un menor riesgo para el desarrollo de DPP; este resultado concuerda tanto con los presentados por Rojas y cols (2), quienes consiguieron una asociación entre los niveles educativos más bajos con una mayor gravedad de la sintomatología depresiva (puntuaciones más altas en la EDPS); como por Alvarado y cols (25), quienes reportan una frecuencia significativamente mayor en mujeres con hasta seis años de educación, que en aquellas con más de seis años de educación (48,9 vs 27,6 %, respectivamente,  $p=0,009$ ).

Con relación a la actividad laboral, el análisis de riesgo efectuado no encontró una mayor probabilidad para el desarrollo de DPP en las mujeres trabajadoras; estando la mayoría de las participantes en esta investigación dedicadas a los oficios del hogar, mientras que sólo una pequeña proporción declaraba ejercer algún oficio formalmente remunerado, siendo principalmente trabajos de bajo status. En este sentido, se ha demostrado que las amas de casa de tiempo completo, son particularmente propensas a la depresión, especialmente si ellas tienen otros hijos pequeños (29); por otra parte, se ha señalado que representa características asociadas significativamente al riesgo de DPP tanto

el hecho de no trabajar fuera de la casa (OR: 2,1; IC95% 1,2-3,9); RAe 52%;  $p<0,05$ ) como la pérdida del empleo durante la gestación (OR: 5,4; IC95% 2,3-12,5); RAe 81%;  $p<0,01$ ) (22).

La influencia de los factores de riesgo biológicos, psicológicos y sociales, así como la evolución de la depresión postparto en estas pacientes, demuestra que en la población del estudio la presencia de DPP fue importante desde el punto de vista porcentual en función del valor total de la muestra, de allí la importancia de considerar esta entidad clínica durante la evaluación prenatal, por el riesgo de que se presenten síntomas depresivos persistentes después de seis meses de posparto, así mismo el diagnóstico durante el embarazo puede evitar que esta entidad incida sobre el temperamento del recién nacido, el bajo nivel educativo de la madre y anomalías o enfermedades del hijo o de la madre (13). Además, el uso de la EDPS permite no sólo detectar un gran número de casos de DPP que suelen pasar desapercibidos sino también identificar indirectamente otros factores estresantes para la madre, que se manifiesten en un mayor puntaje, y sobre los cuales es posible intervenir o brindar apoyo, como son la presencia de conflictos maritales, de riesgo de violencia intrafamiliar o maltrato infantil (30).

Una fortaleza de este estudio es que fue desarrollado en un centro de salud público, sistema que atiende a una considerable parte de la población, lo que permitió efectuar un seguimiento posparto mediante una consulta posnatal en una institución donde no se ha establecido un programa de salud para atender a la mujer posterior al parto, permitiéndole a las pacientes que fueron incluidas en la investigación disfrutar de una continuidad de la atención hospitalaria y el acceso a especialistas, los cuales a su vez pudieron conocer y familiarizarse con el instrumento de pesquisa utilizado y participar en el diagnóstico y tratamiento de la DPP.

Dentro de las limitaciones del estudio es que se incluyó un tamaño de muestreo relativamente pequeño. No obstante a pesar de no contar la institución en el ámbito de la investigación con una consulta postparto, se logró obtener una muestra, que si bien fue intencionada y no probabilística, estuvo representada por mujeres con características demográficas diferentes que permitió evaluar los diferentes factores de riesgo estudiado para la estimación de padecer de depresión en el puerperio. Asimismo, otra limitante fue no haber incluido tanto a las adolescentes como a las embarazadas añosas dentro del estudio, de manera de poder discriminar el riesgo que tienen las mujeres en edades extremas reproductivas para el desarrollo de

esta entidad. Asimismo, en virtud de la significancia estadística de los factores de riesgos psicológicos estudiados, se considera otra limitación del estudio, la no inclusión de otras variables psicológicas como la historia familiar de enfermedades psiquiátricas, historia de abuso de sustancias psicotrópicas, el antecedente del síndrome premenstrual o el antecedente de violencia de género, encontrándose sobretodo esta ultima asociada a un alto de riesgo sufrir DPP (28).

## CONCLUSIÓN

Se puede concluir que se encontró una cifra sorprendentemente alta de puérperas deprimidas, con diversos factores de riesgos que permitirían tomar acciones para un diagnóstico oportuno de esta enfermedad; determinándose que de las características evaluadas, tanto de índole biológico, psicológico como social, solamente mostraron una asociación significativa con el desarrollo de DPP, los trastornos médicos durante el embarazo, la enfermedad del neonato, el nacimiento mediante cesárea, no contar con el apoyo familiar, no contar con el apoyo de su pareja, presentar antecedentes de depresión o melancolía o tener un nivel educativo primario o inferior. Mientras que el parto vaginal o haber alcanzado un nivel educativo superior a la primaria tenía un efecto protector. Sin embargo, la presencia de estos factores de riesgo para DPP también varía entre cada población y en el transcurrir del tiempo; por lo tanto, debe recomendarse la evaluación periódica de los factores de riesgo en cada institución sanitaria para así planear acciones óptimas en la prevención y el tratamiento de esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

- Moreno A, Domínguez L, França PS. Depresión posparto: prevalencia de test de rastreo positivo en puérperas del Hospital Universitario de Brasilia, Brasil. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69(3):209-13.
- Rojas G, Fritsch R, Guajardo V, Rojas F, Barroilhet S, Jadresic E. Caracterización de madres deprimidas en el posparto. *Rev Med Chile* 2010;138(5):536-42.
- Alvarado R, Rojas M, Monardes J, Perucca E, Neves E, Olea E, et al. Cuadros depresivos en el posparto en una cohorte de embarazadas: construcción de un modelo causal. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2000;38(2):84-93.
- Perez R, Saez K, Alarcon L, Aviles V, Braganza I, Coleman J. Variables posiblemente asociadas a depresión posparto, según escala Edimburgo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2007;67(3):187-91.
- Evans G, Vicuña M, Marín R. Depresión posparto reactividad en el sistema público de atención de salud. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(6):491-4.
- Vargas JE, García M. Depresión post-parto: presencia y manejo psicológico. *Centro Regional de Investigación en Psicología* 2009;3(1):11-8.
- Rojas G, Fritsch R, Solís J, González M, Guajardo V, Araya R. Calidad de vida de mujeres deprimidas en el posparto. *Rev Méd Chile* 2006; 134 (6): 713-720
- Campo A, Ayola C, Peinado HM, Amor M, Cogollo Z. Escala de Edinburgo para depresión postparto: consistencia interna y estructura factorial en mujeres embarazadas de Cartagena, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007;58(4):277-83.
- Morris JK, Comerford M, Bernstein PS. Screening for postpartum depression in an inner-city population. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1217-9.
- Latorre JF, Contreras LM, García S, Medina JA. La Depresión postparto en madres adolescentes de Bucaramanga, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006;57(3):156-62.
- Urdaneta JR, Rivera AT, García J, Guerra M, Baabel NS, Contreras AJ. Prevalencia de depresión posparto en primigestas y multiparas valoradas por la Escala de Edimburgo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75(5):312-20.
- Alonso SJ, Damas C, Navarro E. Behavioral despair in mice after prenatal stress. *J. Physiol Biochem* 2000;56(2):77-82.
- Orejarena SJ. Trastornos afectivos posparto. *MedUNAB* 2004;7(20):134-9.
- Oquendo M, Lartigue T, González I, Méndez S. Validez y seguridad de la Escala de Depresión Perinatal de Edinburgo como prueba de tamiz para detectar depresión perinatal. *Perinatol Reprod Hum* 2008;22(3):195-202.
- Gjerdingen D, Crow S, McGovern P, Miner M, Center B. Postpartum Depression Screening at well-child visits: Validity of a 2-questions screen and the PHQ-9. *Ann Fam Med* 2009;7(1):63-70.
- Wójcik J, Dudek D, Schlegel M, Grabowska M, Marcinek A, Florek E, Piekoszewski W, et al. Antepartum/postpartum depressive symptoms and serum zinc and magnesium levels. *Pharmacological Reports* 2006;58:571-6.
- Carrera ML. Papel del obstetra ante la pérdida perinatal. Valencia, España: Universidad de Valencia. Serie de Publicaciones. 2004
- Kabir K, Sheeder J, Stevens-Simon C. Depression, weight gain, and low birth weight adolescent delivery: do somatic symptoms strengthen or weaken the relationship? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:335-42.
- Vinaccia S, Sánchez MV, Bustamante EM, Cano EJ, Tobón S. Conducta de enfermedad y niveles de depresión en mujeres embarazadas con diagnóstico de preeclampsia. *International J Clin Health Psicol* 2006;6(1):41-51.
- Aramburú P, Arellano R, Jáuregui S, Pari L, Salazar P, Sierra O. Prevalencia y factores asociados a depresión posparto en mujeres atendidas en establecimientos de salud del primer nivel de atención en Lima Metropolitana, junio 2004. *Rev Peru Epidemiol* 2008;12(3):1-5.
- Boyce PM, Todd AL. Increased risk of postnatal depression after emergency caesarean section. *Med J Aust* 1992;157:172-4.

22. Sierra JM, Carro T, Ladrón E. Variables asociadas al riesgo de depresión posparto. Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Aten Primaria* 2002;30(2):103-11.
  23. Bulnes MS, Ponce CR, Huerta RE, Elizalde R, Santiváñez WR; Aliaga JR, *et al.* Ajuste psicosocial y estado depresivo en adolescentes de centros escolares de Lima Metropolitana. *Rev Invest Psicol* 2005;8(2):23-39.
  24. Dennis CL, Ross LE. The clinical utility of maternal self-reported personal and familial psychiatric history in identifying women at risk for postpartum depression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1179-85.
  25. Alvarado C, Cifuentes A, Estrada S, Salas C, Hernández AB, Ortiz SG, *et al.* Prevalencia de depresión posnatal en mujeres atendidas en hospitales públicos de Durango, México. *Gac Méd Méx* 2010;146(1):1-9.
  26. Póo AM, Espejo C, Godoy C, Gualda M, Hernández T, Pérez C. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la depresión posparto en púerperas de un Centro de Atención Primaria en el Sur de Chile. *Rev Méd Chile* 2008;136(1):44-52.
  27. Guadarrama L, Escobar A, Zhang L. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Rev Fac Med UNAM* 2006;49(2):66-72.
  28. Escobar J, Pacora P, Custodio N, Villar W. Depresión posparto: ¿se encuentra asociada a la violencia basada en género? *An Fac Med* 2009;70(2):115.
  29. Canaval GE, González MC, Martínez L, Tovar MC, Valencia C. Depresión postparto, apoyo social y calidad de vida en mujeres de Cali, Colombia. *Colombia Médica* 2000;31(1):4-10.
  30. Castañón C, Pinto J. Mejorando la pesquisa de depresión posparto a través de un instrumento de tamizaje, la escala de depresión posparto de Edimburgo. *Rev Méd Chile* 2008;136(7):851-8.
-

## Casos Clínicos

### Neoplasia primaria sincrónica de endometrio y ovario: a propósito de un caso

*Diana Sandoval Martínez*<sup>1</sup>, *Ernesto García Ayala*<sup>2</sup>, *Henry Mayorga Anaya*.<sup>a</sup>

<sup>1</sup> Programa de Patología, <sup>2</sup> Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

<sup>a</sup> Alumno de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander.

