

## Editorial

# Aborto terapéutico y ética científica

---

La amplia confusión que hay en los medios de difusión, tanto nacionales como internacionales, sobre el aborto terapéutico me motiva a escribir este artículo.

También la Ética Médica e incluso la Bioética (1) no parecen haber incorporado una gran cantidad de conocimiento sobre la naturaleza humana adquirido recientemente en materia de genómica y biología de la reproducción, sea por ignorancia, sea por refractariedad o prejuicio sobre el conocimiento científico, sea por una posición filosófica que establece que la ciencia sólo puede aportar datos, pero el análisis válido sólo puede darlo la racionalidad (sin establecer siquiera qué es la racionalidad) filosófica. Tal confusión puede disiparse completamente con la ciencia y este nuevo conocimiento incluirse desde una perspectiva de Ética Científica (2), de allí que, este artículo me resulta obligatorio. Desafortunadamente la definición de aborto es distinta para el lego, para las leyes en los diferentes países y estados, en algunos ámbitos científicos, éticos, bioéticos, filosóficos y teológicos. La Real Academia Española de la Lengua define "abortar: dicho de la hembra, interrumpir en forma natural o provocada, el desarrollo del feto durante el embarazo" (3). En embriología se define como la interrupción del embarazo antes de que el feto sea viable "ex útero" (4). De inmediato surgen problemas con estas definiciones. ¿Es aborto interrumpir el embarazo en el estado de embrión? ¿Es aborto interrumpir el embarazo cuando el feto es viable, por ejemplo a los 6,5 meses? Según la lengua castellana sí, según la embriología no; en clínica se hablaría de un parto prematuro. ¿Es aborto interrumpir el embarazo cuando el feto no es viable ni "in útero" ni "ex útero"? ¿Es aborto interrumpir el embarazo de un ser que no tiene sistema nervioso (o cualquier sistema orgánico) funcional humano o no es un ser humano? Ahora tenemos un problema mayor ¿qué es un ser humano? Y como si fuera poco ¿desde cuándo un ser humano es individuo humano?

Las definiciones filosóficas como "*animal racional*" o "*animal inteligente*" son falsas y no pueden ayudarnos, puesto que han sido refutadas al encontrar que los animales son, en algunos aspectos, más racionales e inteligentes que el ser humano. Además, racionalidad no tiene una precisión científica y no puede ponerse a prueba porque carece de operacionalidad no ambigua. Hegel la define como la divinidad misma (5). Para la Biología, ser humano es un proceso que surge de la interacción del genoma de *Homo sapiens* con sus circunstancias o medio ambiente. Esta definición es más bien una noción abierta operacional y puede ser sometida a prueba de hipótesis factual y formal; está cimentada en las tres grandes teorías de la Biología: celular, de la herencia y de la evolución (6).

Es una condición necesaria, pero aun no suficiente para precisar el desarrollo de un ser humano, como veremos. Otro punto semántico conflictivo es el estado de embarazo. Por convención se ha aceptado que, para que haya embarazo es necesario que el embrión esté implantado, proceso que ocurre al día 6° postconcepcional (4). Luego no podría (convencionalmente) denominarse aborto matar a un cigoto humano o impedir a un embrión implantarse. También hay discrepancias en el mundo médico y bioético por el inicio del estado de embrión; para algunos es desde la concepción (embrión unicelular), desde el estado de mórula, desde la implantación, de la aparición del tubo neural u otras convenciones. Todas estas ambigüedades surgen porque se realizan convenciones sobre los estados embrionarios que suceden independientemente de las concepciones, racionalidades o convenciones humanas.

La Ética Científica no hace convenciones sobre procesos que pueden ser investigados científicamente y, si las hace "*a priori*" es porque toda convención sobre procesos la convierte en una proposición que se prueba como hipótesis con la metodología científica. Deja a la naturaleza que nos

enseñe lo que ella es y en ese ser cuál es el comienzo de la individuación. Así la convención que el individuo humano empieza cuando el embrión se implanta en el útero, se refuta científicamente porque hay seres humanos que han nacido de gestaciones extrauterinas y porque el ornitorrinco, que es un mamífero (no hay implantación en esta especie), no tiene útero y se reproduce por huevos. Hemos demostrado científicamente que el único estado que resiste toda refutación como origen de la individualidad humana o no humana es la integración programática del citoplasma ovular con el material hereditario que alberga, en una unidad autónoma constituyendo el cigoto (7).

De acuerdo a este conocimiento demostrado (y no simplemente dato) el inicio de la duplicación del material hereditario en el estado de pronúcleo (8) sería el candidato óptimo para el inicio del embrión (unicelular en este caso). Este proceso es igualmente válido para los seres humanos obtenidos por clonación por transferencia nuclear, para las molas hidatidiformes u otros seres generados por las concepciones humanas. Nos quedaremos con la definición de la Embriología, para desde ella hacer la reflexión ética - científica. Por caracteres bien establecidos se ha aceptado que la separación entre embrión y feto humano es en la décima semana desde la última menstruación, en el día 56 desde la concepción o en la 8° semana de desarrollo (4), con todo, la variabilidad poblacional no ha sido establecida, por lo que no deja de tener algo de arbitrario. Entremos en Ética. Matar o poner en condiciones de muerte a un ser humano es un acto contrario a cualquier paradigma de Ética o Ética Médica. Si aceptamos que el ser humano es individuo de la especie desde su concepción, o sea, desde el estado de cigoto matarlo en cualquier estado es un homicidio. Matarlo será un ovicidio, embriocidio o fetocidio. Si no aceptamos este conocimiento científico tendremos el problema de inconsistencia o incoherencia con la ciencia, además de tener que fijar un comienzo para el individuo que se tornará siempre convencional y, se le impondrá a la naturaleza arbitrariamente una condición sin sustento factual.

La ley chilena reconoce a la persona humana desde que respira autónomamente o se corta el cordón umbilical. Pero, persona no tiene un significado científico. La Constitución Política de la República de Chile (9) en su artículo 19 dice "La Constitución asegura a todas las personas: 1° El derecho a la vida y a la integridad física y psíquica de la persona. La ley protege la vida del que está por nacer". Desafortunadamente, continúa "La pena de muerte solo podrá establecerse por delito...", con lo que introduce el relativismo ético en un tema tan delicado

como es el respeto a la vida y una confrontación irreductible entre la moral o ética ordinaria y la ley. El artículo único de la Ley N° 18.826 (15 de Septiembre de 1989) que reemplazó al artículo 119 del Código Sanitario dice "No podrá ejecutarse ninguna acción cuyo fin sea provocar un aborto". Queda claro una diferencia insuperable entre la Ética Científica y la Ética Filosófica (Filosofía Moral) o la Bioética. La persona entra en la Ética Científica como una noción de algunas posiciones Éticas, pero sin contenido factual. Ocurre lo mismo con el alma o espíritu, que los toma como una creencia de algunas posiciones especialmente las religiosas. Resulta que para el Hinduismo y el Budismo los animales tienen alma por lo que son personas, lo que es una noción errónea para el Judaísmo, Cristianismo e Islamismo. Más aún la racionalidad, intelectualidad o mente humanas son tan procesos materio-energéticos como la duplicación del ADN en el cigoto al estado de pronúcleos y por lo tanto no nos pueden ayudar a dirimir el problema. Si aceptamos que la substancia humana o personabilidad no es materio-energética constituimos un dilema insoluble y forzadamente obligamos al interlocutor a vincularse a la posición espiritualista (10).

Una confusión ampliamente presente en muchos ambientes es entre aborto eugenésico y aborto terapéutico. Aborto eugenésico es la interrupción del embarazo con la intención de matar al embrión o feto, dado que presenta una anomalía genética valorada negativamente por la madre o las personas que pueden tomar esa decisión. Esto se realiza en muchos países del mundo ante el diagnóstico de síndrome de Down, talasemia, u otras anomalías cromosómicas o génicas puntuales del embrión o feto que puede realizarse durante la vida intrauterina. Nada tiene que ver el aborto terapéutico con el aborto eugenésico. El llamado aborto terapéutico es la interrupción del embarazo en un estado de inviabilidad del feto o embrión, dado que este embarazo está causando un deterioro grave de la salud de la madre, le puede causar daños severos e irreversibles que pueden producirle la muerte.

La intención del aborto terapéutico es eliminar la causa del daño de la salud de la madre y, en ningún caso es matar al producto de la concepción sea este humano o no humano. No hay ninguna duda tanto en Ética general como en Ética Médica, porque no hay alternativa: de intervenir se puede salvar al menos la vida de la madre, de no intervenir se morirá la madre y el producto de la concepción. Como para la Ética Científica los motivos o intenciones importan mucho de tal modo que cambian la naturaleza de las acciones (porque los motivos o intenciones humanas son hechos neuropsíquicos), el

aborto terapéutico no existe en Ética Científica, ya que sería una contradicción y, esta acción debería llamarse "interrupción terapéutica del embarazo". Como se indicó, la situación en Ética Médica era conocida y estaba totalmente resuelta.

Amplíemos el panorama. Si el embarazo va a matar a la madre y el feto o embrión son inviables en ese estado, ambos van a morir si no se interrumpe el embarazo. Luego, por lógica y ética elementales, la interrupción del embarazo al menos tiene una probabilidad alta de salvar a la madre (en las condiciones actuales de intervención) y en ese caso moriría sólo el feto o embrión, pero no habría la intención de matarlo. Curiosamente, distinguidos bioeticistas consideran que "El aborto terapéutico carece prácticamente, en la actualidad, de significado real. No es problema médico, ni por lo tanto tampoco jurídico o moral" (1). La realidad está muy lejos de esta opinión, al menos en los países menos tecnificados.

Hay varias situaciones que continúan siendo indicación del "aborto terapéutico". Pero antes de referirnos a ellas debemos aclarar la semántica en forma inambigua. Hemos visto que si no hay intención de matar al ser humano en gestación no debería llamarse "aborto". Pero es innegable que si no se tienen los recursos para continuar el desarrollo del feto o embrión "ex útero", una interrupción del embarazo cuando este ser no es viable es conducente a su muerte. Luego aunque no se quiera matarlo se detiene su desarrollo y queda en condiciones de muerte.

Por eso continúo llamando a esta acción "aborto terapéutico" porque físicamente lo es. Algunos eticistas que valoran mucho la intención de las acciones insisten en llamarla "interrupción terapéutica del embarazo". El nombre no es trivial ya que en Chile, como se mostró, cualquier acción que lleve al aborto está prohibida. La postura detrás del nombre tampoco es irrelevante. Puede aparecer una intencionalidad de trivializar las acciones cambiándoles el nombre (solucionar los problemas por secretaría o por decreto de cambio de nombre) o simplemente un fariseísmo que da una importancia grande al nombre pero no al fundamento, contenido o espíritu de las acciones. Por otra parte es necesario respetar lo que culturalmente ha sido consagrado por el uso tanto médico como del pueblo. De cambiar el nombre esto debería hacerse por toda la comunidad chilena empezando por la comunidad médica y, por ley reconocer que la interrupción terapéutica del embarazo no cae dentro de la prohibición de la Ley 18.826 (lo que va a contravenir el lenguaje común que no siempre acepta la intención como cambio sustantivo de las acciones). La otra forma es

legislar especialmente para el "aborto terapéutico". Pasemos ahora a las indicaciones de aborto terapéutico. Hay condiciones del embarazo mismo:

I) *La infección ovular*. El producto de la concepción se infecta y esta infección trasciende a la madre en un estado del embarazo donde el embrión es inviable. Esto ocurre espontáneamente o más frecuentemente por intento de aborto en condiciones sépticas. Comúnmente llega la madre embarazada a un servicio de urgencia obstétrica, con fiebre sobre 40° y frecuentemente con septicemia y shock séptico. Los segundos en la decisión son vitales. Normalmente por el grado de fiebre el feto ya está muerto o agoniza. El vaciamiento uterino es la única medida para salvar a la madre de secuelas graves o de la muerte. Esto ha ocurrido y ocurre por centenares de miles o millones al año en el mundo. El uso masivo de métodos de regulación de la natalidad, la educación y el aborto clandestino con técnicas asépticas han contribuido a disminuir esta patología.

II) *El embarazo ectópico*. El cigoto o embrión tienen una gran capacidad de inducir las condiciones de anidación que necesitan en cualquier tejido donde se implantan (argumento fuerte para su condición de autonomía y por lo tanto individuo humano). Pero sólo el útero está adaptado para producir un embarazo con altas probabilidades de llegar a término. Los embarazos tubarios, peritoneales o que comprometen órganos o tejidos, páncreas, riñones, intestinos y que raras veces pueden llegar a término (algunos peritoneales lo han hecho). El problema crítico es, a menudo, el compromiso de grandes vasos que puede llevar a hemorragia y a shock hipovolémico a la madre, en estado de inviabilidad "exorganon" del feto. La intervención quirúrgica tiene como objetivo la reparación de los vasos de la madre lo que lleva a la extracción del embrión o feto con su consecuente muerte.