#### RESUMEN

El desarrollo sincrónico de múltiples tumores en el tracto genital femenino es muy infrecuente, presentándose tan solo en el 1 al 2% de los cánceres ginecológicos. De estos, el 50 al 70% lo constituyen el grupo de neoplasias primarias sincrónicas de endometrio y ovario. El objetivo del artículo es exponer un caso diagnosticado histopatológicamente en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander en material procedente de histerectomía abdominal ampliada, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y apendicectomía, y hacer una revisión de la literatura de esta entidad, dada la infrecuencia de su diagnóstico y a la escasa información local al respecto.

**PALABRAS CLAVE:** *Tumores sincrónicos, carcinoma endometriode, primario ovárico, primario endometrial*

#### SUMMARY

Synchronous development of multiple tumors in the female genital tract is rare, occurring only in the 1 to 2% of gynecologic cancers. Of these, 50 to 70% consists of the group of synchronous primary neoplasms of the endometrium and ovary. The aim of this paper is to present a case diagnosed histopathologically at the Department of Pathology of the Universidad Industrial de Santander in a sample for histological study consists of material from enlarged abdominal hysterectomy, bilateral salpingoophorectomy, pelvic lymphadenectomy and appendectomy sent by the Hospital Universitario de Santander in 2010, and a review of the literature of this entity, given the rarity of its diagnosis and the lack of local information about it.

**KEY WORDS:** *Synchronous tumors, endometrial carcinoma, ovarian primary, endometrium primary*

#### INTRODUCCIÓN

Las neoplasias sincrónicas son aquellas que se presentan de modo simultáneo en el mismo tracto con diferencias histopatológicas que permiten identificarlas como dos o más neoplasias primarias. La aparición de carcinomas de endometrio y ovario sincrónicos es una patología controvertida,

que plantea diversos problemas desde el punto de vista clínico, diagnóstico, terapéutico y pronóstico, con respecto a considerar la neoplasia como primaria en ambos órganos o metastásica (1,2). Dicha entidad clínica es poco común pero no extraña, y ocurre en aproximadamente el 10% de todas las mujeres con cáncer de ovario y en el 5% de pacientes con neoplasias de endometrio (2-11).



El desarrollo sincrónico de múltiples tumores en el tracto genital femenino es muy infrecuente, presentándose tan solo en el 1 al 2% de cánceres ginecológicos (4,5). De estos, el 50 al 70% constituyen neoplasias primarias sincrónicas de endometrio y ovario (4,5,8,9). Sin embargo, las pacientes que presentan coexistencia de patología oncológica endometrial y ovárica, debido a la dificultad diagnóstica de entidades claramente definidas, deben ser clasificadas en uno de estos tres grupos: 1) cáncer endometrial con metástasis a anexos, 2) neoplasia ovárica con metástasis a endometrio ó 3) tumor sincrónico primario de endometrio y ovario (6,9,11).

En 1985 Ulbrigh y Roth (11), establecen criterios histopatológicos que permiten realizar una distinción de tumores sincrónicos versus metástasis de neoplasias primarias. Estos hallazgos fueron revisados y modificados en 1998 por Scully y cols (6,9), y son actualmente con los que se basa el diagnóstico de esta entidad (Tabla I).

El diagnóstico oportuno es muy importante, debido que de forma temprana los estudios han sugerido que una caracterización del cáncer primario sincrónico tiene un mejor pronóstico global de la enfermedad, contrario a si se clasificara como tumor primario de órgano con metástasis (7,12). Un estudio realizado por el grupo de Ginecología Oncológica (GGO) (3) demostró una sobrevida a los 5 años de 86% y a los 10 años del 80% en pacientes del subgrupo sincrónico comparado con los metastásicos, lo que ha sido consecuentemente encontrado en otros estudios (4,12).

El objetivo de este artículo es exponer un caso

diagnosticado histopatológicamente en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander, en una muestra para estudio anatómopatológico compuesta por material procedente de histerectomía abdominal ampliada, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y apendicectomía, enviada por el Hospital Universitario de Santander en el 2010, y hacer una revisión de la literatura de esta entidad, dada la infrecuencia de su diagnóstico y a la escasa información local al respecto.

### Caso clínico

Paciente de 44 años, nulípara, quien consultó extrahospitalariamente por cuadro clínico de 6 meses de evolución de pérdida progresiva de peso, dolor en hipogastrio en ausencia de sangrado vaginal a quien se le realizó biopsia de endometrio que reportó: adenocarcinoma endometriode moderadamente diferenciado (Grado nuclear: 2), infiltrante en el espesor de los fragmentos evaluados con diferenciación escamosa. Motivo por el cual es remitida al servicio de Gineco-Oncología del Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga-Colombia) donde se decide realización de laparotomía clasificatoria con impresión diagnóstica de adenocarcinoma de endometrio, se efectúa histerectomía abdominal ampliada, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y apendicectomía, con hallazgo intraoperatorio de afección tumoral a nivel bilateral de ovarios, serosa uterina, apéndice y del peritoneo pélvico. En el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander-Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga-Colombia) se recibió el producto de la laparotomía clasificatoria que mostró útero de 175 gramos de 10x8x4 cm de diámetros mayores, que al corte evidencia cavidad endometriometrial de 4x3 cm con endometrio proliferado de apariencia polipoide, que alcanzaba un espesor de hasta 4 mm (Figura 1), el ovario derecho media 6,5x5,4x3 cm y el ovario izquierdo 4x3x1,5 cm y presentaban una superficie de corte que mostraba una apariencia tumoral sólido quística de predominio sólido, sin extensión a la serosa del mismo (Figura 2 y 3). La trompa uterina derecha media 5 cm de longitud y la izquierda 8 cm y a los cortes seriados no exhibían neoplasia intraluminal.

Los cortes histológicos mostraron en el útero adenocarcinoma de endometrio variante endometriode con diferenciación escamosa y papilar (4x3 cm) moderadamente diferenciado con grado nuclear 2, infiltrante 5 mm en la pared miometrial (espesor total de 35 mm del cuerpo uterino) y 0,5 cm de un espesor total de 2,2 cm del cuerpo uterino y

**Tabla I**  
**DIFERENCIAS HISTOLÓGICAS ENTRE EL CARCINOMA ENDOMETRIOIDE DE OVARIO Y CARCINOMA ENDOMETRIOIDE DE ENDOMETRIO**

---

#### ENDOMETRIAL:

- Ausencia de invasión o invasión superficial del miometrio
- Ausencia de invasión vascular linfática
- Ausencia de extensión a los parametrios
- Presencia de hiperplasia atípica

#### OVÁRICO:

- Unilateralidad
- Opuesto a la superficie ovárica o localización hilar
- Ausencia de extensión capsular o extracapsular
- Presencia de endometriosis

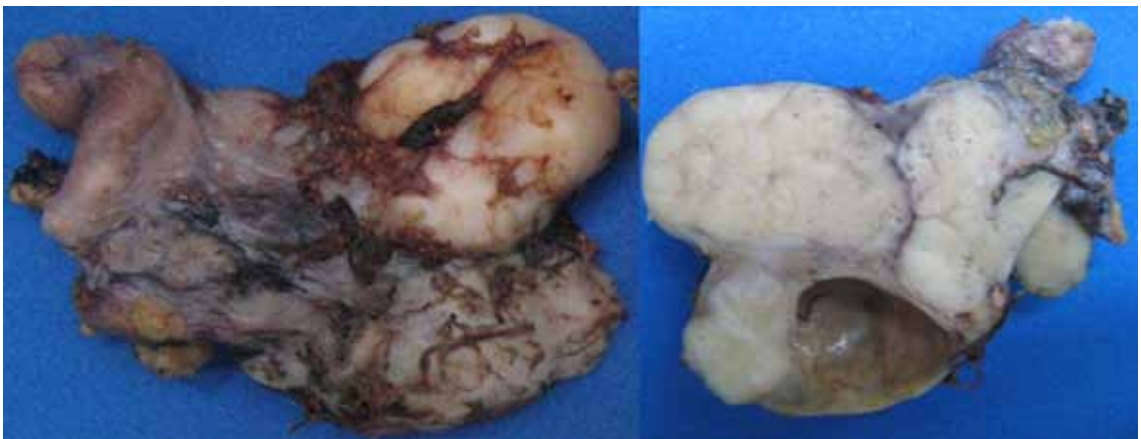
AUSENCIA DE COMPROMISO DE LAS  
TUBAS UTERINAS

---

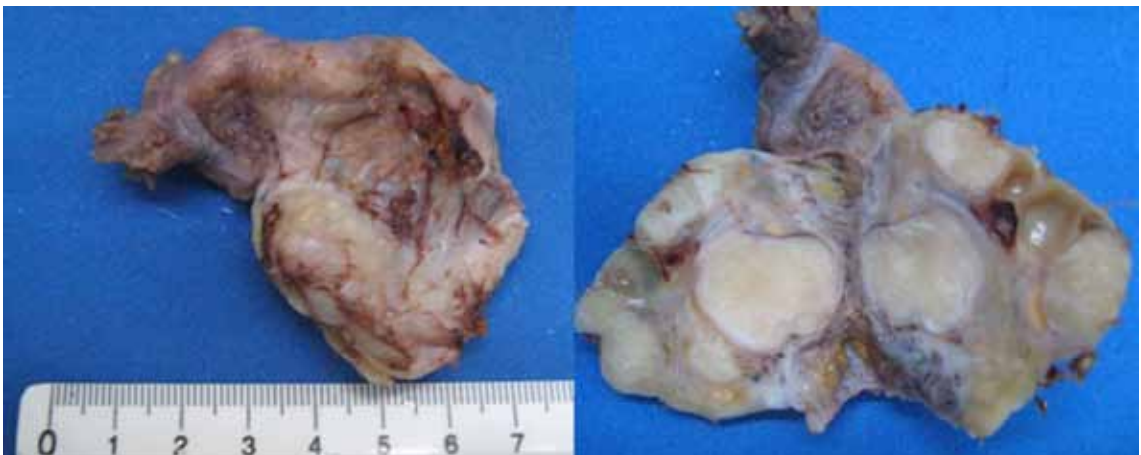


*Figura 1.* Aspecto macroscópico de la cavidad endometrial. Endometrio proliferado de aspecto polipode con espesor máximo de 3 mm.

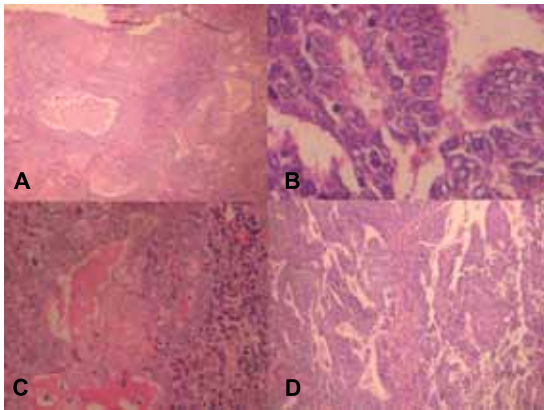
la cual se ubica a 4 cm del borde de sección vaginal y presenta infiltración perivascular. Grado nuclear: 2 FIGO 2 (Figura 4), además las áreas adyacentes al tumor mostraban hiperplasia endometrial compleja con atipia (Figura 5); a su vez se diagnosticó cistadenocarcinoma endometriode de ovario bilateral (derecho de 6,5x5,4x3 cm e izquierdo de 4x3x1,5 cm) con diferenciación escamosa grado nuclear 2 - FIGO 2 (Figura 6), de la linfadenectomía se obtuvieron 24 ganglios linfáticos, 3 de los cuales presentaron compromiso tumoral y se encontró compromiso de la serosa apendicular por implante de 0,5x0,5 cm. La paciente es dada de alta al cuarto día postoperatorio con adecuada evolución. En junta oncológica se decide iniciar quimioterapia con carboplatino-paclitaxel.



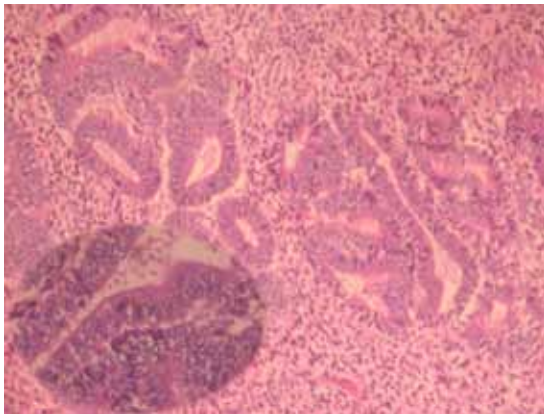
*Figura 2.* Aspecto macroscópico del anexo derecho.



*Figura 3.* Aspecto macroscópico del anexo izquierdo. Lesión sólido quística dependiente de ovario de predominio sólido de 4x3x1,5 cm. Trompa uterina homolateral sin lesiones evidentes.



*Figura 4.* Aspecto histológico del tumor endometrial. Lesión tumoral maligna de origen epitelial la cual se origina del endometrio (A) y esta conformada por células cilíndricas endometrioides que se disponen en conformando en algunas áreas estructuras glandulares (B) mezcladas con otras en las que exhiben diferenciación escamosa con formación de mórulas (C) y formaciones papilares (D)

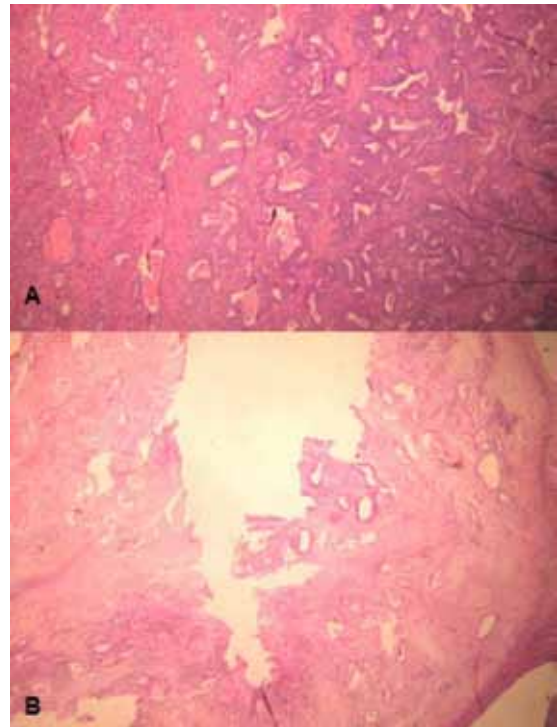


*Figura 5.* Hiperplasia endometrial compleja con patrón espalda con espalda. Recuadro que muestra atipia citológica.

## DISCUSIÓN

La presencia de neoplasias en tracto genital femenino se presenta en el 1 al 2% de las pacientes con patología oncológica que atañe este sistema, no obstante en el 10 al 15% de los casos en los que se realiza diagnóstico de tumor primario endometrial es hallado sincrónicamente primario ovárico y a su vez en el 5 al 10% de los primarios ováricos se encuentran primarios endometriales (2-11).

La etiopatogenia de los tumores sincrónicos



*Figura 6.* Cistadenocarcinoma endometriode de ovario bilateral, (A) ovario derecho, (B) ovario izquierdo.

está siendo extensamente estudiada. Hasta ahora, el desarrollo embriológico del tracto genital femenino a partir de los conductos Mülllerianos e invaginaciones de la cavidad celómica, así como los genes involucrados en el desarrollo diferencial de las distintas zonas que conforman estos conductos y las influencias locales y sistémicas por parte de las hormonas ováricas, mediadores inmunes e inflamatorios son los factores más dilucidados (9,13). Además las alteraciones en el gen PTEN o en la betacatenina asociado a la inestabilidad de microsatélites se han encontrado directamente relacionados (9).

El tracto genital femenino es particularmente sensible a las influencias hormonales que producen modificaciones sustanciales durante su desarrollo. El mesotelio peritoneal, principalmente el que recubre el ovario conserva su capacidad de diferenciación a partir de las líneas müllerianas. Tales cambios, si se realizan de forma ectópica o aberrante, asociados a otros factores, dan lugar a procesos de endometriosis y endosalpingiosis que aunados a diversos estímulos genéticos, hormonales, inflamatorios, ambientales y/o oncogénicos podrían

dar lugar al desarrollo de neoplasias (9,14). Por lo tanto, actualmente se cree que diversos procesos de malignidad ginecológica son secundarios a alteraciones y estímulos procancerígenos sobre el sistema mülleriano (14).

Con respecto a los factores epidemiológicos, la edad promedio reportada en algunas series, varía entre los 41 a 52 años, con una alta incidencia en pacientes menores de 50 años, cerca de una década más jóvenes que para desarrollar tumores primarios aislados de endometrio u ovario (8,15). Incluso, el diagnóstico histológico de tipo endometriode se realiza en mujeres jóvenes comparado con otro tipo de variedad histológica (7). El índice de masa corporal promedio en este tipo de mujeres es de 28 kg/m<sup>2</sup> y un tercio de las pacientes son obesas. Dos tercios de estas con tumores sincrónicos son premenopáusicas y cerca del 40% son nulíparas (16,17).

Las manifestaciones clínicas de esta entidad son inespecíficas, muchas de ellas se presentan como síndromes constitucionales, caracterizados por anorexia, astenia, adinamia y pérdida de peso. La hemorragia uterina anormal es el hallazgo más común; en estas mujeres el 69% presentan cáncer ovárico estadio I (7,12,17).

Concretamente en el presente caso y concordante con lo anteriormente descrito, el diagnóstico se realizó en una mujer de 44 años, nulípara, quien presentaba como única sintomatología pérdida de peso sin asociación con hemorragia uterina anormal, siguiendo estrictamente los criterios establecidos por autores como Ulbrigh y Roth (11) y corroborados por Scully y cols (6), se encontró en este caso la presencia concomitante de carcinoma endometriode endometrial y ovárico, asociado a la presencia de hiperplasia endometrial atípica, sin que se reconociera invasión capsular ovárica, extensión a la serosa uterina, ni compromiso tubárico. Esta entidad es un hallazgo inusual y el primer caso en los últimos 5 años en nuestra Institución.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ferrero S, Esteve C, Mora Hervás I, Sabrià Rius J, González E. *Clín Invest Ginecol Obstet* 2007;34:77-9.
- Gallo JL, González-Paredes A, López-Criado S, López-Gallego NF, Quiles C. Neoplasias primarias sincrónicas de endometrio y ovario. *Clín Invest Ginecol Obstet* 2008;35:35-7.
- Zaino R, Whitney C, Brady M, Degeest K, Burger R, Buller R. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas—a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2001;83:355-62.
- Tong SY, Lee YS, Park JS, Bae SN, Lee JM, Namkong SE. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:78-82.
- Ayhan A, Yalcin OT, Tuncer ZS, Gurgan T, Kucukali T. Synchronous primary malignancies of the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;45:63-6.
- Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, mal developed gonads, fallopian tube, and broad ligament. Atlas of tumor pathology. Bethesda, MD: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.
- Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ, Gershenson DM, Lua KH. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004;94:456-62.
- Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:693-9.
- Singh N. Synchronous tumors of the female genital tract. *Histopathology* 2010;56:277-85.
- Fletcher C. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 3th ed. Elsevier. 2007, pp 567-671.
- Ulbrigh TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985;16:28-34.
- Ayhan A, Guvenal T, Coskun F, Basaran M, Salman MC. Survival and prognostic factors in patients with synchronous ovarian and endometrial cancers and endometrial cancers metastatic to the ovaries. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:171-4.
- Amalinei C. [Morphogenesis and differentiation of the female genital tract. Genetic determinism and epithelium–stromal interactions]. *Rev Med Chir Soc Med Nat lasi* 2007;111:200-9.
- Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:1191-7.
- Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80.
- Natee J, Kietpeerakool C, Srisomboon J. Clinicopathologic analysis of women with synchronous primary carcinomas of the endometrium and ovary: 10-year experience from Chiang Mai University Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:234-8.
- Lou HM, Lou HK, Wu MJ. Synchronous primary cancer of the endometrium and ovary. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006;28:617-20.

## Casos Clínicos

### Osteoporosis transitoria del embarazo: caso clínico

Sara Iacoponi <sup>1</sup>, Marcos Cuerva G. <sup>1</sup>, Fernando Magdaleno D. <sup>1</sup>, Antonio González G. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital La Paz, Madrid, España.

#### RESUMEN

La osteoporosis transitoria del embarazo es una entidad rara y autolimitada, de etiología desconocida. Se presenta el caso clínico de una mujer de 29 años que comenzó en semana 34 con un cuadro de dolor localizado en cadera derecha con impotencia funcional e inestabilidad en la bipedestación y dificultad para la marcha. Tras finalizar su gestación en semana 39 con un parto eutócico sin complicaciones, se incrementó el cuadro doloroso durante el puerperio precoz, con bloqueo de rotación interna y externa de miembro inferior derecho a la exploración. En la radiografía y en la resonancia magnética se evidenció una fractura intracapsular desplazada de fémur derecho, que precisó corrección quirúrgica. A pesar del tratamiento quirúrgico, el cuadro empeoró, localizándose posteriormente también en el miembro contralateral. Las pruebas de imagen fueron compatibles con una osteoporosis transitoria de ambas caderas. La clínica remitió paralelamente a la resolución radiológica del cuadro de forma definitiva a los 8 meses.

**PALABRAS CLAVE:** *Osteoporosis transitoria, embarazo, fractura, cadera*

#### SUMMARY

The transient osteoporosis of pregnancy is a rare and self-limited disease with an unknown etiology. We present the case of a 29 years old woman, who started at the 34th week of pregnancy with focalised pain on the right hip, with functional disability and instability in standing and gait difficulty. During the 39th week of pregnancy after giving birth without complication, the pain increased during the early puerperium. The medical examination revealed that the internal and external rotation of the inferior limb was blocked. X-ray and MRI showed a displaced intracapsular fracture in the right femur, which needed a surgical correction. Despite of the treatment, the pain worsened and focalised itself also on the left hip. Imaging tests were consistent with transient osteoporosis of both hips. The pain eased in parallel with the radiological resolution of the osteoporosis until its permanent resolution after 8 months.