III) *La formación de una concepción anómala desde la fertilización*. Hay muchos casos, pero aquí trataremos dos. La mola hidatidiforme que se produce frecuentemente por una fecundación normal por un espermio X en un ovocito que luego pierde su núcleo. El espermio se endoduplica y constituye un cigoto con información paterna exclusiva. Tiene por lo tanto un genoma humano completo y un cariotipo humano normal 46, XX. Es necesario recordar que durante la espermatogénesis el material hereditario nuclear sufre el proceso de activación o desactivación génica (imprinting o programación molecular) y lo mismo pasa a los óvulos durante la ovogénesis. Este imprinting es distinto en ambos sexos de tal modo que los gametos tienen genomas funcionalmente complementarios. Un cigoto con material he-

reditario exclusivo de la madre o del padre no logra constituir un embrión en mamíferos. El imprinting del padre es necesario para formar preferencialmente los anexos del embrión y es deficitario para formar al embrión propiamente tal, el de la madre preferencialmente participa en la formación del embrión pero es deficitario para formar anexos. Con todo ambos se necesitan para formar tanto anexos como embrión. La mola constituye un tejido preferentemente anexial arracimado sin forma humana embrionaria. Se maligniza frecuentemente (coriocarcinoma) y origina precozmente metástasis en la madre. La mola ha sido considerada como no humana por la clínica médica y dada su malignidad se hacen esfuerzos para detectarla lo más precozmente y proceder al "aborto molar" que nadie llama aborto sino vaciamiento uterino por embarazo molar. La mola "masculina" 46 YY es menos dañina ya que no es viable. Un caso más complejo es el triploide, producido frecuentemente por la fecundación de un ovocito por dos espermios y menos frecuentemente por la fecundación por un espermio de un ovocito con dos núcleos (no expulsión de algún corpúsculo polar). Se produce (cuando sobrevive al primer mes) una "mola embrionada" con tejido molar y un embrión anómalo que puede tener partes de su anatomía molar. El embrión es anatómopatológicamente anómalo. Todos sus tejidos y células muestran anomalías severas. Aunque no hay unanimidad, creo que hay suficientes anomalías para considerar al triploide (tetraploide y otros emergidos por fecundaciones anómalas) como un ser no humano. Cromosómicamente en su estructura es aún más anómalo que la mola. Su tejido molar es también invasivo y, por esto debería vaciarse el útero inmediatamente hecho el diagnóstico. Hay numerosos casos de anomalías cromosómicas que no es posible tratar por extensión del trabajo. Hay situaciones no directamente involucradas en el embarazo.

IV) *Las insuficiencias sistémicas u orgánicas desencadenadas por el embarazo.* Las más frecuentes son la cardíaca, la respiratoria, la endocrina y la renal. Hay también la insuficiencia de la regulación de la autoinmunidad que lleva al desencadenamiento o agravamiento de una enfermedad autoinmune en la madre; un ejemplo es el penfigoide del embarazo que afortunadamente sucede con severidad en etapas tardías y una terapia médica prolonga el embarazo hasta la viabilidad del feto (11, 12). Hay enfermedades generales como la miastenia gravis (también autoinmune) que se agravan con el embarazo; una paciente con esta enfermedad y penfigoide del embarazo eligió el aborto terapéutico (13).

¿Quién toma la decisión del "aborto terapéutico?". Tomando como invariante al paciente que es la mujer embarazada cuando está consciente, examinaré los miembros del equipo de profesionales tratantes. Las variables que deben tomarse en cuenta para la decisión son principalmente y críticamente tres. El compromiso vital o de la salud de la paciente embarazada y la inminencia de su muerte. El estado del proceso gestacional, el diagnóstico de embrión o feto humano (o no humano), su carácter de invasivo o su peligrosidad de continuar en la embarazada. La viabilidad del embrión o feto humano con las técnicas con que se cuenta para hacerlo vivir ex útero. El único que puede conocer e integrar mejor estas variables es el médico tratante o responsable (que en general es un obstetra) con el equipo de profesionales que ha contribuido a los diagnósticos y a la evaluación de las variables vitales de la paciente. Estas variables necesitan de una evaluación fina y de un cálculo clínico que sólo los que están directamente vinculado a la paciente pueden hacer. De allí que es mi convicción que la decisión de proponer el "aborto terapéutico" debe tomarla el médico tratante o el equipo de salud directamente a cargo de la paciente con la ética médica y criterio comunes. Excepcionalmente (como en el caso de miastenia gravis y penfigoide del embarazo) deberían participar los Comités de Ética o Bioética de los hospitales. Es necesario recuperar y dar crédito a la Ética Médica habitual que tiene en estos casos los recursos para lograr la prescripción correcta.

Dr. Carlos Valenzuela Y.

Profesor de Genética, Ética y Epistemología.  
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Nota: una versión más acabada está en: Valenzuela CY. Ética científica del aborto terapéutico. Rev Med Chile 2003;131(5):562-8.

## REFERENCIAS

1. Marciano Vidal. Bioética. Estudios de bioética racional. Tecnos. Madrid, 1989.
2. Valenzuela CY. Ética científica y embriones congelados Rev Méd Chile 2001;129: 561-8.
3. Diccionario de la Lengua Española.
4. Embryology. O'RAHILLY R, MÜLLER F. Human Embryology & Teratology, 2nd Ed. New York, NY: Wiley-Liss, 1996.
5. Hegel GWF. Vie de Jesus. Paris. Editions D'aujourd'hui, 1928.
6. Valenzuela CY. Ética científica del origen humano. Rev Méd Chile 1997;125:701-5.
7. Valenzuela CY. Comienzo ontogénico del indivi-

- duo humano desde su genoma. Rev Méd Chile 2001;129:441-6.
8. Shostak S. Embryology. Harper and Row, New York, USA, 1991.
  9. Constitución Política de la República de Chile.
  10. Besio MR. Inicio de la vida humana. La necesidad de una reflexión filosófica. Rev Méd Chile 1997;125:1494-9.
  11. Amato L, Coronella G, Berti S, *et al.* Successful treatment with doxycycline and nicotinamide of two cases of persistent pemphigoid gestationis. J Dermatolog Treat 2002;13:143-6.
  12. Shimanovich I, Skrobek C, Rose C, *et al.* Pemphigoid gestationis with predominant involvement of oral mucous membranes and IgA autoantibodies targeting the C-terminus of BP180. J Am Acad Dermatol 2002;47:780-4.
  13. Kaufman AJ., Ahmed AR., Kaplan RP. Pemphigus, myasthenia gravis, and pregnancy. J Am Acad Dermatol 1988;19(2 Pt 2):414-8.
-

## Trabajos Originales

# Protocolo largo con análogos de GnRH versus protocolo corto con antagonistas: ¿existen diferencias en cuanto a los resultados de los ciclos de FIV-ICSI?

Laura Blasco G. <sup>1</sup>, Onica Armijo S. <sup>1</sup>, Bárbara Castro M. <sup>1</sup>, Sonia Lobo M. <sup>1</sup>, Carolina González V. <sup>1</sup>, Juan Manuel Montejo G. <sup>1</sup>, M. Carmen Cuadrado M. <sup>1</sup>, Beatriz Fernández M. <sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Reproducción, <sup>2</sup> Servicio de Bioestadística. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

## RESUMEN

**Objetivo:** Valorar si existen diferencias en los resultados de los ciclos de FIV-ICSI en función del protocolo de estimulación empleado. **Método:** Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes infértiles que fueron sometidas a ciclos de FIV-ICSI en el Hospital Universitario La Paz, entre los meses de enero y septiembre de 2010, comparando un protocolo largo de estimulación con análogos de GnRH vs un protocolo corto con antagonistas de GnRH. Las variables analizadas fueron: tasa de gestación, necesidad de cancelación del ciclo, dosis total de gonadotropinas requerida durante la estimulación, niveles de estradiol sérico el día de la administración de la hCG, número de folículos puncionados, complejos obtenidos, número de ovocitos maduros y de embriones conseguidos. **Resultados:** No hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados de los ciclos en función del protocolo de estimulación empleado, en ninguna de las variables analizadas. **Conclusiones:** Este estudio no encontró diferencias en los resultados de los ciclos de FIV-ICSI con relación al uso de análogos o antagonistas de GnRH. Es necesarios más estudios con mayores tamaños muestrales para definir qué tipo de pacientes serían subsidiarias de recibir cada tratamiento para conseguir resultados óptimos.

**PALABRAS CLAVE:** *Análogos o agonistas de GnRH, antagonistas de GnRH, tasa de gestación*

## SUMMARY

**Aims:** To assess if there exist any differences in the results of the IVF-ICSI cycles depending on the stimulation protocol employed. **Methods:** Retrospective descriptive study of infertile patients who underwent IVF-ICSI cycles at La Paz University Hospital, between January and September 2010, comparing stimulation protocol with GnRH agonists vs antagonists of GnRH. The variables analyzed were pregnancy rate, cancellation rate, total dose of gonadotropin required for stimulation, serum estradiol levels on the day of hCG administration, number of follicles punctured, complexes obtained, number of mature oocytes and of embryos obtained. **Results:** No statistically significant differences were found in the results of cycles depending on the protocol of stimulation used in any of the variables analyzed. **Conclusions:** This study didn't find any difference in the outcome of IVF-ICSI cycles in relation to the use of GnRH agonists or antagonists. We need more studies with larger sample sizes to determine which is the best treatment to each patient in order to achieve optimal results.

**KEY WORDS:** *GnRH analogues or agonists, GnRH antagonists, pregnancy rate*

## INTRODUCCIÓN

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) tienen capacidad de unirse con mayor afinidad al receptor de GnRH de forma que producen una supresión hipofisaria tras un aumento inicial en la liberación de gonadotropinas (*flare up*). Las ventajas que presentan este tipo de fármacos es que minimizan los picos prematuros de LH, disminuyen el número de ciclos cancelados por ovulaciones endógenas, permiten programar la fecha de la punción folicular y consiguen un desarrollo folicular sincrónico. Sin embargo, su uso provoca insuficiencia del cuerpo lúteo, presentan mayores tasas de cuadros de hiperestimulación ovárica y hacen necesario el uso de mayores dosis de gonadotropinas (1).

Los antagonistas de la GnRH actúan bloqueando el receptor de GnRH, produciendo una supresión rápida y profunda y evitando el efecto *flare up* y permitiendo, de esta forma, comenzar la estimulación ovárica coincidiendo con el reclutamiento folicular.

Actualmente existe controversia en cuanto a si los resultados de los ciclos de fecundación in vitro (FIV) son diferentes en función del protocolo de estimulación empleado (2). El objetivo de este estudio es valorar la existencia de estas diferencias.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Pacientes.** Se analizan un total de 264 ciclos de FIV-ICSI realizados en el Servicio de Reproducción del Hospital Universitario La Paz, entre los meses de enero y septiembre de 2010. Los criterios de inclusión en cuanto a edad fueron pacientes menores de 40 años; IMC entre 18 y 35 Kg/m<sup>2</sup>; número de ciclos previos de FIV-ICSI menor de 2.

**Protocolo de estimulación.** Se dividió a las pacientes en dos grupos según el protocolo de estimulación que habían recibido. En el primer grupo se incluyó a las pacientes que habían seguido un protocolo largo con análogos de GnRH (desensibilización hipofisaria con Triptorelina 0,1 mg/día desde el día 22 del ciclo previo y estimulación con FSH desde el 3º día del ciclo). En el segundo grupo se incluyó a las pacientes que habían seguido un protocolo corto con antagonistas de GnRH (estimulación con FSH desde el 3º día de ciclo añadiendo Cetorelix o Ganirelix 0,25 mg a partir del 6º día o cuando se comprobaba por ecografía la presencia de al menos 1 folículo dominante mayor de 14 mm).

**Determinaciones hormonales.** Se analizaron los valores de FSH y hormona antimülleriana (AMH) previos a iniciar el ciclo de estimulación y el estradiol sérico el día de la punción.

**Análisis estadístico.** El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS. Los datos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar ( $\pm$  DE). Para detectar diferencias estadísticamente significativas se aplicaron los test de Chi-cuadrado, U de Mann-Whitney y W de Wilcoxon. Consideramos significación estadística un valor  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En el Servicio de Reproducción del Hospital Universitario La Paz, entre los meses de enero y septiembre de 2010 se realizaron 264 ciclos de FIV-ICSI. La mediana de edad de las pacientes fue de 35,42 años (rango: 23 a 40 años). Del total de ciclos de estimulación realizados, en 116 se utilizó un protocolo de estimulación largo con agonistas de GnRH y en los 148 restantes un protocolo corto con antagonistas de GnRH. Aunque se objetivó una diferencia (estadísticamente significativa) de 1 año en la media de edad de las pacientes en ambos grupos (34,84 años en el grupo que utilizaron agonistas, frente a 35,86 años en el grupo que utilizaron antagonistas) no se observaron diferencias en lo referente a la reserva ovárica documentada como número de folículos antrales, FSH basal y AMH. Este hecho apoya la homogeneidad de los grupos y da consistencia a los resultados. Se consiguieron un total de 80 embarazos, lo que supone una tasa de gestación del 30,3%.

**Tasa de gestación según protocolo de estimulación:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de gestación en función del protocolo de estimulación utilizado ( $p=0,892$ ). La tasa de gestación en el grupo en el que se realizó el protocolo largo con agonista fue de 32,7% y de 31,9% en el grupo de protocolo corto con antagonistas.

**Tasa de cancelación de ciclo según protocolo de estimulación.** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,437$ ) en el número de cancelaciones ajustadas por protocolo de estimulación. En el grupo del protocolo largo con agonistas se cancelaron un 4,3% de los ciclos mientras que en el grupo de protocolo corto con antagonistas se cancelaron un 7,4% de los ciclos. Se observa un discreto incremento en el número de cancelaciones en el caso de aplicación de un protocolo corto con antagonistas, pero debido a que el número total de cancelaciones fue muy bajo (16 cancelaciones), estas diferencias no alcanzan significación estadística.

**Otros parámetros:** En cuanto a la dosis total de FSH requerida para conseguir la estimulación, ésta fue mayor en el grupo en el que se utilizaron análo-

gos de GnRH, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,663$ ). Tampoco se encontraron diferencias en los niveles de estradiol sérico el día de la punción ( $p=0,249$ ), aunque estas fueron ligeramente superiores en los casos en los que se había realizado un protocolo largo. No se encontraron diferencias en cuanto al número de folículos puncionados ( $p=0,204$ ), número de complejos obtenidos ( $p=0,907$ ), número de ovocitos maduros ( $p=0,615$ ) y número de embriones conseguidos ( $p=0,787$ ) (Tabla I).

**Reserva ovárica.** Se observó una mayor tasa de gestación en función de la reserva ovárica (edad, FSH basal, AMH y número de folículos antrales) independientemente del protocolo de estimulación utilizado.

## DISCUSIÓN

Existen tres tipos de protocolos en los que se usan agonistas de GnRH. El protocolo largo (el agonista se administra desde la fase lútea del ciclo previo), el protocolo corto (administrando el agonista entre el primer y el tercer día de ciclo, aprovechando el efecto flare up) y el ultracorto (sólo se administra el agonista durante los tres primeros días del ciclo).

También existen dos protocolos diferentes en los que se utilizan antagonistas de GnRH. El protocolo de dosis múltiples, en el que la administración del antagonista comienza en el sexto día de estimulación ovárica o cuando existe un folículo de al menos 14 mm de diámetro y se continúa hasta el día de la administración de la hCG. La dosis utilizada es de 0,25 mg/día. En el protocolo de dosis única sólo se administra una dosis de GnRH cuando el folículo mayor tiene 14 mm de diámetro, con una dosis mínima de 3 mg.

En éste estudio únicamente hemos comparado los resultados de los ciclos de FIV-ICSI en los casos que se utilizaron los protocolos largos con

análogos de GnRH y corto de dosis múltiple con antagonistas.

No existe consenso en lo publicado en cuanto a las tasas de gestación en función del protocolo de estimulación utilizado. En este estudio no hemos observado diferencias estadísticamente significativas. Este resultado concuerda con los obtenidos en la mayoría de las publicaciones (3-7). Sin embargo, existen otros estudios en los que se han observado menores tasas de gestación, en los casos en los que se había utilizado un protocolo de estimulación con antagonistas de GnRH (8).

En gran parte de las publicaciones se documentan diferencias en cuanto a las características del ciclo: mayor duración del tratamiento, mayor dosis de gonadotropinas, y niveles de estradiol más altos el día de la administración de la hCG en los grupos en los que se utilizó un protocolo con agonistas de GnRH (6,8,9). En nuestro estudio, aunque las diferencias en estos aspectos no fueron estadísticamente significativas, sí se observó una tendencia a requerir mayores dosis de gonadotropinas y valores de estradiol más altos el día de la administración de la hCG, en el grupo en el que se utilizaron agonistas de GnRH. Probablemente, si se aumentara el tamaño muestral, estas diferencias podrían llegar a la significación estadística.

En el estudio de Depalo y cols, publicado en 2009 (5), se documentó un mejor crecimiento folicular y maduración ovocitaria en los casos en los que se había utilizado un protocolo con agonistas de GnRH. Nosotros no hemos observado diferencias estadísticamente significativas a este respecto. Sin embargo, aunque sin alcanzar la significación estadística, el número de ovocitos maduros fue mayor en el grupo en el que se utilizaron antagonistas de GnRH pero con un número menor de embriones.

La mayoría de los estudios están de acuerdo en que la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica moderado-severo es menor en las pacientes en las que se utilizan antagonistas de GnRH

**Tabla I**  
**OTROS PARÁMETROS EN EVALUACIÓN SEGÚN PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN**

	Agonista largo	Antagonista corto	Valor p
Dosis total FSH (UI)	2198,29 ± 868,38	2117,52 ± 798,52	0,663
Estradiol-punción (pg/ml)	1839,47 ± 1439,98	1585,52 ± 1183,79	0,249
Nº folículos puncionados	12,43 ± 6,79	11,44 ± 7,17	0,204
Nº complejos obtenidos	9,17 ± 4,91	9,6 ± 5,76	0,907
Nº ovocitos maduros	7,63 ± 4,5	8,04 ± 4,99	0,615
Nº embriones	4,96 ± 3,74	4,93 ± 3,5	0,787



(6,8,10). Esto puede ser debido a la opción de desencadenar la ovulación con un agonista de GnRH en los casos en los que se sospeche un riesgo elevado de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica. En este estudio no se observaron diferencias en lo que se refiere a cancelaciones de ciclo por riesgo de hiperestimulación ovárica en función del tipo de protocolo utilizado.

## CONCLUSIÓN

En este estudio no se encontró diferencias en cuanto a los resultados de los ciclos de FIV-ICSI con relación al uso de análogos o antagonistas de GnRH. Los resultados publicados en la literatura son contradictorios en lo que se refiere a las tasas de gestación, aunque existen más publicaciones que argumentan que no existen diferencias. Probablemente sean necesarios más estudios y con mayores tamaños muestrales para definir qué tipo de pacientes serían subsidiarias de recibir cada tratamiento para conseguir resultados óptimos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Remohí J, Bellver J, Domingo J, Bosch E, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Mc Graw Hill. 2008.
2. Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? *Hum Reprod* 2007;22:2805-13.
3. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;95:164-9.
4. Devesa M, Martínez F, Coroleu B, Tur R, González C, Rodríguez I, Parri PN. Poor prognosis for ovarian response to stimulation: results of a randomised trial comparing de flare-up GnRH agonst protocol vs. the antagonist protocol. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:509-15.
5. Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, Trerotoli P, Masciandaro P, Selvaggi L. Follicular growth an oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilization and embryo transfer. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:328-34.
6. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, Kolibianakis EM. Flexible GnRH antagonist protocol vs GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomized controlled trial (RTC). *Hum Reprod* 2010;25:683-9.
7. Engel JB, Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction: pregnancy rate. *Reprod Biomed Online* 2006;13:84-7.
8. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD001750.
9. Hosseini MA, Aleyasin A, Saeedi H, Mahdavi A. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:605-10.
10. Streda R, Mardesic T, Sobotka V, Tosner J. Long GnRH agonist vs. GnRH antagonist protocol in randomized controlled trial in unselected patients—hormonal and cycle characteristics—pilot study. *Ceska Gynekol* 2009;74:75-80.

## Trabajos Originales

# Calidad de atención programa AUGE cáncer cérvicouterino: diferencias y similitudes entre usuarias y profesionales

Miriam Ximena Concha P. MSc<sup>a</sup>, María Teresa Urrutia S. PhD<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Enfermera Matrona, Departamento de Salud de la Mujer, Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Proyecto financiado por el Fondo Nacional de Investigación en Salud, CONICYT-MINSAL, CHILE. Proyecto FONIS SA05I20047.

## RESUMEN

*Antecedentes:* El cáncer cérvicouterino (CC) es considerada patología GES. Desde su implementación no se reporta evaluación de la calidad de atención del Programa. *Objetivo:* Conocer la percepción de la calidad de la atención recibida y otorgada en el Programa AUGE-CC del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. *Método:* Estudio descriptivo de corte transversal con un grupo de 364 usuarias y 59 profesionales de los tres niveles de atención. Para evaluar la calidad de atención de usuarias y profesionales se utilizó el instrumento INCA-AUGE. *Resultados:* Dimensión I: La nota brindada al programa por las usuarias fue 6,3 versus 5,9 de los profesionales. Dimensión II: 78% de las usuarias percibe un trato humanizado, versus el 48% de los profesionales que perciben otorgar un trato humanizado en la atención. Dimensión III: 40% de las mujeres considera suficiente la dotación de personal del programa, a diferencia de los profesionales en que solo el 15,3% lo considera adecuado. Dimensión IV: 93% del grupo de mujeres perciben recibir educación sobre su enfermedad y tratamiento versus el 64,4% de los profesionales que lo considera. Dimensión V: 80% de las usuarias percibe que el programa cuenta con los materiales adecuados para entregar una buena atención, a diferencia del 5,1% de los profesionales que los consideran adecuados. *Conclusión:* La evaluación en general es buena siendo los profesionales más exigentes. Se identifican áreas de mejora emergentes a través de la comparación de percepciones de usuarias y profesionales, figuras claves implicadas en la evaluación de la calidad de atención.

**PALABRAS CLAVE:** *Cáncer cérvicouterino, calidad de atención, programa AUGE, evaluación de programas en salud*

## SUMMARY

*Background:* Cervical Cancer (CC) is a GES pathology. Since its implementation, evaluation of the program's quality of care have not been reported. *Objective:* Determine the perception of the quality of care received and given in the AUGE Program CC of the Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. *Methodology:* Descriptive cross sectional study with a group of 364 users and 59 professionals from the three levels of care. To assess the quality of care of users and professionals was used the instrument INCA-AUGE was used. *Results:* Dimension I: The grade given by users to this program was a 6.3 versus a 5.9 given by professionals. Dimension II: 78% of users perceive a humane treatment, versus a 48% of professionals which perceive that treatment provided is humane. Dimension III: 40% of women consider that the amount of people working in the program is adequate, unlike professionals that only a 15.3% considers it adequate. Dimension IV: 93% of the group of women perceives to be educated about their disease and treatment versus 64.4% of

professionals considers it. Dimension V: 80% of users perceived that the program has adequate materials to provide a good care, versus a 5.1% of professionals who consider them appropriate. *Conclusion:* The evaluation is generally good being professionals more demanding. There have been identified emerging areas for improvement by comparing the perceptions of users and professionals, key figures involved in the evaluation of the quality of care.

**KEY WORDS:** *Cervical cancer, quality of care, AUGE program, health program evaluation*

## INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos sanitarios planteados en Chile para la década 2000-2010, fue responder a las expectativas de la población respecto al sistema de salud (1), determinando con ello la necesidad de evaluar la Calidad de Atención (CA), entendiendo por ésta aquellos estándares que permiten a las instituciones acreditadas y especialistas certificados, entregar una adecuada y correcta atención ajustada a las demandas de los usuarios de los servicios sanitarios (2,3).

La Reforma de Salud chilena establece el "Régimen General de Garantías Explicitas en Salud" (GES), diseñado para un grupo prioritario de patologías debido al alto costo social que conllevan estas enfermedades, siendo el cáncer cérvicouterino (CC) una de ellas (2,4). Hasta la fecha, si bien existe literatura que evalúe de forma general las GES (5), no existe literatura que reporte evaluación de la CA otorgada por los programas, menos si se intenta evaluar desde la perspectiva de los profesionales (6-11), actores importantes a la hora de tomar decisiones en salud e introducir mejoras en la atención (12,13,14).

El objetivo de esta investigación es conocer la percepción sobre la CA recibida por las usuarias y otorgada por los profesionales del Programa AUGE-CC del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente (SSMSO).