**KEY WORDS:** *Transient osteoporosis, pregnancy, fracture, hip*

#### INTRODUCCIÓN

La osteoporosis transitoria del embarazo es una entidad rara y autolimitada de etiología desconocida. Fue descrita por primera vez como osteoporosis transitoria de cadera relacionada con el embarazo por Curtiss y Kincaid en 1959 (1).

Durante los últimos años, ha habido un creciente interés por varios aspectos de la osteoporosis en el embarazo y la lactancia. Se han propuesto numerosas teorías que intentan explicar la causa de este síndrome, y entre ellas se encuentran: compresión mecánica intermitente del nervio obturador durante el embarazo, algodistrofia primaria de la

cadera, infección viral, isquemia ósea transitoria, alteración del equilibrio hormonal, trauma, etc. (2). Si bien estas teorías intentan explicar las manifestaciones de este cuadro, ninguna de ellas es aceptada ampliamente.

La incidencia de la osteoporosis transitoria del embarazo se estima en 4 casos por millón de embarazadas (3). Se presenta por lo general en el tercer trimestre del embarazo cursando con dolores de espalda o cadera, severos e incapacitantes, sin antecedentes de traumatismo (4). El dolor evoluciona de forma progresiva hasta su máxima intensidad al final del tercer trimestre del embarazo, cediendo gradualmente durante los primeros meses del posparto (5).

Los estudios radiológicos muestran como único hallazgo osteopenia de cabeza y cuello femoral, que desaparece de forma paralela con los síntomas (6). Suele afectar a la cadera (76% de los casos) (7) de forma unilateral, siendo rara la bilateralidad (4). Es importante hacer un diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con cuadros clínicos similares.

El objetivo de esta comunicación es informar de un caso clínico de esta infrecuente patología y su manejo.

### Caso clínico

Primípara de 29 años, caucásica, peso 70 kg, menarquía a los 13 años.

Sin antecedentes médicos de interés. En semana 39 acude a nuestro centro refiriendo intensa lumbalgia y dolor en miembro inferior derecho sin traumatismo previo. El dolor comenzó en semana 34 a nivel lumbar, gradualmente este síntoma fue incrementando y se localiza en cadera derecha irradiado hasta la rodilla, con impotencia funcional, inestabilidad en la bipedestación y dificultad para la marcha. El dolor aumenta con la carga y cede parcialmente con el reposo y paracetamol. El examen físico evidenció movilidad completa con dolor en cadera derecha que se exacerbaba con la rotación interna en flexión.

Se decidió ingreso y maduración cervical con dinoprostona e inducción con oxitocina con anestesia epidural. Tras 11 horas se obtiene recién nacida de 3.060 g, con test de Apgar de 10/10 al minuto y a los cinco minutos, pH de arteria umbilical 7,34. Alumbramiento espontáneo, lactancia materna precoz. Tras finalizar el efecto analgésico de la anestesia epidural, refirió empeoramiento del dolor en miembro inferior derecho y marcada impotencia funcional con imposibilidad completa para la marcha. A la exploración se evidenció bloqueo a la rotación interna/externa y de la flexión de la articulación proximal del miembro inferior derecho.

En la radiografía se observó una fractura intracapsular desplazada de fémur derecho (Figura 1). La resonancia magnética nuclear (RM) evidenció hipointensidad en T1 con leve hiperintensidad en T2 a nivel subcortical de ambas cabezas femorales, hallazgos compatibles con edema en ambas cabezas y cuellos femorales con sinovitis asociada, sin identificar masas de aspecto tumoral.



Figura 1. Rx simple de pelvis. Fractura intracapsular desplazada de fémur derecho.

El tratamiento implementado fue reducción de fractura con control de escopia y osteosíntesis con 3 tornillos de Titanio (Figura 2). La biopsia intraoperatoria ósea evidenció hallazgos compatibles con fractura. La paciente continuó con la misma sintomatología a pesar del tratamiento quirúrgico, presentando tras una semana del parto dolor predominante en cadera izquierda.

Se realizaron Rx, TAC y RNM; esta última evidenció cambios posquirúrgicos en cabeza femoral derecha con hallazgos compatibles con osteoporosis transitoria de cabeza femoral izquierda, con signos de alto riesgo de fractura patológica en este fémur. El tratamiento fue osteosíntesis profiláctica de cadera izquierda (Figura 3). Trascorridos 4 meses de descarga, la clínica remitió de manera importante, siendo definitiva la remisión a los 8 meses. Se realizó un nuevo estudio con Rx simple y RNM en el que se apreció la resolución radiológica del cuadro.





Figura 2. Rx simple de pelvis. Osteosíntesis de cadera derecha con 3 tornillos de titanio.



Figura 3. Rx simple de pelvis. Osteosíntesis de cadera derecha e izquierda con 3 tornillos de titanio.

## DISCUSIÓN

La osteoporosis transitoria el embarazo es una entidad rara, afectando a 4 de cada millón de gestantes (3), que se presenta en el tercer trimestre o en el periodo puerperal. El embarazo y la lactancia suponen una situación fisiológica en la que los requerimientos de calcio se incrementan, y a pesar de ser una situación fisiológica los mecanismos adaptativos pueden tener un efecto negativo sobre la masa ósea favoreciendo la osteoporosis materna, debido a la demineralización causada por el alto recambio óseo. Entre los mecanismos adaptativos como respuesta al aumento de las necesidades que implica la gestación, destacan el aumento de los niveles PTHrP (parathyroid hormone-related protein) y citoquinas. En la lactancia destacan el aumento de la PTH (parathyroid hormone) y prolactina, y la disminución de los estrógenos. Estos cambios conllevan un aumento del recambio óseo con disminución de la densidad mineral ósea (generalmente mínima y transitoria) (8).

A pesar de que la mayoría de las consultas por molestias musculoesqueléticas durante el embarazo no requieren un diagnóstico específico, pues se deben a la alteración del centro de gravedad por la posición y peso del útero, a la laxitud de las articulaciones como consecuencias de los cambios hormonales, o a posibles compresiones neurales por

la retención de fluidos, es importante estar atentos ante posibles cuadros de mayor importancia.

La osteoporosis transitoria del embarazo debe sospecharse ante cualquier mujer que presente los siguientes signos clínicos: dolor progresivo en una o ambas caderas (más frecuente unilateral) de varias semanas de evolución que aumenta ante situaciones de carga o esfuerzo, con impotencia funcional concomitante llegando hasta imposibilidad de la marcha. En estas pacientes hay que descartar en una primera aproximación diagnóstica cuadros dolorosos como osteoartritis, fractura por estrés de cuello femoral, necrosis ósea avascular, lisis de sínfisis del pubis, fibromialgia, artropatías reumáticas y patologías tumorales y pseudotumorales (5).

Además, en una anamnesis dirigida es importante insistir en las circunstancias que añadidas a la gravidez y a la lactancia, pueden desembocar en un descenso en el pico de masa ósea, destacando la corticoterapia, tratamientos prolongados con heparina, reposo en cama prolongado, hipertiroidismo, menarquia precoz, baja ingesta de calcio e hiperparatiroidismo (9,10).

El diagnóstico de la osteoporosis transitoria del embarazo es fundamentalmente radiológico, observándose alteraciones en las pruebas de imagen a partir del primer/segundo mes desde el inicio de los síntomas (4). En la radiografía simple es característica una progresiva desmineralización ósea. En

la RNM se observa una hipointensidad en T1 e hiperintensidad en T2 que habitualmente se localiza en la cabeza femoral y puede extenderse hasta el cuello, respetando el acetábulo (11). El diagnóstico se confirma con la resolución completa del cuadro sintomático y radiológico que en nuestro caso fue en 4 y 8 meses respectivamente.

El tratamiento de este cuadro se basa en la toma de antiinflamatorios no esteroideos y la descarga con muletas, además del tratamiento específico de las posibles complicaciones. Destacan el reposo en cama y la limitación de la carga como medidas fundamentales para evitar que microfracturas se conviertan en fracturas patológicas (12).

## CONCLUSIÓN

La osteoporosis transitoria del embarazo es una enfermedad rara, aunque posiblemente esté subdiagnosticada, debido a la sintomatología común de dolor pélvico lumbar, que con mayor frecuencia se encuentra en cuadros típicos del tercer trimestre de la gestación. Por esta razón, es importante considerar en el momento del diagnóstico diferencial esta entidad como posible causa, de cara a evitar complicaciones tales como las de nuestro caso, mediante un diagnóstico temprano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Curtiss PH, Kincaid WE. Transitory demineralization of the hip in pregnancy. A report of three cases. *J Bone Joint Surg AM* 1959;41-A:1327-33.
2. Noorda RJ, van der Aa JP, Wuisman PI, Davis EF, Lips PT, van der Valk P. Transient osteoporosis and osteogenesis imperfecta. A case report. *Clin Orthop Relat Res* 1997;337:249-55.
3. Hellmeyer L, Kühnert M, Ziller V, Schmidt S, Hadji P. The use of i.v. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis-case study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:139-42.
4. Berenguel Martínez P, Ríos Luna A, De Haro Ramírez N, Parrilla Ruiz FM. Osteoporosis transitoria de cadera en una gestante. *Emergencias* 2006;18:368-70.
5. Willis-Owen CA, Daurka JS, Chen A, Lewis A. Bilateral femoral neck fractures due to transient osteoporosis of pregnancy: a case report. *Cases J* 2008 21;1:120.
6. Kim YL, Nam KW, Yoo JJ, Hong SH, Kim HJ. CT evidence for subchondral trabecular injury of the femoral head in transient osteoporosis of the hip: a case report. *J Korean Med Sci* 2010; 25:192-5.
7. Bijil M, van Leeuwen M, van Rijswijk M. Transient osteoporosis of the hip: presentation of (a)typical case and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 1997;17:601-4.
8. Black AJ, Raid R, MacDonald AG, Fraser WD. Effect of pregnancy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in a patient with juvenile idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:167-71.
9. Marcus R, Kohlmeier L. Osteoporosis associated with pregnancy. *Osteoporosis. Second Edition. Academic Press* 2001;53:341-9.
10. De La Calle M, Hernández A, Busto MJ, Magdalena F, Cabrillo E, González A. Osteoporosis y embarazo. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:98-101.
11. Shapira D. Transient osteoporosis of the hip. *Semin Arthritis Rheum* 1982;22:98-105.
12. Beaulieu JG, Razzano CD, Levine RB. Transient osteoporosis of the hip in pregnancy. *Clin Orthop* 1976;115:165-8.



## Casos Clínicos

### Cáncer de colon metastásico diagnosticado durante el tercer trimestre de la gestación

*Yasmina José G.<sup>1</sup>, Oscar Gil L.<sup>1</sup>, María Lapresta M.<sup>1,2</sup>, Esther Cruz G.<sup>1</sup>, José Manuel Campillos M.<sup>1,2</sup>, Javier Tobajas H.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Miguel Servet. <sup>2</sup> Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza, España.

#### RESUMEN

El cáncer de colon durante la gestación es una patología poco frecuente, con una incidencia entre el 0,07 y el 0,1%. El diagnóstico precoz es complejo y el pronóstico suele ser malo por tratarse con frecuencia de procesos en estado avanzado. Presentamos el caso de una paciente de 38 años, diagnosticada de adenocarcinoma de colon transverso metastásico en la semana 31 de gestación. Realizamos una revisión en relación al diagnóstico y manejo de esta patología.