## MATERIAL Y METODO

Estudio descriptivo de corte transversal realizado en un grupo de usuarias del programa AUGE-CC del SSMSO y los profesionales que las atienden. Del universo de 852 mujeres, se seleccionó una muestra aleatoria con un 95% de confianza la que contempló 237 mujeres con lesiones preinvasoras (LIE) y 127 mujeres con CC, dando un total de 364 usuarias. Los criterios de inclusión para las usuarias fueron haber ingresado al programa AUGE-CC entre el 1º de diciembre 2004 y el 31 de

diciembre 2005, diagnóstico histopatológico de LIE o CC y haber recibido atención y tratamiento en el SSMSO. Las mujeres fueron ingresadas al estudio entre mayo y octubre de 2006, fueron entrevistadas en sus domicilios por enfermeras matronas y matronas previamente entrenadas. Las variables sociodemográficas y médicas se obtuvieron de las fichas clínicas respectivas. La percepción de las usuarias sobre la CA se midió utilizando el instrumento INCA-AUGE (Instrumento Calidad de Atención- AUGE) (9) que tiene 19 ítems distribuidos en 5 dimensiones:

*Dimensión I:* funcionamiento del programa (6 ítems)

*Dimensión II:* relación usuaria-profesional (6 ítems)

*Dimensión III:* infraestructura y recurso humano (3 ítems)

*Dimensión IV:* educación sobre la enfermedad (2 ítems)

*Dimensión V:* recursos materiales (2 ítems).

La dimensión de Funcionamiento del Programa se evalúa con dos escalas diferentes. Una de las escalas es numérica de 1 a 7 donde 1 es muy malo y 7 excelente, la otra corresponde a una escala de Likert 5 (siempre, casi siempre, a veces, casi nunca y nunca). Las cuatro dimensiones restantes son evaluadas con escala Likert 3 (Si, Parcialmente y No). El INCA-AUGE es un instrumento desarrollado y validado en población chilena, y en la presente muestra su confiabilidad medida por Alfa de Cronbach fue de 0,70.

En relación a los profesionales (n=59), contempló a la totalidad de los profesionales involucrados en el programa AUGE-CC en los diferentes niveles de atención del SSMSO, incluyendo matronas de los tres niveles, médicos ginecólogos del nivel secundario y terciario, y médicos radiólogos, más una enfermera del Instituto Nacional del Cáncer (INC) donde las usuarias reciben tratamiento de radioterapia. Para esta investigación, a nivel de la atención primaria, sólo se consideró al profesional responsable del programa. Los profesionales incluidos corresponden a todos aquellos que tienen una relación directa con las usuarias en los diferentes

niveles de atención con una permanencia en el cargo superior a seis meses.

Para la obtención de la información referida a la percepción de la CA de los profesionales, se aplicó el instrumento INCA-AUGE descrito anteriormente y modificado para profesionales. La recolección de la información fue realizada entre los meses de agosto 2006 y enero 2007 en cada uno de los centros de atención. Los comités de ética de la Escuela de Enfermería de la Pontificia Universidad Católica de Chile y del SSMSO aprobaron esta investigación. Usuarías y profesionales, firmaron un consentimiento informado. El análisis de los datos se realizó por medio del programa estadístico SPSS 17.0. Se realizaron medidas de tendencia central, de dispersión y análisis de frecuencia.

## RESULTADOS

El promedio de edad de las mujeres fue de  $42,2 \pm 11,9$  años. La escolaridad promedio correspondió a  $9,03$  años  $\pm 3,5$  años. Un 3,3% tenía educación superior (Tabla I). La edad promedio de los profesionales fue de  $39,15 \pm 10,26$  años (rango: 25 a 70 años). De los 59 profesionales 45 son matronas(es), 13 médicos y 1 enfermera. El 69,5% trabaja en el nivel primario, el 6,8% en el nivel secundario, el 20,4% en el nivel terciario, y el 3,4% en el nivel secundario y terciario. Cabe señalar que en el nivel primario se desempeñan solo matronas(es), en el nivel secundario matronas(es) y médicos ginecólogos y en el nivel terciario matronas(es), médicos ginecólogos, radiólogos y una enfermera. El tiempo promedio en el cargo corresponde a  $7,7 \pm 7,4$  años (rango: 6 meses a 34 años). La totalidad de los profesionales médicos refiere tener especialización en oncología.

La evaluación de la CA, respecto de la Dimensión I (Funcionamiento del programa), que entregan los profesionales al programa en general, es menor que la entregada por las usuarias, sin embargo, en la evaluación que hacen del equipo de profesiona-

les, la evaluación realizada por ellos es mejor que el que hacen las mujeres (6,7 y 6,2 respectivamente) (Tabla II). Al analizar los resultados de los otros ítems de esta dimensión, los que presentan mayores discrepancias entre usuarias y profesionales, es la calidad de comunicación establecida, en donde, las mujeres evalúan este ítem como muy buena o buena en un 85,5% versus el 49,2% de los profesionales. El otro ítem que es importante señalar en cuanto a sus diferencias es el de la capacidad del programa para solucionar problemas productos del CC, el 93% de las usuarias lo percibe en forma satisfactoria, versus el 67,8% de los profesionales. Un punto de acuerdo entre usuarias y profesionales es la recomendación a otra persona, familiar o amiga con esta enfermedad atenderse en este programa (Tabla III).

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS DE LAS USUARIAS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO**

Variable		n	%
Previsión salud	FONASA A	188	51,6
	FONASA B	100	27,5
	FONASA C	47	12,9
	FONASA D	24	6,6
	PRAIS	4	1,1
	No sabe	1	0,1
Último nivel de escolaridad aprobado	Analfabeta	8	2,2
	Básica	140	38,5
	Media	191	52,5
	Técnica	12	3,3
	Universitaria	11	3,0

FONASA A: carentes de recursos o indigentes. FONASA B: ingreso imponible mensual  $\leq$  a \$182.000. FONASA C: Ingreso imponible mensual  $>$  a \$182.000 y  $\leq$  a \$265.000. FONASA D: Ingreso imponible mensual  $>$  a \$265.000 (vigente desde el 14 de julio de 2011). 1US\$: \$463,65 al 14 de julio de 2011. PRAIS: Programa de Reparación y Atención Integral de Salud.

**Tabla II**  
**DIMENSIÓN I: FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA Y DE LOS PROFESIONALES**

Funcionamiento del Programa CC-AUGE	Calificación		Rango	
	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)
Calificación asignada a los profesionales del programa	$6,2 \pm 0,8$	$6,7 \pm 0,3$	2-7	2-7
Calificación asignada al programa	$6,3 \pm 5,9$	$5,9 \pm 0,5$	1-7	2-7

**Tabla III**  
**DIMENSIÓN I: FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA**

	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)
	Siempre-Casi Siempre		A veces		Casi nunca-Nunca	
Evaluación sobre la capacidad de solucionar los problemas productos de la enfermedad	93,4%	67,8%	4,7%	8,5%	1,9%	23,7%
	Muy buena - Buena		Regular		Mala-Muy Mala	
Evaluación de la calidad de comunicación establecida con la usuaria	85,5%	49,2%	13,5%	15,3%	1,1%	33,9%
	Si		Parcialmente		No	
Recomendación a otra persona, familiar o amiga con esta enfermedad para atenderse en este programa	93,7 %	86,4%	3,9 %	6,8%	1,9%	6,8%
	Si		Parcialmente		No	
Evaluación de la confianza brindada	79,1 %	55,9%	19,5 %	23,7%	1,1 %	20,3%

La Dimensión II (Relación usuaria profesional), es posible observar que existen diferencias importantes entre profesionales y usuarias. En cada uno

de los ítems son los profesionales más exigentes al momento de la evaluación, llegando en algunos ítems a triplicar los valores (Tabla IV).

**Tabla IV**  
**DIMENSIÓN II: RELACIÓN USUARIA PROFESIONAL**

	SI		NO	
	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)
Los profesionales se identifican por su nombre	54,7%	11,9%	45,3%	88,1%
Los profesionales se dan el tiempo para asegurarse que las usuarias entienden la información entregada	67%	35,6%	33%	64,4%
Los profesionales dan opción de preguntar o explicar inquietudes	70,9%	27,1%	29,1%	72,9%
A las usuarias se les nombra por su nombre	89%	27,6%	11%	72,4%
Las usuarias perciben un cuidado humanizado	78%	42,4%	22%	57,6%
A las usuarias, se les explica cómo y cuándo acudir a un determinado lugar de la red	85%	37,3%	15%	62,7%

La Dimensión III (Infraestructura y recurso humano), es evaluada de manera similar por ambos grupos en lo referente a la infraestructura (57% - 42%), sin embargo, no ocurre lo mismo al evaluar los espacios de espera y la cantidad de personal del programa, en donde nuevamente son los profesionales quienes evalúan en forma deficiente el programa (Tabla V).

La Dimensión IV (Educación sobre la patología), nuevamente es posible identificar diferencias porcentuales de casi 30 puntos entre los grupos,

siendo nuevamente los profesionales más estrictos en sus juicios (Tabla VI).

La Dimensión V (Recursos materiales), las diferencias son evidentes e igualmente son los profesionales los más exigentes. Un ítem a destacar es si el programa cuenta con los materiales adecuados para brindar una buena atención, en donde, el grupo de mujeres responde afirmativamente en un 80% a diferencia de los profesionales en que solo el 5,1% los percibe como adecuados (Tabla VII).

**Tabla V**  
**DIMENSIÓN III: INFRAESTRUCTURA Y RECURSO HUMANO**

	SI		NO	
	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)
El Programa cuenta con una infraestructura adecuada para otorgar una buena atención	57%	42,4%	43%	57,6%
Los espacios de espera para la atención son cómodos	53%	25,4%	47%	74,6%
La dotación de personal es suficiente para el buen funcionamiento para el programa	40%	15,3%	60%	84,7%

**Tabla VI**  
**DIMENSIÓN IV: EDUCACIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD**

	Usuarías		Profesionales		Profesionales	
	(n=352)	(n=59)	(n=352)	(n=59)	(n=352)	(n=59)
Las usuarias reciben educación sobre su diagnóstico	92,6%	67,8%	4,4%	15,3%	3%	16,9%
Las usuarias reciben educación sobre su tratamiento	93,1%	64,4%	4,7%	16,9%	1,9%	16,9%

**Tabla VII**  
**DIMENSIÓN V: RECURSOS MATERIALES**

	SI		NO	
	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)	Usuaría (n=352)	Profesional (n=59)
El Programa cuenta con los materiales adecuados para otorgar una buena atención	80%	5,1%	20%	94,9%
El material utilizado se encuentra en buen estado para otorgar una buena atención	86%	27,1%	14%	72,9%

## DISCUSIÓN

A pesar de que el sector salud habitualmente realiza encuestas para evaluar la CA, éstas no suelen ser analizadas ni publicadas para introducir mejoras en los servicios sanitarios (11). La falta de estudios publicados dificulta la posibilidad de comparar los resultados de este estudio con otras realidades nacionales e internacionales.

De manera general en los diferentes ítems y dimensiones se encuentran diferencias en las percepciones entre usuarias y profesionales. Particularmente el grupo de los profesionales del Programa son más exigentes, lo que concuerda con otras investigaciones, donde ésta evaluación menos crítica por parte de los usuarios puede ser explicada por el nivel educacional más bajo, el rol de las usuarias como receptores de un sistema de salud determinado y por el sentido de autocritica y de responsabilidad más alto de los profesionales (5,11).

Las características socio-demográficas de los profesionales reflejan un rango amplio de edad y años de servicio, encontrando la mayor concentración de los profesionales en el nivel primario de atención, considerando que es a este nivel donde se detecta la posibilidad de detectar una LIE o un CC.

La Dimensión I (Funcionamiento del programa) en general fue bien evaluado por los dos grupos del estudio, lo que proyecta el grado de satisfacción global con la atención recibida y entregada, aspecto que ha sido descrito previamente como un determinante de la CA (9). Dentro de esta dimensión, cabe señalar que la comunicación establecida entre los profesionales y los usuarios de los servicios cobra un papel relevante a la hora de evaluar la CA (15). Varios son los investigadores que coinciden en que la comunicación que se entrega en los servicios de salud es ineficiente e inefectiva, que no se ajusta a las necesidades reales de las mujeres beneficiarias (5,16-18). Otros autores señalan que es indispensable al momento de evaluar la CA, considerar la cantidad y el tipo de información entregada (19), este aspecto de la primera dimensión, fue la más baja, donde usuarias como profesionales en los diferentes niveles de atención, la califican desfavorablemente, evaluación determinada, tal vez, por falta de trabajo en red en los diferentes niveles de atención, situación que fue verbalizada por algunos profesionales del estudio.