**PALABRAS CLAVE:** *Cáncer de colon, embarazo, metástasis, pronóstico*

#### SUMMARY

Colonic cancer during pregnancy is a rare event, with incidence between 0.07 and 0.1%. Early diagnosis is difficult and prognosis is severe as it generally made at an advanced stage. We report a case of metastatic adenocarcinoma of the transverse colon in a 38-year-old pregnant patient diagnosed at 31 weeks of gestation. The problem of diagnosis as well as management of this pathology is discussed.

**KEY WORDS:** *Colorectal carcinoma, pregnancy, metastasis, prognosis*

#### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tercer tumor maligno más frecuente a nivel mundial, tras el cáncer de pulmón en los hombres y de mama en las mujeres (1). En España es la primera causa de muerte por cáncer y representa el 10,7% de los tumores, con una incidencia de 21.000 nuevos casos por año y 11.900 defunciones (1). En nuestro sector sanitario es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer, considerando ambos sexos, tras los tumores de piel. La asociación con el em-

barazo es infrecuente, con una incidencia del 0,07-0,1% (2), ya que la mayoría de estos tumores se diagnostican en mujeres de más de 40 años. Se ha observado una tendencia al aumento de esta incidencia, posiblemente en relación con el retraso de la gestación a edades más avanzadas, así como la mejoría de las técnicas diagnósticas.

En las gestantes es frecuente el retraso diagnóstico de la enfermedad debido a que los síntomas iniciales como dolor abdominal, distensión, anemia, náuseas, vómitos, estreñimiento y rectorragia, que pueden atribuirse a un embarazo normal

(3). Este retraso en la detección puede llevar a una obstrucción, perforación intestinal o presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico. El estadio de Duckes más frecuente en los adenocarcinomas de colon diagnosticados en gestantes es el C; esto podría deberse a una existencia previa del tumor que durante el embarazo proliferaría debido a los altos niveles de estrógenos y progesterona. En igualdad de edad y de estadio tumoral, no existen diferencias en la supervivencia a 5 años respecto a las pacientes no embarazadas, aunque en estas últimas son más frecuentes las metástasis ováricas (4).

En este artículo se expone el caso de una gestante de 38 años en la que se diagnosticó un adenocarcinoma de colon transverso metastásico en la semana 31 de gestación. Realizamos una revisión bibliográfica en relación con esta patología infrecuente.

### Caso clínico

Segundigesta de 38 años. Gestación actual tras FIV-TE. Como antecedentes médico-quirúrgicos destacables únicamente refería una miomectomía en 2007. No presentaba hábitos tóxicos. El curso de la gestación hasta el momento había sido normal. Los controles ecográficos eran normales y aportaba una amniocentesis con cariotipo 46 XY normal.

La paciente debutó en la semana 31 de gestación con la presencia de una masa dolorosa a nivel laterocervical de unos 6 cm. También refería dolor en el flanco derecho de 2 o 3 días de evolución, astenia, febrícula vespertina y sudoración nocturna. El dolor se había exacerbado en las últimas 24 horas. En la exploración física inicial presentó: constantes normales, saturación de oxígeno del 97%; palpación abdominal con hepatomegalia dolorosa de 3 traveses subcostales desde epigastrio a flanco derecho; auscultación respiratoria con crépitos inspiratorios en la base pulmonar izquierda; palpación cervical con conglomerado adenopático duro y móvil de 6 cm en zona laterocervical izquierda baja. Los análisis revelaron: hemograma con hemoglobina de 11,4 g/dL, leucocitos  $12,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ , plaquetas  $323.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; pruebas de coagulación normal; proteínas: 5,8 g/dL; albúmina 2,8 g/dL; GGT 169 U/L; LDH 366 U/L; marcadores tumorales: alfafetoproteína 292 UI/L, antígeno carcinoembriionario 19 UI/L; CA 19-9:4,577 UI/L, CA 15-3: 6 UI/L y CA 125: 10 UI/L.

**Radiografía de tórax:** atelectasias laminares basales izquierdas. **Ecografía abdominal:** hepatomegalia heterogénea con múltiples nódulos, sugestivos de metástasis, entre 1 y 5 cm, conglomerado

adenopático a nivel de tronco celíaco, páncreas, bazo y riñones normales.

**TAC toraco-abdominal:** hígado metastásico (Figura 1) a valorar entre otros primarios el cáncer de colon; adenopatías en cadena del tronco celíaco-mesentérica superior; lesiones focales en columna dorsal inespecíficas.

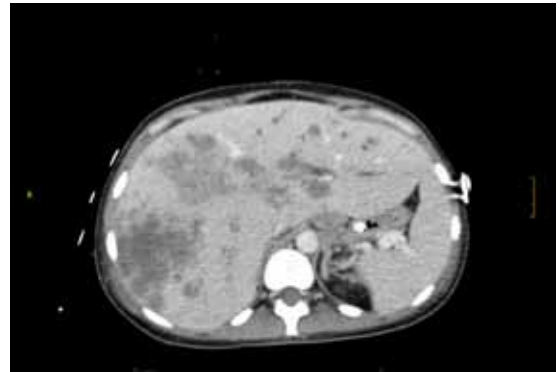


Figura 1. Hígado metastásico.

**Ecografía obstétrica:** feto en cefálica con biometría acorde a edad gestacional, índice de líquido amniótico normal, placenta normoinserta.

Se indicó biopsia de la adenopatía cervical con el siguiente resultado anatomopatológico: Ganglio linfático con metástasis de adenocarcinoma de tipo intestinal moderadamente diferenciado de origen digestivo. El origen más probable por este orden: intestino grueso, estómago o páncreas. El patrón arquitectural fue tubulopapilar y el estudio inmunohistoquímico: CK20 (+), CK7 (-), CD45 (-), melanoma cóctel (-), vimentina (-).

Se comentó el caso en sesión clínica junto con los Servicio de Oncología y Cirugía, para valorar la estrategia diagnóstica y terapéutica a seguir. Ante el empeoramiento brusco del estado materno, se decidió finalizar la gestación, tras realizar maduración pulmonar fetal, con dos dosis de betametasona. Se realizó una cesárea programada con ligadura tubárica bilateral a petición de la paciente; recién nacido masculino de 1.980 gramos, Apgar 9/10. Tras la histerorrafia, los cirujanos realizaron una exploración completa de la cavidad abdominal en la que objetivaron un hígado aumentado de tamaño con múltiples implantes de aspecto metastásico. Las cúpulas diafragmáticas también parecían afectas. No se evidenció la presencia de ascitis. Estómago, bazo, e intestino delgado eran normales. En el colon transverso se evidenció una tumoración bien delimitada de unos 5-6 cm (Figura 2 y 3) e implantes peritoneales en epiplón. Ante estos



Figura 2. Identificación de la tumoración primaria en colon transverso.



Figura 3. Imagen macroscópica de la tumoración tras la apertura de la pieza.

hallazgos se decidió realizar una hemicolectomía con omentectomía y anastomosis laterolateral, en el mismo tiempo quirúrgico, que se efectuó sin incidencias (Figura 4).

El informe anatomopatológico definitivo de la pieza quirúrgica mostró: Adenocarcinoma vegetante e infiltrante de colon derecho próximo a ángulo esplénico de 6,5x5 cm, grado histológico I, que invade toda la pared y metastatiza en epiplón y lo microperfora. Metástasis en 2 de 16 ganglios linfáticos aislados, con invasión venosa y perineural. Clasificación: pT4pN1, metástasis en epiplón y en mesenterio ileocólico. Se solicita estudio de K-ras: nativo, no mutado. El tumor no sugiere inestabilidad de microsátélites para MLH1 y MSH2. p16 y p53: con expresión nuclear, ki67: alto índice proliferativo.

Tras la cirugía la paciente fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos donde permaneció 8 días, con clínica de íleo paralítico y con necesidad de nutrición parenteral. Posteriormente, la paciente fue trasladada a Oncología donde se inició tratamiento con quimioterapia, inicialmente con 5-fluorouracilo en monoterapia a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua para posteriormente recibir Oxaliplatino a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> y Cetuximab a dosis inicial 400 mg/m<sup>2</sup> y posteriormente 250 mg/m<sup>2</sup>, manteniendo la infusión continua de 5-fluorouracilo. La tolerancia al tratamiento fue buena sin presentar toxicidades destacables. Ante la progresiva mejoría del estado general así como de la función hepática se decidió dar el alta a la paciente para proseguir con controles y tratamiento ambulatorio. Actualmente, tras un año desde la intervención quirúrgica, la paciente continúa en seguimiento por el servicio de Oncología.

El recién nacido presentó una evolución satisfactoria, recibiendo el alta a los 15 días de su

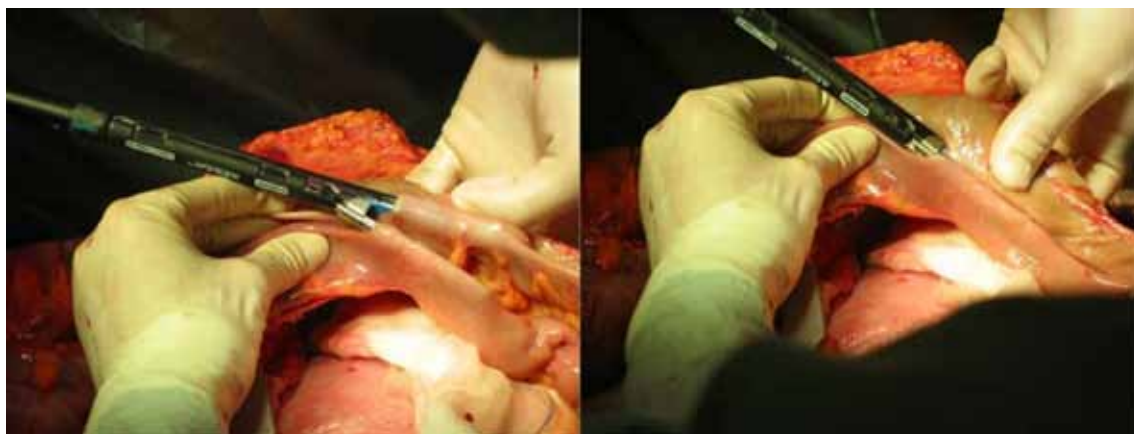


Figura 4. Hemicolectomía, anastomosis latero-lateral

nacimiento con un peso de 2.200 gramos y sin la presencia de complicaciones en relación a la prematuridad.

## DISCUSIÓN

El cáncer de colon sincrónico con la gestación es una patología muy infrecuente, que a menudo se diagnostica en estadios avanzados por atribuir los síntomas tumorales a los propios de una gestación normal (5-6). Las pruebas diagnósticas en ocasiones se difieren por los potenciales riesgos fetales, sobre todo en las primeras 12 semanas de gestación. La incidencia de esta patología posiblemente está en aumento por el retraso de la edad de gestación al final de la 3ª década y principios de la 4ª.

En la prevención primaria de este tipo de tumores se ven implicados hábitos higiénico-dietéticos (7). Los grupos de alto riesgo de presentar un cáncer de este tipo son: poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Gardner, cáncer colorrectal hereditario no poliposo, enfermedad inflamatoria intestinal y aquellos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal. Aunque estos grupos representan únicamente el 5-10% de los cánceres de colon, es aquí donde es más frecuente ubicar a las gestantes (8).