En la Dimensión II (Relación usuaria-profesional), es un aspecto relevante al momento de evaluar la CA (20,21,22). Los resultados obtenidos concuerdan con la literatura, donde el buen trato resulta importante de ser evaluado (7,23). Se observan diferencias entre ambos grupos de estudio,

siendo nuevamente los profesionales los más críticos en su evaluación. Llama la atención dentro de esta dimensión, lo referido a si los profesionales se identifican por su nombre, donde las usuarias responden afirmativamente en un 54,7% versus un 11,9% de los profesionales. De la misma forma, las usuarias evalúan positivamente la opción que los profesionales dan para preguntar o manifestar inquietudes relacionadas a su enfermedad. Estos resultados obtenidos pueden deberse al sesgo en la información entregada por las participantes del estudio al no querer emitir un juicio real de su percepción por miedo a expresar su real experiencia. Al igual que los resultados encontrados en un estudio realizado en centros hospitalarios de nuestro país, la comunicación corresponde a un área concreta que necesita ser mejorada (5).

La Dimensión III (Infraestructura y recurso humano) en general, los resultados encontrados, son buenos, coincidiendo con otro estudio realizado en Chile (5). Otros autores reportan aspectos importantes, como los espacios físicos adecuados para la espera de la atención profesional como un elemento importante en la evaluación (22), elementos que en esta investigación, fueron bien evaluados por las usuarias, no así por los profesionales.

La Dimensión IV (Educación sobre la enfermedad) los resultados coinciden con los encontrados en la evaluación de un Programa de CC en Colombia, donde las mujeres señalan una buena educación tanto de la enfermedad como del tratamiento (24). En relación a este aspecto es importante educar e informar a la población objetivo de una forma adecuada y oportuna (16), orientada principalmente a dar a conocer la enfermedad, el pronóstico y los tratamientos existentes en la actualidad (23,25), teniendo en cuenta que la mujer se encuentra vulnerable al momento de recibir el diagnóstico de cáncer, por lo que el apoyo brindado por parte del personal que la atiende adquiere un carácter fundamental (9). La educación permite a los usuarios ser más activos e informados en la toma de decisión relacionada a su enfermedad (26).

La Dimensión V (Recursos materiales), los aspectos relativos a la cantidad y calidad de los recursos materiales han sido evaluados como importantes en la evaluación de la CA desde la perspectiva de los beneficiarios de los servicios sanitarios (6), no encontrando en la literatura revisada evaluación de esta dimensión por parte de usuarios y prestadores de servicios de salud, que permita comparar nuestra realidad con otros sistemas o programas de salud. Los resultados reflejan un sentido muy crítico por parte de los profesionales, al ser esta la peor dimensión evaluada por ellos, situación que

puede ser explicada por los conocimientos y las exigencias referentes a insumos y materiales que los profesionales requieren para entregar una atención eficiente para las usuarias.

La CA en salud es el resultado multifactorial de la satisfacción del proceso de cuidado de los usuarios de un programa o servicio. Asimismo los prestadores en salud tienen la responsabilidad y el compromiso ineludible de encontrar acciones concretas que permitan evaluar la CA entregada en los diferentes programas y servicios, con el fin de conocer las áreas deficientes e introducir mejoras en ellos.

Concordante con lo anterior la evaluación general del programa AUGE-CC que hacen tanto las usuarias como los profesionales, refleja la percepción de un buen funcionamiento del sistema, en donde la mayoría de los participantes de esta investigación recomendaría el programa. Del mismo modo identifica áreas de mejora emergentes a través de la comparación de percepciones, de usuarias y profesionales, como la dimensión relación usuaria profesional y la referente a recursos materiales, elementos claves en la evaluación de la CA.

Las diferencias entre la evaluación de usuarias y profesionales nos hace reflexionar respecto del nivel o estándar mínimo que las usuarias exigen en su atención. Muchas de ellas no conocen otros sistemas, porque no tienen acceso, por lo que el concepto de calidad de atención también se suscribe a la imposibilidad de ser atendida en otro lugar, lo que agrega cierto grado de resignación sesgando el patrón evaluativo.

## CONCLUSIÓN

Se destaca la importancia que existan dentro en los servicios de salud, grupos de trabajos para identificar las necesidades, planificar estrategias tendientes a mejorar la CA, vigilar el cumplimiento de estándares, evaluar y coordinar los recursos que aseguren una óptima CA para las usuarias. Dichos equipos tienen un rol central en lo referente a dar una atención de calidad, sobre todo si hablamos de aquellos grupos más vulnerables del sistema de salud de nuestro país.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Los Objetivos Sanitarios para Chile 2000-2010. Hallado en: [http://epi.minsal.cl/epi/html/sdesalud/OS/OS2000\\_2010.htm](http://epi.minsal.cl/epi/html/sdesalud/OS/OS2000_2010.htm). Acceso el 28 de enero de 2011.
- Ley N° 19966. Régimen de Garantía Explícitas en Salud de Chile. Hallado en [http://www.incasenjo.cl/gtransparente/112010/Ley\\_19966.pd](http://www.incasenjo.cl/gtransparente/112010/Ley_19966.pd). Acceso el 28 de enero 2011.
- Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. AUGE 2005-2008. Implementación de garantías explícitas en salud. Hallado en: <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/it em/9555f8a6fc41e874e04001011e017bf2.pdf>. Acceso el 28 de enero 2011.
- Bastías G, Valdivia G. Reforma de salud en Chile; el plan AUGE o régimen de garantías explícitas en salud (GES). Su origen y evolución. *Boletín Escuela de Medicina UC. Pontificia Universidad Católica de Chile* 2007;32:51-8.
- Riveros J, Berne C, Mujica J. Gestión y satisfacción en servicios de salud de Chile: Contraste entre las percepciones de los funcionarios y los usuarios. *Rev Méd Chile* 2010;138:630-8.
- Ramírez T, Aguilar P, Nigenda G. Percepción de la calidad de la atención de los servicios de salud en México: perspectiva de los usuarios. *Salud Pública México* 1998;40:1-10.
- Delgado-Gallego M, Vázquez M. Percepciones de usuarios y líderes comunitarios sobre su capacidad para influenciar en la calidad de los servicios de salud: un estudio de casos de Colombia y Brasil. *Cad Saúde Pública* 2009;25:169-78.
- Reimann S, Strech D. The representation of patient experience and satisfaction in physician rating sites. A criteria-based analysis of English- and German-language sites. Reimann and Strech *BMC Health Services Research* [Publicación periódica en línea] 2010. [citada Feb 11], 10:3324. Hallado en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/10/32>. Acceso el 4 de febrero 2011.
- Urrutia MT, Poupin L, Padilla O. Construcción y validación de un instrumento para medir calidad de atención del programa AUGE Cáncer Cervicouterino. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75:396-404.
- Hernandez ME, Ochando A, Mora J, Lorenzo S, López K. Satisfacción del paciente en una unidad de hemodiálisis: Objetivo de calidad asistencial en enfermería. *Rev Soc Esp Esfem Nefrol* 2006;8:90-6.
- Mira J, Aranaz J, Lorenzo S, Rodríguez-Marín J, Moyano S. Evolución de la calidad percibida por los pacientes en dos hospitales públicos. *Psicothema* 2001;13:581-5.
- Haas J, Cook E, Puopolo A, Burstin H, Cleary P, Brennan T. Is the professional satisfaction of general internist associated with patient satisfaction? *J Gen Intern Med* 2000;15:122-8.
- Landon B, Reschovsky J, Blumenthal D. Changes in career satisfaction among primary care and specialist physician 1997-2001. *JAMA* 2003;289:442-9
- Urriola R. Algunos comentarios para evaluar el primer año del Plan AUGE en el sistema público de salud. *Rev Chil Salud Pública* 2006;10:164-9.
- Jayadevappa R, Schwart S, Chhatre S, Wein A, Malkowicz B. Satisfaction with care: A measure of quality of care in prostate cancer patients. *Med Decis Making* 2010;30:234-45.
- de Acevedo S, Antero Sousa M, Vieira N. Motivos que levam mulheres a nao retornarem para receber o resultado de examen Papanicolaou. *Rev Latino-am Enfermagem* 2006;14:503-9.
- Herrera-Espiñeira C, Rodríguez del Aguila M, Rodrí-



- guez del Castillo M, Aguayo de Hoyos E, Quero A, Martínez C, et al. Evaluación de un programa de atención sanitaria con enfermera tutora en cirugía de traumatología en un hospital de Granada. *Rev Esp Salud Pública* 2004;82:69-80.
18. Tisheman C, Lundgren EL, Skald A, Tornberg S, Larsson BW. Quality of care from patient perspective in population-based cervical cancer screening. *Acta Oncol* 2002;41:253-61.
  19. Lazcano-Ponce E, Moss S, Cruz-Valdez A, Alonso de Ruíz P, Martínez-León C, Casares-Queralt, et al. The positive experience of screening quality among users of a cervical cancer detection. *Arch Med Res* 2002; 33:186-92.
  20. Awadalla A, Ohaeri J, Gholoum A, Khalid A, Hamad H, Jacob A. Factors associated with quality of life of outpatients with breast cancer and gynecologic cancers and their family caregivers: a controlled study. *BMC Cancer* 2007;19:102-15.
  21. Bingham A, Bishop A, Coffey P, Winkler J, Bradley J, Dzuba I, et al. Factors affecting utilization of cervical cancer prevention services in low-resource setting. *Salud Pública Mex* 2003;45:408-16.
  22. Ramírez T, Nájera P, Nigenda G. Percepción de la calidad de la atención de los servicios de salud en México: perspectiva de los usuarios. *Salud Pública Mex* 1998;4(1):3-12. Hallado en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36341998000100002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36341998000100002&lng=en&nrm=iso). Acceso el 4 de febrero 2011.
  23. Rolnick S, Lamerla J, Jackson J, Akkerman D, Compo R. Impact of a new cervical pap smear screening guideline on member perceptions and comfort levels. *Prev Med* 1999;28:530-4.
  24. Noreña C, Tamayo L. Cáncer cérvicouterino: Análisis de la calidad de un programa. *AQUICHAN* 2010;10:52-68.
  25. Farfán L, Barrón E, Jiménez M, Vásquez E, Ayala S. Factores socioculturales en mujeres que no acuden a detección oportuna de cáncer cérvicouterino. *Rev Enferm* 2004;12:123-30.
  26. Barber S, Gertler P. Empowering women to obtain high quality care: evidence from an evaluation of Mexico's conditional cash transfer programme. *Health Policy Plan* 2009;24:18-25.
-

## Trabajos Originales

# Factores obstétricos claves en los resultados neonatales y a los dos años de seguimiento en la prematuridad extrema

Nayara López C. <sup>1</sup>, Mar González A. <sup>1</sup>, Laura Álvarez C. <sup>2</sup>, Nuria Martínez S. <sup>1</sup>, Antonio González G. <sup>1</sup>, Félix Omeñaca T. <sup>2</sup>, Belén San José V. <sup>a</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup> Servicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

<sup>a</sup> Bioestadística.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la morbilidad y mortalidad en pretérminos extremos evaluando la influencia de factores obstétricos. **Método:** Estudio retrospectivo de 132 casos nacidos entre las semanas 23 y 27 en el Hospital La Paz, desde 2003 a 2005. Se establecieron tres grupos obstétricos: Amenaza de Parto Pretérmino, Rotura Prematura de Membranas y la asociación de ambas. Se evaluaron como variables obstétricas: tocolisis, corticoterapia, motivo de finalización de la gestación y vía de parto, y como variables en niños: mortalidad y morbilidad respiratoria, neurológica, visual y auditiva en neonatos y a los dos años. **Resultados:** Los casos con amenaza de parto pretérmino presentaron mayor displasia broncopulmonar y ductus arterioso persistente que los otros dos grupos obstétricos ( $p=0,03$ ). Las pacientes con amenaza de parto pretérmino y tocolisis desarrollaron menos hemorragia intraventricular [36,4% (12/33)] e infarto periventricular (0%) que los casos sin tocolisis, en los que aparecieron en el 68,4% (13/19) y 31,6% (6/19), respectivamente ( $p=0,03$  y  $p=0,001$ ). Además en este subgrupo, los casos que recibieron corticoterapia desarrollaron menos infarto periventricular (0%) y parálisis cerebral a los 2 años [6,7% (2/30)], que los que no la recibieron, en los que apareció un 40% (6/15) de infarto y un 40% (4/10) de parálisis cerebral, respectivamente ( $p=0,0001$  y  $p=0,02$ ). La hemorragia intraventricular y la parálisis cerebral fueron más frecuentes en partos vaginales de casos con amenaza de parto pretérmino que en cesáreas [63,3% (19/30) y 26,1% (6/23) frente a 27,3% (6/22) y 0%;  $p=0,01$  y  $0,03$ ]. **Conclusión:** La conducta obstétrica puede modificar el pronóstico neonatal y a los 2 años de seguimiento.

**PALABRAS CLAVE:** *Prematuridad extrema, amenaza de parto pretérmino, rotura prematura de membranas, corticoterapia, tocolisis*

## SUMMARY

**Objective:** Analyse morbidity and mortality in extreme preterm at birth and at 2 year follow-up evaluating the influence of obstetrical factors. **Methods:** Retrospective study of 132 cases born between weeks 23 and 27 at La Paz Hospital from 2003 to 2005. Three obstetrical groups were established: Threat of Preterm Birth, Premature Rupture of Membranes and the combination of both. The following were evaluated as obstetrical variables: tocolysis, corticosteroid therapy and type of delivery. As variables in children: mortality and respiratory, neurological, visual and auditive morbidity in neonates and two years of age. **Results:** In the cases of threat of preterm birth a greater bronchopulmonary dysplasia and persistent ductus arteriosus appeared than in the other two obstetrical groups ( $p=0.03$ ). Focusing on the threat of birth group, the cases with maternal tocolysis developed fewer neurological complications, intraventricular hemorrhage of 36.4% (12/33)

and periventricular infarct of 0%, whereas the cases without tocolysis showed 68.4% (13/19) and 31.6% (6/19) respectively ( $p=0.03$ ,  $p=0.001$ ). Also in this subgroup, the cases that received corticosteroid therapy developed less periventricular infarct (0%) and cerebral palsy at age 2 [6.7% (2/30)] than the ones that did not receive it in which the percentages were 40% (6/15) and 40% (4/10) ( $p=0.0001$  and  $p=0.02$  respectively). Also, intraventricular hemorrhage and cerebral palsy were more frequent in vaginal delivery than in caesarean sections in this subgroup [63.3% (19/30) and 26.1% (6/23) against 27.3% (6/22) and 0%;  $p=0.01$  and  $p=0.03$ ]. *Conclusion:* Obstetrical characteristics and behaviour can have a decisive impact in the neonatal outcome and after two-year follow-up.

**KEY WORDS:** *Extreme prematurity, threat of preterm delivery, premature rupture of membranes, corticosteroid therapy, tocolysis*

## INTRODUCCIÓN

La tasa de neonatos extremadamente prematuros se ha visto incrementada desde hace unos años, en parte debido al desarrollo de las técnicas de reproducción asistida y a la mayor edad de las pacientes gestantes (1). En España, el registro oficial de recién nacidos de < 28 semanas fue de 0,75% en 2006 (1).

La prematuridad constituye un problema crucial en la actualidad, no sólo por su incidencia, sino también por ser una situación clínica que conlleva importantes decisiones obstétricas y neonatales, debiendo ser tratado de forma conjunta por obstetras y pediatras para conseguir resultados perinatales óptimos.

La prematuridad se asocia con un tercio de todas las muertes en niños, y es responsable del 45% de casos de parálisis cerebral, del 35% de trastornos visuales y del 25 % de casos de retraso cognitivo y déficit auditivo (2).

Los avances alcanzados gracias a los corticoides prenatales y a la optimización de los cuidados neonatales han permitido una disminución de las edades gestacionales consideradas como límite de la viabilidad. Así la supervivencia en pretérminos extremos ha aumentado considerablemente (3,4). Sin embargo, el objetivo clave es alcanzar la máxima supervivencia pero con mínima morbilidad neonatal y a largo plazo (5,6,7).

Existen pocos estudios con datos de la evolución de los pretérminos extremos, especialmente con resultados en el seguimiento a medio-largo plazo. La existencia de resultados perinatales es imprescindible para la toma de decisiones antes, durante y después del nacimiento. Sólo así se podrá adoptar una estrategia individualizada y ofrecer información detallada a los padres, especialmente entre las 23 y 25 semanas, donde los aspectos éticos deben ser tenidos en cuenta cautelosamente

(derecho de los neonatos a la vida, a la no maleficencia y a la justicia y el derecho de los padres a decidir sobre sus hijos) (8). A partir de la semana 25 existe acuerdo en adoptar una conducta activa (9,10).

El objetivo del estudio fue analizar la morbilidad y la mortalidad en pretérminos extremos, al nacimiento y a los dos años de seguimiento, evaluando la influencia de factores obstétricos (tocolisis, corticoterapia y vía de parto) en dichos resultados.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional retrospectivo de 132 casos nacidos entre las semanas 23+0 y 27+6 de gestación (edad gestacional confirmada por datación ecográfica) en el Hospital Universitario La Paz desde enero de 2003 a diciembre de 2005.

El estudio fue realizado en coordinación por obstetras y pediatras y bajo las consideraciones éticas marcadas por el hospital.

Se ha considerado la edad gestacional y no el peso como criterio de inclusión para desestimar el error introducido por el crecimiento intrauterino retardado que incluiría en el mismo grupo niños de muy diferente grado de madurez. La edad gestacional datada ecográficamente es un parámetro claramente objetivo y exacto.

La edad gestacional seleccionada (entre las semanas 23+0 y 27+6 de gestación) se incluiría en el grupo establecido de parto extremadamente pretérmino.

Se establecieron tres grupos obstétricos: Amenaza de Parto Pretérmino (APP), Rotura Prematura de Membranas (RPM) y Amenaza de Parto Pretérmino con Rotura Prematura de Membranas (APP-RPM).

Como amenaza de parto pretérmino se incluyeron dos subgrupos sin signos clínicos de corioamnionitis: pacientes con dinámica uterina y mo-

dificaciones cervicales (dilatación de < 2cm con borramiento  $\leq 70\%$ ) y casos de verdadera APP, con dinámica regular y cérvix completamente borrado y  $\geq 2$  cm de dilatación.

Los criterios de corioamnionitis clínica considerados fueron la presencia de fiebre > 37,8°C con leucocitosis >15.000/ml y desviación izquierda o con PCR elevada y en ascenso.

La rotura prematura de membranas se definió por la visualización directa de salida de líquido amniótico o por resultado positivo del test ACTIM PROM en casos dudosos y ausencia de sangre.

En casos con APP se valoró el tipo, la tocolisis con atosibán y el motivo de finalización de la gestación y en todas las pacientes se estudiaron la corticoterapia y la vía de parto.

La tocolisis fue realizada con atosibán 6,75 mg intravenoso en bolo, seguido de 18 mg/hora durante 3 horas y después se mantuvo una infusión intravenosa 6 mg/hora durante 45 horas. La tocolisis se inició ante la presencia de modificaciones cervicales desde el ingreso hasta la reevaluación 2 horas después y en casos de verdadera APP.

Se consideró corticoterapia a la administración de dos dosis intramusculares de betametasona 12 mg intramuscular cada 12 horas.

La elección de la vía de parto no estuvo marcada por la edad gestacional, sino por la vía más rápida de parto en casos de APP no frenable.

Desde el punto de vista neonatal se analizaron: mortalidad, displasia broncopulmonar (DBP), ductus arterioso persistente (DAP), enterocolitis necrotizante (NEC), hemorragia intraventricular (HIV), infarto y leucomalacia periventricular, retinopatía de la prematuridad (ROP), sepsis y anemia. A los dos años se evaluaron: datos somatométricos, parálisis cerebral, retraso motor y cognitivo, hiperreactividad bronquial, defectos de refracción y alteraciones auditivas.

La displasia broncopulmonar se definió como la necesidad de oxígeno suplementario por encima de las 36 semanas de edad postconcepcional. El ductus arterioso persistente fue diagnosticado mediante ecocardiografía con Doppler en niños con datos clínicos sugerentes como soplo sistólico de eyección, precordio hiperactivo, taquicardia, pulsos saltones en región postductal o empeoramiento respiratorio. La enterocolitis necrotizante se definió por la presencia de un estadio de Bell mayor o igual a II (signos y síntomas clínicos con neumatos intestinal en las radiografías) y, en grado III, con perforación intestinal inminente o manifiesta. Las ecografías cerebrales seriadas desde los dos primeros días de vida hasta las 40 semanas de edad postconcepcional definieron las alteraciones

cerebrales (hemorragia intraventricular, infarto y leucomalacia periventricular). La valoración de la retinopatía de la prematuridad se llevó a cabo mediante la realización de fondo de ojo. La sepsis se confirmó bacteriológicamente con la presencia de un hemocultivo positivo.

Se realizaron revisiones periódicas desde los 15 días tras el alta con periodicidad trimestral durante el primer año y semestral durante el segundo. El diagnóstico de parálisis cerebral se estableció sobre la base de la presencia de alteraciones motoras espásticas no progresivas. El coeficiente de desarrollo fue determinado por un psicólogo a los 2 años de edad corregida, utilizando la escala de Brunet y Lezine y/o de Bayley, para el retraso motor y cognitivo y estableciéndose el diagnóstico con puntuaciones por debajo de la media (11). La audición se evaluó mediante la realización de potenciales auditivos evocados a todos los niños entre los 3 y 6 meses de edad corregida.

*Estudio descriptivo:* para variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar y para las cualitativas, frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentaje.

*Estudio univariante:* las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron mediante pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) y entre variables cualitativas mediante la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y test exacto de Fisher.

El valor de  $p < 0,05$  indicó la significación estadística.

## RESULTADOS

La edad gestacional media al nacimiento fue de  $25,6 \pm 1,4$  semanas. Se excluyen 27 fetos que murieron intraútero. La historia neonatal se obtuvo en 105 neonatos y el seguimiento a los 2 años en 83 niños. No hubo casos de malformaciones.

El 76,2% (80/105) fueron gestaciones únicas y el 23,8% (25/105) gestaciones gemelares.

El 49,5% (52/105) de pacientes presentaron amenaza de parto pretérmino, el 14,3% (15/105) rotura prematura de membranas y el 36,2% (38/105) amenaza de parto pretérmino con rotura prematura de membranas.

Los casos de APP presentaron una estancia hospitalaria media de  $1,0 \pm 1,3$  días, frente a  $4,0 \pm 6,3$  días en pacientes con RPM y a  $3,0 \pm 3,4$  días en casos de APP-RPM ( $p=0,008$ ).

Estas diferencias se hallaron concretamente entre los casos de APP y los de RPM ( $p=0,03$ ), y entre las pacientes con APP y APP-RPM ( $p=0,04$ ). La administración de corticoides intraútero fue diferente en los tres grupos. La recibieron el 71%

(37/52) de neonatos y el 75 % (30/40) de los niños con seguimiento a los dos años en casos de APP, el 87% (13/15) de casos neonatales y el 91%(10/11) de casos a dos años en pacientes con RPM y el 95% (36/38) de neonatos y el 97% (31/32) de niños con seguimiento a los dos años en casos de APP-RPM ( $p=0,01$ ).

La semana de gestación media al parto fue de  $25,7 \pm 1,2$  para casos de APP, de  $26,0 \pm 0,9$  para RPM y de  $26,1 \pm 1,1$  para APP-RPM ( $p=0,1$ ).

La vía de parto fue vaginal en el 59,6% (31/52) de casos con APP, en el 20% (3/15) con RPM y en el 42,1% (16/38) en pacientes con APP y RPM ( $p=0,018$ ).

La morbimortalidad estratificada por grupo obstétrico se detalla en la Tabla I.

**Variables de Amenaza de Parto Pretérmino (APP):** Dentro de los subgrupos considerados bajo el término de APP, se observaron diferencias en la edad gestacional al parto. En pacientes con dinámica uterina asociada a modificaciones cervicales la edad gestacional media fue de  $26,4 \pm 0,8$  semanas y en casos de verdadera APP ( $>2\text{cm}$ ) de  $25,2 \pm 1,1$  semanas ( $p=0,0001$ ).

En el 82,6% (43/52) de los casos el motivo de finalización de la gestación fue la amenaza de parto pretérmino no frenable. En estos casos de parto pretérmino inminente la gestación se finalizó a

las  $25,5 \pm 1,1$  semanas, frente a las  $27,3 \pm 0,4$  semanas en casos de finalización por otros motivos ( $p=0,01$ ).

La edad gestacional media al nacimiento fue de  $26,1 \pm 1,1$  semanas para las cesáreas y de  $25,4 \pm 1,2$  para la vía vaginal ( $p=0,04$ ). Recibieron corticoides intraútero el 66,7% (20/30) de los fetos nacidos por vía vaginal y el 78% (17/22) de nacidos por cesárea ( $p=0,2$ ).