En cuanto al tratamiento (9-11), en el primer trimestre es similar al de la paciente no gestante, la cirugía radical con frecuencia se asocia a aborto. Es posible extirpar las trompas, ovarios y útero según los deseos de la paciente y los hallazgos en el momento de la laparotomía. En las gestaciones más avanzadas, el tratamiento es controvertido. Hay autores que opinan que con una exploración adecuada es posible extirpar la neoplasia sin afectar al útero y su contenido (12). Otros, por el contrario piensan que la extirpación debe realizarse dos semanas tras la cesárea o el parto, cuando la paciente esté recuperada y la vascularización pélvica presente menos problemas al cirujano (13).

Las pacientes con cáncer de colon presentan una incidencia de metástasis ováricas del 3-11% en el momento de la cirugía (14), esta cifra puede alcanzar el 25% en las menores de 40 años. La resección de la enfermedad ovárica micrometastásica no ha demostrado aumentar la supervivencia, por lo que algunos autores únicamente recomiendan la ooforectomía en los casos de presencia macroscópica de metástasis ováricas. Otros autores por el contrario recomiendan la ooforectomía de forma rutinaria. En nuestro caso se optó por conservar los ovarios, ya que ambos presentaban un aspecto completamente normal.

El cáncer colorrectal no tiene efectos conocidos sobre el feto, por lo que si se alcanza una edad gestacional suficiente al nacimiento no son esperables demasiadas complicaciones, salvo las derivadas de la prematuridad en los casos en los que la situación clínica haga necesaria la finalización de la gestación antes de las 37 semanas. En nuestro caso, el recién nacido presentó una evolución favorable, no habiendo sido detectadas por el momento secuelas en relación a su prematuridad o a la patología materna.

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico de un cáncer de colon durante la gestación es muy poco frecuente y a menudo se realiza tardíamente, por la confusión de la sintomatología con las molestias propias del embarazo. Ante pacientes con clínica digestiva muy severa o persistente, deberíamos estar alerta para descartar esta grave patología.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ocampo Molano LF, Ocampo Molano L, Martínez Oviedo A, García Dinbier A, Gallardo Ganuza MC. Cáncer colorrectal. *Boletín Oncológico* 2007;24(1):14-20.
- Woods JB, Martin JN Jr, Ingram FH, Odom CD, Scott-Conner CE, Rhodes RS. Pregnancy complicated by carcinoma of the colon above de rectum. *Am J Perinatol* 1992;9:102-10.
- Chourak M, Tahiri MH, Majbar A, Allala M, Najih M, Iraki H, Yaka M, Ehrichov A, Alkandry S. Colorectal cancer discovered during pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:1118-23.
- Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF. Colon and rectal cancer in pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:172-8.
- Heinse RH, Van Winter JT, Wilson TO, Ogbum PI. Colonic cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1992;67:1180-4.
- Colecchia G, Nardi M. Colorectal cancer in pregnancy. A case report. *G Chir* 1999;20:159-61.
- Kazadi Buanga J, Alcañiz JJ, Acosta MJ, Jurado M. Advanced cancer of the rectum and pregnancy. Review of the literature apropos of a case. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1993;22:81-3.
- Larraín D, Reyes J, Sanhueza M, Nuñez A, Nien JK, Carstens M, Vergara A, Orrego N, Aguayo G, Varela S. Cáncer de colon y embarazo: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:51-7.
- Harma M, Harma M, Uzukoy A. Colorectal cancer presenting with uncommon soft tissue invasion during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;8:491-3.
- Echery J, Ikkena SE. Cancer of the descending colon during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:311-2.
- Vitoratos N, Salamalekis E, Makrakis E, Creatsas G.

- 
- Sigmoid colon cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:70-2.
12. Cappell MS. Colon cancer during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:341-83.
13. Dunkelberg JC, Barakat J, Deutsch J. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatic cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:641-60.
14. Komuru S, Ozet A, Oztuk B, Arpacı FF, Altundag MK, Tezcan Y. Colon cancer during pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2001;46:75-8.
-

## Casos Clínicos

### Placenta percreta, experiencia en 20 años del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

*Daniel Abehsera D.*<sup>1</sup>, *Cristina González B.*<sup>1</sup>, *Sara López M.*<sup>1</sup>, *Marta Sancha N.*<sup>1</sup>, *Fernando Magdaleno D.*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

#### RESUMEN

La placenta percreta es una rara enfermedad placentaria, con una incidencia muy baja y un muy difícil diagnóstico prenatal. Se presentan tres casos clínicos de placenta percreta recogidos en nuestro centro en los últimos 20 años. Se realiza una exposición detallada de cada uno de ellos, atendiendo fundamentalmente a la secuencia de acontecimientos quirúrgicos que tienen lugar tras el diagnóstico de esta grave entidad. La dificultad en el diagnóstico prenatal, así como la imperiosidad de las medidas terapéuticas, convierten a la placenta percreta en una enfermedad con una elevada morbilidad y mortalidad materna. El tratamiento quirúrgico así como la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto son las armas fundamentales para controlar esta gravísima complicación obstétrica.

**PALABRAS CLAVE:** *Placenta, placenta previa, placenta percreta, hemorragia posparto*

#### SUMMARY

The placenta percreta is a rare placental disease with a very low incidence and prenatal diagnosis difficult. We present three cases of placenta percreta observed in our hospital over the past 20 years. We present a detailed discussion of each of them, fundamentally to the sequence of surgical events that occur after the diagnosis of this serious entity. The difficulty of prenatal diagnosis, as well as the urgent therapeutic measures, make the placenta percreta in a disease with high morbidity and mortality. The surgical treatment and the prevention of postpartum hemorrhage are essential weapons to control this serious obstetric complication.

**KEY WORDS:** *Placenta, placenta previa, placenta percreta, postpartum hemorrhage*

#### INTRODUCCIÓN

El acretismo placentario se define como la inserción anormal de las vellosidades coriales directamente en el miometrio, en ausencia de decidua basal y de la banda fibrinoide de Nitabuch. Como consecuencia del incremento de la tasa de cesáreas,

la incidencia de la placenta acreta ha aumentado en los últimos años. En las últimas revisiones se cifra en 1/2500 partos, frente a 1/7000 partos en los años 70. Se describen tres grados de acretismo: placenta acreta: las vellosidades se insertan directamente en el miometrio por un defecto en el desarrollo de la decidua; placenta increta: las vellosidades penetran

hasta el interior del miometrio; placenta percreta: las vellosidades alcanzan la serosa peritoneal o incluso penetran en la cavidad abdominal e invaden órganos vecinos (1).

La placenta percreta supone el 5% de los casos de acretismo placentario y concentra la mayor morbimortalidad materna y perinatal (2). Se relaciona con una mortalidad materna del 10%, así como con una significativa morbilidad, principalmente por la hemorragia y las consecuencias de esta. Por otra parte, la placenta percreta con invasión vesical reporta una tasa de mortalidad materna del orden del 20% y una tasa de mortalidad perinatal del 30% (3). Se presentan tres casos de placenta percreta diagnosticados en el Hospital Universitario La Paz en los últimos 20 años, de entre un total de 168.625 partos atendidos. En ninguno de los tres casos fue posible un diagnóstico anteparto, produciéndose el fallecimiento de una de las pacientes a consecuencia de esta grave complicación obstétrica.

### Casos Clínicos

**Caso 1 (1991):** Primigesta de 34 años con control ambulatorio del embarazo, ingresó por primera vez en nuestro hospital en semana 24 de gestación, por dolor y distensión abdominal con sintomatología urinaria. Tenía el antecedente de dos miomecтомías, con apertura de cavidad, aproximadamente 2 años atrás. La exploración al ingreso mostraba un buen estado general, presión arterial de 100/70 mmHg, hipertermia de 38°C y abdomen distendido con dolor intenso en hipogastrio y flanco derecho, irradiado a región anal y que se acentuaba a la palpación, con timpanismo difuso, Blumberg negativo y peristaltismo positivo. Igualmente presentaba dolor en fosa renal derecha con poliaquiuria y tenesmo vesical. La exploración obstétrica era normal.

Aunque no refería contracciones, el registro cardiotocográfico externo no estresante demostraba una dinámica de 4-5 contracciones cada 10 minutos, por lo que se realizó tocolisis con ritodrine. La analítica de urgencia era normal, excepto una discreta anemia normocítica, normocrómica y una moderada leucocitosis con neutrofilia. El estudio ecográfico fue considerado como normal. Tanto la dinámica como su cuadro doloroso cedieron, siendo dada de alta a los cuatro días. En las semanas siguientes la gestación continuó sin incidencias y fue ingresada en la semana 36 para programar cesárea.

La ecografía realizada en la semana 37 revelaba un feto en situación transversa con diámetro biparietal de 95 mm, diámetro abdominal transverso de 106 mm, y longitud femoral de 71 mm. La cantidad de líquido amniótico era normal y con res-

pecto a la inserción placentaria no se consignaba anomalía alguna. Por otra parte se apreciaba un mioma submucoso de 80 mm de diámetro, situado en segmento uterino.

Con una amenorrea de 37 semanas se practicó cesárea programada, extrayéndose recién nacida de 3.200 gramos, Apgar de 7/9, pH de cordón 7,12/7,23 y que precisó reanimación tipo II, evolucionando favorablemente.

En el acto quirúrgico se comprobó la existencia de un útero miomatoso y una placenta percreta (Figura 1) que perforaba la cara posterior uterina en varios puntos y que se extendía y adhería al epiplón, colon transverso y sigma; se realizó liberación de adherencias e histerectomía subtotal con anexectomía izquierda. Durante la intervención se produjo una importante hemorragia que obligó a la transfusión de 2.000 cc de sangre total. El postoperatorio fue normal y la paciente fue dada de alta a los 10 días de la intervención. El informe anatómopatológico de la pieza quirúrgica informaba de fibroleiomioma uterino y placenta percreta.



Figura 1. Placenta percreta que rompe la integridad de la pared uterina.

**Caso 2 (2001):** Paciente de 31 años, cuartigesta (1 aborto y 2 cesáreas, la primera de ellas por no progresión del parto y la segunda por presentación podálica y cesárea anterior). Sin antecedentes familiares de importancia. Asmática. El embarazo fue controlado ambulatoriamente. Analítica normal. Se realizaron 5 ecografías acordes con amenorrea. En la semana 15 se realizó amniocentesis diagnóstica con resultado normal, diagnosticándose en ese momento una placenta previa oclusiva total. En las siguientes ecografías persiste el diagnóstico. A las 29 semanas acude de urgencia por dinámica uterina que requiere hospitalización y tratamiento tocolítico con ritodrine. A las 35 semanas de amenorrea acude



nuevamente de urgencia por dinámica uterina, por lo que se decide cesárea por placenta previa oclusiva total y cesárea iterativa.

Durante el ingreso la paciente manifiesta dolor abdominal que coincide con la expulsión de sangre roja por vagina, por lo que se pasa inmediatamente a quirófano donde se realiza bajo anestesia epidural, laparotomía media infraumbilical sobre cicatrices anteriores. La cesárea se realiza mediante histerotomía segmentaria transversa, extrayendo recién nacida de 2.300 gramos, Apgar de 9/10.