La influencia de la tocolisis, la corticoterapia y la vía de parto en la morbi-mortalidad neonatal y a los dos años de seguimiento se describe en las Tablas II, III y IV. Los casos con tocolisis desarrollaron menos hemorragia intraventricular [36,4%(12/33) e infarto periventricular (0%)] que los casos sin tocolisis, en los que aparecieron en el 68,4% (13/19) y 31,6%(6/19), ( $p=0,03$  y  $p=0,001$ , respectivamente). Los casos que recibieron corticoterapia desarrollaron menos infarto periventricular (0%) y parálisis cerebral a los 2 años [6,7% (2/30)] que los que no la recibieron, en los que apareció un 40% (6/15) de infarto y un 40% (4/10) de parálisis cerebral ( $p=0,0001$  y  $p=0,02$ , respectivamente). La hemorragia intraventricular y la parálisis cerebral fueron más frecuentes en partos vaginales que en cesáreas [63,3%(19/30) y 26,1% (6/23) frente a 27,3%(6/22) y 0%, respectivamente ( $p=0,01$  y 0,03)].

**Tabla I**  
**MORBIMORTALIDAD SEGÚN GRUPO OBSTÉTRICO**

VARIABLES	APP (52)	RPM (15)	APP+RPM (38)	Valor p
Mortalidad	12 (23,1%)	4 (26,7%)	6 (15,8%)	0,59
Displasia broncopulmonar	25 (48,1%)	5 (33,3%)	8 (21,1%)	0,03
Enterocolitis necrotizante	2 (3,8%)	3 (20%)	3 (7,9%)	0,11
Ductus arterioso persistente	37 (71,2%)	6 (40%)	19 (50%)	0,03
Anemia	44 (84,6%)	12 (80%)	34 (89,5%)	0,64
Sepsis	33 (63,5%)	8 (53,3%)	26 (68,4%)	0,58
Retinopatía	26 (50%)	6 (40%)	15 (39,5%)	0,56
Hemorragia intraventricular	25 (48,1%)	6 (40%)	13 (34,2%)	0,41
Infarto periventricular	6 (11,5%)	0	1 (2,6%)	0,13
Parálisis cerebral a 2 años	6 (15%)	1 (9,1%)	2 (6,3%)	0,48
Retraso motor a 2 años	12 (30%)	3 (27,3%)	8 (25%)	0,89
Retraso cognitivo a 2 años	12 (30%)	5 (45,5%)	7 (21,9%)	0,32
Defecto refracción a 2 años	8 (20%)	2 (18,2%)	3 (9,4%)	0,45
Defecto auditivo a 2 años	19 (47,5%)	6 (54,5%)	17 (53,1%)	0,85
Peso $p<10$ a 2 años	14 (50%)	6 (66,7%)	12 (44,4%)	0,51
Hiperreactividad bronquial a 2 años	14 (35%)	4 (36,4%)	12 (37,5%)	0,97

RPM: Rotura Prematura de Membranas. APP: Amenaza de Parto Pretérmino.

**Tabla II**  
**RELACIÓN ENTRE ADMINISTRACIÓN DE TOCOLISIS CON ATOSIBÁN Y PATOLOGÍAS NEONATALES EN CASOS DE AMENAZA DE PARTO PRÉTERMINO**

Variables	Tocolisis Sí	Tocolisis NO	Valor p
Mortalidad	18,2% (6/33)	31,6% (6/19)	0,3
Displasia broncopulmonar	45,5% (15/33)	52,6% (10/19)	0,7
Entecolitis necrotizante	6,1% (2/33)	0%	0,5
Ductus arterioso persistente	72,2% (24/33)	68,4% (13/19)	0,7
Anemia	81,8% (27/33)	89,5% (17/19)	0,6
Sepsis	60,6% (20/33)	68,4% (13/19)	0,7
Retinopatía de prematuridad	48,5% (16/33)	52,6% (10/19)	1,0
Hemorragia intraventricular	36,4% (12/33)	68,4% (13/19)	0,04
Infarto periventricular	0%	31,6% (6/19)	0,001
Leucomalacia periventricular	3% (1/33)	5,3% (1/19)	1,0
Parálisis cerebral a 2 años	7,4% (2/27)	30,8% (4/13)	0,07
Retraso motor a 2 años	25,9% (7/27)	38,5% (5/13)	0,4
Retraso cognitivo a 2 años	29,6% (8/27)	30,8% (4/13)	1,0
Defecto refracción a 2 años	22,2% (6/27)	15,4% (2/13)	1,0
Defecto auditivo a 2 años	40,7% (11/27)	61,5% (8/13)	0,3
Hiperreactividad bronquial a 2 años	40,7% (11/27)	23,1% (3/13)	0,3
Peso percentil<10 a 2 años	55% (15/27)	38,4% (5/13)	0,6

**Tabla III**  
**RELACIÓN ENTRE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES Y PATOLOGÍAS NEONATALES Y A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO EN CASOS DE AMENAZA DE PARTO PRÉTERMINO**

Variables	Corticoides Sí	Corticoides NO	Valor p
Mortalidad	18,9% (7/37)	33,3% (5/15)	0,2
Displasia broncopulmonar	54,1% (20/37)	33,3% (5/15)	0,2
Enterocolitis necrotizante	5,4% (2/37)	0%	1,0
Ductus arterioso persistente	78,4% (29/37)	53,3% (8/15)	0,09
Anemia	86,5% (32/37)	80% (12/15)	0,6
Sepsis	67,6% (25/37)	53,3% (8/15)	0,3
Retinopatía de prematuridad	54,1% (20/37)	40% (6/15)	0,5
Hemorragia intraventricular	43,2% (16/37)	60% (9/15)	0,3
Leucomalacia periventricular	5,4% (2/37)	0%	1,0
Infarto periventricular	0%	40% (6/15)	0,0001
Parálisis cerebral 2 años	6,7% (2/30)	40% (4/10)	0,02
Retraso motor a 2 años	30% (9/30)	30% (3/10)	1,0
Retraso cognitivo a 2 años	30% (9/30)	30% (3/10)	1,0
Defecto refracción a 2 años	23,3% (7/30)	10% (1/10)	0,6
Defecto auditivo a 2 años	46,7% (14/30)	50% (5/10)	1,0
Peso percentil<10 a 2 años	56,6% (17/30)	0%	0,09

**Tabla IV**  
**EVALUACIÓN DEL PAPEL DE LA VÍA DE PARTO EN EL DESARROLLO DE LAS PATOLOGÍAS ESTUDIADAS EN CASOS DE AMENAZA DE PARTO PRÉTERMINO**

VARIABLES	Parto vaginal	Cesárea	Valor p
Mortalidad	23,3% (7/30)	22,7% (5/22)	1,0
Displasia broncopulmonar	53,3% (16/30)	40,9% (9/22)	0,4
Enterocolitis necrotizante	0% (0/30)	9,1% (2/22)	0,1
Ductus arterioso persistente	66,7% (20/30)	77,3% (17/22)	0,5
Anemia	93,3% (28/30)	72,7% (16/22)	0,05
Transfusión neonatal	90% (27/30)	63,6% (14/22)	0,03
Sepsis	66,7% (20/30)	59,1% (13/22)	0,7
Retinopatía de la prematuridad	30% (15/30)	59,1% (13/22)	0,7
Hemorragia intraventricular	63,3% (19/30)	27,3% (6/22)	0,01
Leucomalacia periventricular	6,7% (2/30)	0% (0/22)	0,5
Infarto periventricular	16,7% (5/30)	4,5% (1/22)	0,2
Parálisis cerebral a 2 años	26,1% (6/23)	0% (0/22)	0,03
Retraso motor a 2 años	30,4% (7/23)	29,4% (5/17)	1,0
Retraso cognitivo a 2 años	34,8% (8/23)	23,5% (4/17)	0,5
Defecto de refracción a 2 años	8,7% (2/23)	35,3% (6/17)	0,05
Alteraciones auditivas a 2 años	47,8% (11/23)	47,1% (8/17)	1,0
Hiperreactividad bronquial a 2 años	21,7% (5/23)	52,9% (9/17)	0,05
Peso < percentil 10 a 2 años	30% (7/23)	70,5% (12/17)	0,1

*Variables de Rotura Prematura de Membranas (RPM):* El 20% (3/15) de neonatos nacieron por vía vaginal y el 80% (12/15) por cesárea. En los casos con seguimiento a los dos años, hubo un 9% (1/11) de partos vaginales y un 91% (10/11) de casos de cesáreas. Recibieron corticoides intraútero el 100% (3/3) de los fetos nacidos por vía vaginal, y el 83,3% (10/12) de nacidos por cesárea ( $p=1,0$ ). La edad gestacional media al nacimiento fue de  $26,4 \pm 0,8$  semanas para las cesáreas y de  $24,7 \pm 0,5$  para la vía vaginal ( $p=0,01$ ).

La relación entre la administración de corticoides y las patologías neonatales y a los dos años de seguimiento, se detalla en la Figura 1. En la Figura 2 se muestra el papel de la vía de parto en el desarrollo de las patologías estudiadas en neonatos.

En el seguimiento a los dos años se demostró que el 90% de los fetos que no desarrollaron parálisis cerebral fueron casos de cesárea. El retraso motor y cognitivo se observó en su totalidad en el grupo de cesáreas (3/3) y (5/5), respectivamente. También el 100% de casos en los que apareció déficit de refracción y alteración auditiva, al igual que hiperreactividad bronquial, se halló en cesá-

reas (2/2) y (6/6) y (4/4), respectivamente. El 100% de los fetos nacidos mediante cesárea alcanza un peso  $\geq$  percentil 10 (3/3).

*Variables de Amenaza de Parto Pretérmino y Rotura Prematura de Membranas (APP-RPM):* La edad gestacional media al nacimiento fue de  $26,1 \pm 1,1$  semanas para casos nacidos por cesárea y de  $26,0 \pm 1,1$  para nacidos por vía vaginal ( $p=0,6$ ). Se obtuvieron 16 casos de parto vaginal y 21 casos de cesárea entre los neonatos y hubo 15 casos de parto vaginal y 16 casos de cesárea entre los niños con seguimiento a los dos años. El 93,8% (15/16) de los fetos nacidos por parto vaginal recibieron corticoides intraútero, frente al 95,5% (21/22) de nacidos por cesárea ( $p=1,0$ ). Recibieron tocolisis con atosiban 32 de los 38 casos (84,2%).

En las Figuras 3 y 4 se evalúa la distribución de patologías en pacientes con corticoterapia y la influencia de la vía de parto en las diversas enfermedades.

El infarto periventricular se encontró en el 50% (1/2) de fetos sin maduración y en ningún caso con corticoterapia ( $p=0,05$ ).

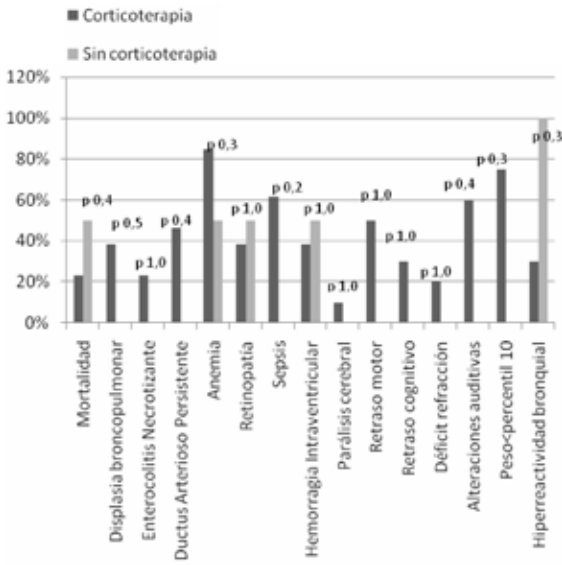


Figura 1. Relación entre la administración de corticoides y las patologías estudiadas en neonatos y a los 2 años de seguimiento en casos de RPM.

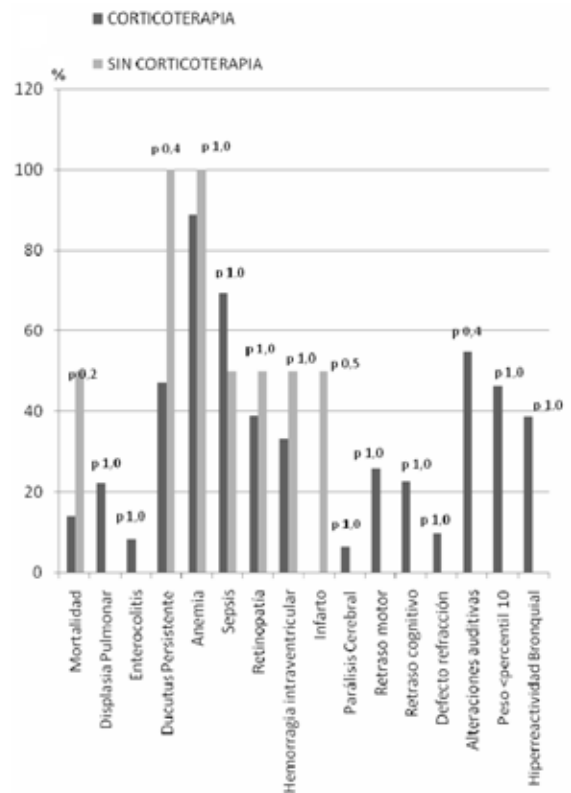


Figura 3. Relación entre la administración de corticoides y las patologías estudiadas en neonatos y a los 2 años de seguimiento en casos de RPM y APP.