Durante la extracción fetal se objetiva sangrado importante, con extracción placentaria muy dificultosa, siendo prácticamente imposible su despegamiento en la cara anterior, con la existencia de tejido placentario invadiendo miometrio, y que se extiende a plica vésico-uterina, cara posterior de vejiga y cara anterior de vagina, pasando a anestesia general y precisando múltiples transfusiones. La hemorragia profusa no cede, por lo que se realiza histerectomía total simple. Pese a esto continua el sangrado a nivel de cara posterior de vejiga y anterior de vagina, por lo que se procede a ligadura de arterias hipogástricas y extirpación de todos los implantes de tejido placentario visibles. Tras el cese de la hemorragia se procede al cierre de la laparotomía.

La paciente pasa a cuidados intensivos donde, tras mejoría de su analítica y buena mecánica respiratoria, se procede a la extubación. Pasadas 5 horas, presenta cuadro de hipotensión súbita, taquicardia y taquipnea con disminución del nivel de conciencia. Se realiza nueva laparotomía, en lo que se objetiva importante hemoperitoneo por hemorragia masiva. A pesar de maniobras de resucitación y compresión de zonas sangrantes, la paciente entra en paro cardiaco y fallece. En el informe anatómopatológico se constata el diagnóstico de placenta percreta.

**Caso 3 (2010):** Primigesta de 38 años, gestación única conseguida mediante fecundación in vitro con ovodonación por fallo ovárico precoz. Como antecedentes personales destaca: portadora del gen MTHFR e intervenida de fibroadenoma de mama. Sin antecedentes familiares de interés. Gestación controlada ambulatoriamente sin complicaciones. La ganancia ponderal durante el embarazo fue de 2 kg. Se realizó ocho ecografías con biometrías acordes a amenorrea y sin hallazgo patológico. La última en la semana 36, revela feto en presentación cefálica, biometría normal, placenta previa oclusiva total y líquido amniótico en cantidad normal. La paciente no realizó ninguna visita a urgencias durante el embarazo. Se programa cesárea en semana 38+2 de amenorrea por pla-

centa previa oclusiva total y presentación podálica. Se realiza cesárea con incisión tipo Pfannenstiel siguiendo la técnica de Misgav-Ladach modificada con histerotomía segmentaria transversa. Durante la cirugía se objetiva invasión de la placenta hasta la serosa y neovascularización importante en vejiga (Figura 2). Se extrae recién nacida de 3.010 gramos, Apgar 8/9 y pH de arteria umbilical 7,26. Precisó reanimación tipo I y se trasladó a la unidad de cuidados intermedios para observación. Tras la extracción fetal y el alumbramiento se produce hemorragia que precisa histerectomía subtotal. Dado que no se consigue controlar el sangrado, se decide packing y traslado a la unidad de radiología intervencionista donde se realiza embolización arterial de la arteria iliaca interna izquierda. Tras la embolización se realizó nueva laparotomía para retirar el packing y se objetiva sangrado del muñón cervical y en zona anexial izquierda, realizándose hemostasia del muñón y anexectomía izquierda. La paciente requirió 20 concentrados de hemáties, 11 pool de plasma fresco congelado, 6 pool de plaquetas, 15 g de fibrinógeno, así como la administración de múltiples factores de la coagulación. Tras la cirugía la paciente pasó a reanimación y posteriormente, tras 10 días de hospitalización fue dada de alta. La anatomía patológica reveló placenta percreta con invasión miometrial, peritoneal y vesical.

## DISCUSIÓN

Como factores de riesgo de acretismo placentario encontramos los siguientes (4): placenta previa, cesárea anterior o cirugías uterinas, legrados uterinos previos, abortos previos, edad materna mayor de 35 años, multiparidad, aumento de  $\alpha$ -feto



*Figura 2.* Imagen durante la cesárea. Placenta percreta en cara anterior uterina.



proteína y  $\beta$ -HCG, antecedentes de endometritis, ablación endometrial y radiación uterina.

El diagnóstico anteparto es difícil, estimándose la sensibilidad y especificidad global para el diagnóstico de acretismo placentario en el 77-93% y 71-96% respectivamente. El uso de doppler transvaginal ha demostrado ser particularmente útil en casos de sospecha de enfermedad del segmento uterino inferior. En base a estos resultados y la amplia disponibilidad de la técnica, esta modalidad de prueba de imagen es la que se recomienda para los casos en los que se sospecha acretismo placentario (5).

Los criterios ecográficos en los que debe basarse el diagnóstico de acretismo placentario son los siguientes (6): A) desaparición de la interfase con la decidua, con ausencia o adelgazamiento importante de la zona o banda hipocogénica correspondiente al miometrio, entre la placenta y la superficie uterina externa; B) irregularidad de la superficie externa del útero, correspondiente a la serosa, que se vuelve ondulada y/o más ecogénica, en continuidad con el tejido placentario; C) irregularidad de la interfase entre el útero y la vejiga, con tejido placentario más o menos heterogéneo que hace impronta sobre la pared vesical; la repleción urinaria materna puede ayudar a su visualización. No debe confundirse con la presencia de varicosidades maternas en la cara posterior vesical, de las que se diferencia por ausencia de tejido placentario; D) el doppler pulsado en color puede contribuir a la detección de vasos placentarios; E) otros signos consisten en la presencia de vasodilatación y aumento de la vascularización en el lugar de implantación y junto a la placenta o incluso un gran lago venoso retroplacentario, que autoriza un diagnóstico diferencial con hematoma retrocorial.

El uso de la resonancia magnética nuclear (RMN) en el diagnóstico anteparto del acretismo placentario es relativamente incipiente. La RMN es más útil en aquellos casos de placenta de localización posterior y cuando el diagnóstico ecográfico no es concluyente. Algunos autores han sugerido el uso de material de contraste intravenoso dado la alta morbilidad y mortalidad de este cuadro, basándose en que aumenta la especificidad para el diagnóstico. La sensibilidad y especificidad global de la resonancia magnética se estiman para el diagnóstico de acretismo placentario en el 80-88% y 65-100% respectivamente (5). No obstante, varios estudios no encuentran diferencias significativas en la precisión global entre la RMN y la ecografía (7,8).

En caso de diagnóstico anteparto de acretismo placentario extenso, la vía del parto recomendada es la cesárea-histerectomía, la cual debe realizarse en un centro terciario, con un equipo quirúrgico

experto, dado que puede ser necesaria la colaboración de hematólogos, urólogos y cirujanos digestivos. Es necesario tener disponibilidad de hemoderivados compatibles y factores de coagulación, y la colaboración de urólogos ante la afectación de la pared vesical posterior y cirujanos por si hay infiltración a nivel intestinal. En los casos de placenta percreta, el tratamiento conservador sólo se debe utilizar en situaciones muy seleccionadas, siempre que la pérdida hemática durante la tercera fase del parto sea mínima, la paciente se encuentra hemodinámicamente estable, y desee preservar la fertilidad (9). Existen varias opciones de tratamiento en caso de acretismo placentario (10): a) cesárea más histerectomía; B) cesárea con tratamiento conservador de la placenta (dejando la placenta in situ). Las intervenciones posteriores incluyen embolización de la arteria uterina (EAU), seguido de manejo expectante, y de tratamiento médico adyuvante con metrotrexato, análogos de la GnRH y prostaglandinas; C) cesárea con extracción de la placenta y tratamiento quirúrgico conservador. En este supuesto, se pretende la preservación del útero y extracción de la placenta, tras lo cual, las técnicas que podemos llevar a cabo son las siguientes: taponamiento mediante balón hemostático, sutura de B-Lynch, embolización o ligadura de las arterias uterinas, y / o la ligadura de las divisiones anteriores de las arterias ilíacas internas, y escisión parcial de la pared uterina invadida (10,11).

En los últimos 20 años se han producido en el hospital Universitario La Paz tres casos de placenta percreta con confirmación histopatológica de un total de 168.625 partos, lo cual supone una incidencia de 1 por cada 56.000 partos, lo cual está en consonancia con los datos que aporta la literatura (1/50.000) (1,2,3). En ninguno de los casos se realizó diagnóstico prenatal a pesar de la sospecha del cuadro. Todas las pacientes presentaban factores de riesgo de acretismo placentario: cirugía uterina (miomectomía, cesárea) y anomalías de la inserción placentaria (placenta previa oclusiva total).

En los tres casos fue necesario tratamiento quirúrgico (histerectomía) sin poder realizarse tratamiento conservador. En dos de ellos se precisó ligadura de arterias hipogástricas. En el primer caso de forma quirúrgica y en el segundo por técnicas endovasculares. Respecto a la mortalidad materna nos encontramos con un 33%, mientras que la neonatal fue del 0%.

La baja incidencia de esta grave complicación convierte a la placenta percreta en un auténtico reto quirúrgico dentro del campo de la obstetricia. Parece razonable por tanto, llevar a cabo una exhaustiva planificación de la cirugía antes de llevarla

a cabo, con el objetivo de poder solventar a tiempo las graves complicaciones derivadas de una placenta percreta. La dificultad en el diagnóstico por imagen obliga a pensar siempre en esta entidad, cuando encontremos a una gestante con factores de riesgo de acretismo placentario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolos S.E.G.O. Placenta previa y acretismo placentario. 2004. Hallado en: <http://www.sego.es>
2. Vera E, Lattus J, Bermúdez H, Espinoza L, Ibáñez C, Herrera A, Almuna R. Placenta percreta con invasión vesical: reporte de 2 casos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(6) 404-10.
3. Pino P. Manejo de la placenta percreta e invasión vesical: caso clínico. *Fronteras en Obstetricia y Ginecología* 2003;3(1):77.
4. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, Chiu TH, Hsu JJ, Hsieh TT. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol* 1999;93(4):545-50.
5. Elsayes KM, Trout AT, Friedkin AM, Liu PS, Bude RO, Platt JF, Menias CO. Imaging of the placenta: a multimodality pictorial review. *Radiographics* 2009;29(5):1371-91.
6. Kurjak A, Carrera JM. *Ecografía en medicina materno-fetal*. 1ª ed. Editorial Masson; 2000. pp 678-80.
7. Warshak CR, Eskander R, Hull AD, Scioscia AL, Mattrey 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.
8. Dwyer BK, Belogolovkin V, Tran L, Rao A, Carroll I, Barth R, Chitkara U. Prenatal diagnosis of placenta accreta: sonography or magnetic resonance imaging? *J Ultrasound Med* 2008;27(9):1275-81.
9. Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ. Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(8):529-39.
10. Ophir E, Singer-Jordan J, Odeh M, Hirsch Y, Maksimovsky O, Shaider O, Yvry S, Solt I, Bornstein J. Abnormal placental invasion--a novel approach to treatment case report and review. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64(12):811-22.
11. Rudra A, Chatterjee S, Sengupta S, Wankhede R, Nandi B, Maitra G, Mitra J. Management of obstetric hemorrhage. *Middle East J Anesthesiol* 2010;20(4):499-507.

## Revista de Revistas

## Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial (1)

Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. *JAMA* 2003;290:2669-76.

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

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

**RESUMEN (1)**

**Antecedentes:** El sulfato de magnesio prenatal puede reducir el riesgo de parálisis cerebral o muerte en infantes prematuros severos. **Objetivo:** Determinar la efectividad del sulfato de magnesio, administrado para neuroprotección a mujeres en riesgo de parto prematuro antes de las 30 semanas, para prevenir mortalidad pediátrica y parálisis cerebral. **Método:** Estudio controlado randomizado en 16 centros terciarios en Australia y Nueva Zelanda, con estratificación por centro y embarazo múltiple. Un total de 1.062 mujeres con fetos menores a 30 semanas de gestación, para quienes el parto fue planeado o esperado dentro de 24 horas, fueron enroladas entre febrero 1996 a septiembre 2000, con seguimiento de los niños sobrevivientes a 2 años de edad corregida. **Intervenciones:** Mujeres fueron aleatoriamente asignadas a recibir una dosis de carga de 8 mL (4g [16 mmol] de 0,5 g/mL) de solución de sulfato de magnesio o solución isotónica de cloruro de magnesio (0,9%) por 20 minutos seguido de una infusión de mantención de 2 mL/h por hasta 24 horas. **Principales medidas de resultado:** Tasas de mortalidad pediátrica total, parálisis cerebral y el resultado combinado de muerte o parálisis cerebral a la edad corregida de 2 años. **Resultados:** Los datos fueron analizados para 1.047 (99%) de los sobrevivientes a 2 años. Mortalidad pediátrica total (13,8% vs. 17,1%; RR: 0,83; 95% IC: 0,64-1,09), parálisis cerebral en sobrevivientes (6,8% vs 8,2%; RR: 0,83; 95% IC: 0,54-1,27) y

muerte o parálisis cerebral combinados (19,8% vs 24,0%; RR: 0,83; 95% IC: 0,66-1,03) fueron menos frecuentes en infantes expuestos a sulfato de magnesio, pero ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa. Disfunción motora gruesa sustancial (3,4% vs 6,6%; RR: 0,51; 95% IC: 0,29-0,91) y muerte o disfunción motora gruesa sustancial combinados (17,0% vs 22,7%; RR: 0,75; 95% IC: 0,59-0,96) fueron significativamente reducidos en el grupo magnesio. **Conclusiones:** El sulfato de magnesio administrado a mujeres inmediatamente antes de un parto prematuro extremo puede mejorar importantes resultados pediátricos. No se observaron efectos adversos serios.

**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:** Los recién nacidos prematuros presentan mayor riesgo de mortalidad, y entre aquellos que sobreviven, mayores tasas de parálisis cerebral, impedimentos neurosensoriales y discapacidad (2,3). Los principales factores de riesgo para parálisis cerebral son la prematuridad extrema y el muy bajo peso de nacimiento. El riesgo de compromiso neurológico es mayor a menor edad

gestacional; 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 (4). A modo de ejemplo, en Chile el seguimiento neurológico a 2 años de recién nacidos de muy bajo peso entre los años 1994 y 1996 del Hospital Dr. Sótero del Río mostró que la evaluación neurológica era anormal en 32% de los 181 sobrevivientes evaluados, con 24% de anomalía neurosensorial severa y 6,6% de parálisis cerebral (5). La evidencia observacional que asoció a niños expuestos a sulfato de magnesio antes de su nacimiento prematuro, con un menor riesgo de parálisis cerebral (6) fue el argumento inicial para evaluar esta intervención con estudios controlados randomizados. Hasta el momento de la publicación analizada no existían estudios clínicos randomizados grandes que avalaran esta hipótesis (7).

## B. El estudio (1)

*Diseño:* Estudio clínico randomizado, prospectivo, multicéntrico, controlado con placebo y ciego para los pacientes, clínicos y evaluadores de los eventos de interés. *Pacientes:* Embarazos únicos a cuádruples, con una edad gestacional desde el límite de viabilidad (determinado por cada centro) hasta las 30 semanas de gestación, en alto riesgo de parto prematuro espontáneo o con indicación de interrupción en las próximas 24 horas. No fueron elegibles aquellas mujeres que se encontraban ya en la segunda etapa del trabajo de parto, hubiesen recibido previamente durante este embarazo sulfato de magnesio o tuvieran alguna contraindicación para recibirlo. *Intervención:* Sulfato de magnesio o placebo idéntico con carga de 4 g seguidos de mantención de 1 g/h. Si no ocurría el parto, la mantención se suspendía a las 24 horas y se reiniciaba con dosis de carga si la amenaza de parto reaparecía en más de 6 horas luego de haberse suspendido. *Eventos de interés:* Los eventos de interés primarios fueron mortalidad pediátrica, parálisis cerebral, y el resultado compuesto de ambos a los 2 años de edad corregida por prematuridad. Para evaluar los eventos de interés secundarios se realizó una ecografía transcraneal dentro de la primera semana de vida, otra a las 4 semanas, y luego, a los dos años una evaluación pediátrica y psicológica con la aplicación de índices de desarrollo psicomotor y mental. Como eventos de interés secundarios se consideró la presencia de hemorragia intraventricular grado III o IV, leucomalasia periventricular, deshabilidad neurosensorial, y en la madre se consignó los efectos cardiovasculares, respiratorios y la asociación con metrorragia posparto. Otros

eventos evaluados fueron otros efectos adversos asociados a la infusión, resultados del embarazo y otros resultados neonatales. *Resultados:* Un total de 1.062 embarazadas fueron aleatorizadas y el seguimiento se logró para el 99% de los niños. La tasa de los resultados primarios no resultó significativamente diferente en el grupo de sulfato de magnesio comparado con placebo, con mortalidad 13,8% y 17,1% respectivamente (RR: 0,83; IC 95%: 0,64 a 1,09); parálisis cerebral 6,8% y 8,2% respectivamente (RR: 0,83; IC 95%: 0,54 a 1,27); y resultado compuesto 19,8% y 24,0% respectivamente (RR: 0,83; 95% IC: 0,66 a 1,03). En el análisis de los resultados secundarios, se evidenció una disminución significativa en la tasa de disfunción motora gruesa sustancial en los sobrevivientes a dos años y de la tasa compuesta de mortalidad y disfunción motora gruesa sustancial a dos años; con tasas de 3,4% y 6,6% respectivamente (RR: 0,51; IC 95%: 0,29 a 0,91); y para el evento compuesto 17% y 22,7% respectivamente (RR: 0,75; IC 95%: 0,59 a 0,96). No se presentaron eventos adversos que comprometieran la vida materna ni fetal.

## C. Análisis Crítico

*Validez interna:* Estudio clínico randomizado, con aleatorización generada por computador con bloques variables de 4, 6 y 8; estratificado por centro clínico y gemelaridad. Se resguardó el ocultamiento de la secuencia por medio de contenedores secuenciales codificados que ocultaban bolsas de infusión de igual apariencia. Pacientes, clínicos y evaluadores del evento de interés fueron ciegos, con un seguimiento de 99% del total de población randomizada, similar en ambos grupos, análisis por intención de tratar, incluyendo aquellos fetos vivos al momento de la randomización, independiente si nació prematuro o no. Se realizó control de variables confundentes, ajustando por raza, hospital, beneficiaria pública o no, rotura prematura de membranas y metrorragia como causa de parto prematuro, ya que en el caso de la evaluación de mortalidad su desbalance demostró estar asociado con ese evento de interés. *Métodos estadísticos:* El cálculo de tamaño muestral se realizó pensando en detectar un 50% de disminución del riesgo de parálisis cerebral a los dos años corregidos, en los sobrevivientes, presupuestando que disminuiría de 10 a 5%, con 80% de probabilidad con nivel alfa 0,05. Se realizó una estimación conservadora de disminución esperada, dado el 86% de disminución de parálisis cerebral reportado por estudios observacionales previos. Finalmente se ajustó la muestra requerida teniendo en cuenta un 20% de mortalidad

y los embarazos múltiples. El tamaño se alcanzó completamente y el estudio no se terminó prematuramente. Se describe cuales análisis estaban preespecificados y cuales se realizaron posteriormente. *Comentarios:* Estudio randomizado controlado de alta calidad metodológica y baja probabilidad de sesgo, donde no se observó reducción significativa de los eventos de interés primarios. Sin embargo, las tasas de parálisis cerebral y mortalidad previstas, fueron menores que las estimadas, lo cual afectó el poder del estudio para detectar diferencias que pudiesen ser clínicamente significativas. Así, el beneficio observado fue menor al esperado según los estudios observacionales previos. Debe tenerse en cuenta que la capacidad diagnóstica de PC a los dos años no alcanza un 100%, lo que también pudo afectar los resultados. Dentro de los resultados secundarios se evidenció una disminución significativa en la tasa de disfunción motora gruesa sustancial a dos años y en la tasa compuesta de mortalidad y disfunción motora gruesa sustancial, ambos resultados importantes para los pacientes. Adicionalmente no se detectó efectos deletéreos para la madre ni el feto. El potencial efecto del sulfato de magnesio administrado a la madre para neuroprotección en el feto en riesgo de parto prematuro ha sido reevaluado en al menos 4 revisiones sistemáticas, sin encontrar beneficio en la reducción de mortalidad global fetal y neonatal-infantil. La actualización reciente de la revisión sistemática Cochrane incluye 5 estudios controlados randomizados (8) dos de ellos calificados de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo: el estudio analizado en esta oportunidad y el estudio de Rouse y cols (9) cuya evaluación de riesgo de sesgo está basada en los datos no publicados del protocolo. Para el evento de parálisis cerebral el meta-análisis reporta una reducción significativa (RR: 0,68; IC 95%: 0,54 a 0,87). En base a los resultados de los estudios el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos junto con la Sociedad de Medicina Materno-Fetal han reconocido el potencial beneficio neuroprotector de sulfato de magnesio antenatal para disminuir el riesgo de parálisis cerebral y también la dificultad de recomendar algún esquema de tratamiento y seguimiento (10). Recientemente Huusom y cols (11) han realizado observaciones relevantes sobre el potencial riesgo de error al azar del meta-análisis de los estudios incluidos en la revisión Cochrane basado en un análisis secuencial de estudios, resaltando la necesidad de nuevos estudios que per-

mitan reducir el error al azar y así obtener la evidencia necesaria para rechazar o aprobar su uso en forma sólida. *Conclusión:* Estudio bien diseñado, sin fuentes evidentes de sesgo, pero no suficiente para recomendar el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669-76.
2. Lorenz JM, Wooliever DE, Jetton JR, Paneth N. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:425-35.
3. Drummond PM, Colver AF. Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in northeast England 1970-94. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:172-80.
4. Hack M, Costello DW. Trends in the rates of cerebral palsy associated with neonatal intensive care of pre-term children. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:763-74.
5. Alegría A, Pittaluga E, Mena P, Schlack L, Díaz M, Vergara M, Dapremont I, Jiménez E. Evolución neurosensorial en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento a los 2 años de edad. *Rev Chil Pediatr* 2002;73:348-56.
6. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
7. 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.
8. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004661.
9. 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;359:895-905.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010;115:669-71.
11. Huusom LD, Secher NJ, Pryds O, Whitfield K, Glud C, Brok J. Antenatal magnesium sulphate may prevent cerebral palsy in preterm infants--but are we convinced? Evaluation of an apparently conclusive meta-analysis with trial sequential analysis. *BJOG* 2011;118:1-5.