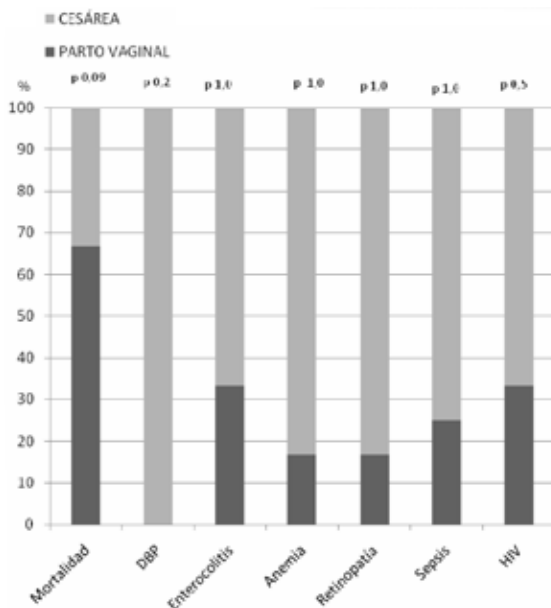


Figura 2. Evaluación del papel del la vía de parto en el desarrollo de las patologías estudiadas en casos de RPM (DBP: Displasia broncopulmonar. HIV: Hemorragia intraventricular).

### DISCUSIÓN

Se han valorado las situaciones obstétricas más frecuentes en la práctica clínica (amenaza de parto pretérmino y/o rotura prematura de membranas) como escenario materno inicial intentando descifrar su implicación en los resultados perinatales. El grupo de rotura prematura de membranas se subdividió porque en el día a día se presentan pacientes que rompen la bolsa a edades gestacionales tempranas, sin que ello se acompañe de dinámica de parto, manteniendo esta situación durante semanas. Los datos presentados mostraron que, a edades gestacionales tan precoces, la rotura de la bolsa y el desencadenamiento del parto sólo estaban separados por unos pocos días.

Los tres grupos obstétricos presentaron una evolución clínica diferente. Las pacientes con APP, al presentar una estancia hospitalaria media desde el ingreso hasta el parto bastante menor que los



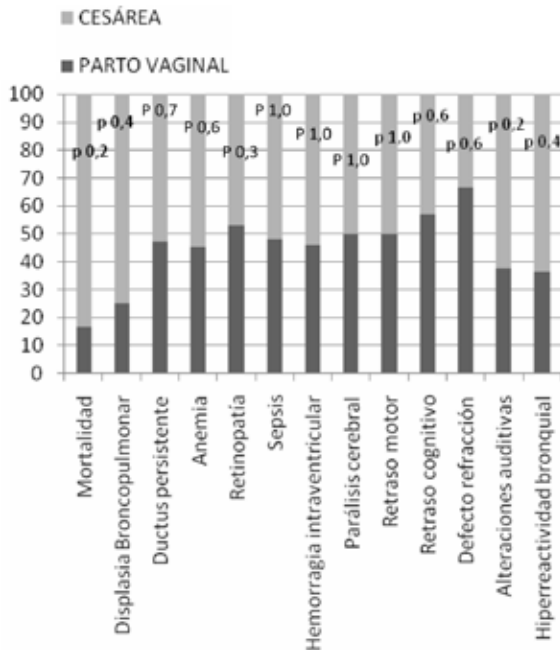


Figura 4. Desarrollo de patología neonatal y a los dos años de seguimiento en función de la vía de parto en pacientes con RPM Y APP.

otros dos grupos, se pudieron beneficiar de menos terapias obstétricas. Así, la mayoría de los casos de RPM y de APP-RPM recibieron corticoterapia intraútero durante su estancia hospitalaria y la mayor parte de las pacientes con APP-RPM pudieron recibir también tocolisis.

Entre las pacientes con APP hubo más casos de displasia broncopulmonar y ductus arterioso persistente que entre las pacientes con RPM o APP-RPM. La displasia broncopulmonar, junto con la retinopatía y el daño cerebral se han considerado factores adversos en el neurodesarrollo posterior de los neonatos (12,13,14). Sin embargo, no se hallaron diferencias en los resultados neurológicos entre los diferentes grupos obstétricos.

La edad gestacional media al parto en casos con APP fue ligeramente menor, al igual que el número de pacientes a las que se administró corticoterapia. Los corticoides antenatales son eficaces en reducir la enfermedad de membrana hialina, la displasia broncopulmonar y la mortalidad y, también presentan un efecto positivo en la hemorragia intraventricular, el ductus arterioso persistente y la enterocolitis necrotizante (15). Sólo el beneficio sobre el infarto periventricular y la parálisis cerebral quedan demostrados con los resultados obtenidos.

Entre los tres grupos también hubo diferencias en la vía de parto, siendo más prevalente la vía vaginal en los casos de APP. Así, la edad gestacional y, sobre todo, la vía de parto vaginal y la menor corticoterapia pudieron ejercer su influencia, al menos en parte, en los resultados descritos. Otros factores como la corioamnionitis subclínica también podrían tener un papel relevante.

Entre los casos de amenaza de parto pretérmino, el pronóstico neurológico se vio empobrecido en la vía vaginal (hemorragia intraventricular y parálisis cerebral a los 2 años), obteniéndose también más casos de anemia. Qiu y cols (16), aportan datos de daño cerebral en la vía vaginal, aunque sin llegar a parálisis cerebral, mientras que Anderson y cols (17) no encuentra mayor tasa de hemorragia cerebral entre los partos vaginales pero sí mayor progresión a grado 3 y 4 en casos de hemorragia intraventricular. Hay varios factores que podrían influir en estos resultados. Por una parte, la edad gestacional media en partos vaginales, y además en casos de APP no frenable, fue menor que en cesáreas. La edad gestacional al parto se ha propuesto como marcador de morbilidad neonatal pudiendo explicarse, al menos parcialmente, de este modo la diferencia entre las vías de parto (18,19). Por otro lado, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo, el número de casos con corticoterapia entre los partos vaginales fue inferior al de cesáreas por lo que los fetos nacidos mediante cesárea se beneficiarían del efecto positivo neurológico de los corticoides (15). Tanto los casos de APP que recibieron tocolisis como los casos a los que se administró corticoterapia presentaron menos complicaciones neurológicas. Las pacientes que recibieron tocolisis presentaron menos hemorragia intraventricular e infarto periventricular y en los fetos que recibieron corticoterapia hubo menos casos de infarto periventricular y parálisis cerebral. Probablemente el efecto beneficioso de la tocolisis se deba al hecho de permitir prolongar la gestación 48 horas para la administración de corticoides (20,21).

## CONCLUSIÓN

La tocolisis, la corticoterapia y la vía de parto pueden modificar el pronóstico neonatal y a los 2 años de seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rellan S, García C, Aragón M. El recién nacido prematuro. Protocolos AEPED.
2. Mandy GT. Short-term complications of the premature infant. UpToDate. Last review version 19.2: mayo 2011.

3. Johnson S, Wolke D, Marlow N; Preterm Infant Parenting Study Group. Developmental assessment of preterm infants at 2 years: validity of parent reports. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:58-62.
  4. Washburn LK, Dillard RG, Goldstein DJ, Klinepeter KL, deRegnier RA, O'Shea TM. Survival and major neurodevelopmental impairment in extremely low gestational age newborns born 1990-2000: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2007;7:20.
  5. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics* 2009;124:866-74.
  6. de Kleine MJ, den Ouden AL, Kollée LA, Ilsen A, van Wassenaeer AG, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:15-25.
  7. Jankova J, Dimitrov A. Extreme prematurity--medical and social problem. *Akush Ginekol (Sofiiia)* 2009;48:31-7.
  8. Vohr BR, Wright LL, Poole WK. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth Weight infants 32 week gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005;116:635-43.
  9. Mercurio MR. The ethics of newborn resuscitation. *Semin Perinatol* 2009;33:354-63.
  10. Pignotti MS, Donzelli G. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics* 2008;121:e193-8.
  11. Leversen KT, Sommerfelt K, Rønnestad A, Kaaresen PI, Farstad T, Skranes J, Stoen R, Elgen IB, Rettedal S, Eide GE, Irgens LM, Markestad T. Predicting neurosensory disabilities at two years of age in a national cohort of extremely premature infants. *Early Hum Dev* 2010;86:581-6.
  12. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months. *JAMA* 2003;289:1124-9.
  13. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN *et al.* ELGAN Study Investigators. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics* 2009;124:637-48.
  14. Doyle LW, Anderson PJ. Pulmonary and neurological follow-up of extremely preterm infants. *Neonatology* 2010;97:388-94.
  15. Magny JF, Rigourd V, Kieffer F, Voyer M. Perinatal corticosteroid therapy: modalities, efficacy, consequences. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001;30:36-46.
  16. Qiu H, Paneth N, Lorenz JM, Collins M. Labor and delivery factors in brain damage, disabling cerebral palsy, and neonatal death in low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1143-9.
  17. Anderson GD, Bada HS, Shaver DC *et al.* The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1091-9.
  18. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M *et al.* One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009;301:2225-33.
  19. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
  20. Di Renzo GC, Al Saleh E, Mattei A, Koutras I, Clerici G. Use of tocolytics: what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus? *BJOG* 2006;113 Suppl 3:72-7.
  21. Di Renzo GC, Donati Sarti R, Gori F, Gerli S. Tocolysis: which are the benefits? *Minerva Ginecol* 2006;58:479-87.
-

## Trabajos Originales

# La consulta ginecológica en la adolescencia bajo la óptica de médicos ginecólogos de la ciudad de Río de Janeiro

Sandra de Moraes Pereira, PhD <sup>1</sup>, Stella R. Taquette, PhD <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología Infanto-Puberal, Hospital Federal de Bonsucesso (Ministério da Saúde/Brasil). Universidad del Estado de Río de Janeiro, Brasil. <sup>2</sup> Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Estado de Río de Janeiro, Brasil.

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer actitudes y conductas de los ginecólogos en la atención de adolescentes y evaluar las dificultades/facilidades que encuentran. **Metodología:** Estudio de corte transversal realizado mediante un cuestionario estructurado, con muestra significativa de médicos asociados a la Associação de Ginecologia e Obstetrícia do Estado do Rio de Janeiro. Los participantes respondieron preguntas sobre datos personales, ubicación del ejercicio de la profesión, procedimientos médicos, experiencias y actitudes en la consulta ginecológica y también brindaron su opinión sobre la necesidad de un entrenamiento específico para la atención de este grupo de usuarios. Se ha utilizado el test Chi-cuadrado para la comparación entre proporciones. **Resultados:** Hubo predominancia de los participantes del sexo femenino (62,3%), edades entre los 25 y 35 años (39,3%) y con más de 20 años de conclusión de curso académico (38,2%). La contracepción fue la razón más frecuente de la consulta de las adolescentes. Se observó, cierto temor de algunos en cuanto a la indicación del método hormonal a esta población. El principal obstáculo a la atención de las adolescentes señalado por los entrevistados fue el mayor tiempo de duración de la consulta. Los participantes pusieron de relieve la importancia de la capacitación profesional específica hacia la atención de adolescentes y de la realización del examen colpocitológico rutinariamente. **Conclusión:** Los médicos ginecólogos estiman que la asistencia ginecológica de calidad para adolescente incluye entrenamiento profesional específico, pues la consulta ginecológica es un espacio privilegiado para la promoción de la salud y prevención de agravios derivados de la práctica sexual sin protección.

**PALABRAS CLAVE:** *Adolescencia, consulta, ginecología*

## SUMMARY

**Objectives:** To know the attitudes and procedures of gynecologists who attend teenagers and to evaluate the difficulties/facilities found in the work with this sort of patients. **Methodology:** A study of transverse cut achieved through a structured list of questions, with prominent sample of doctors associated to the Gynecology and Obstetrics Association of Rio de Janeiro. The participants answered questions about personal data, working place, medical procedures, previous experience and location in gynecological attendance. They also gave their opinion about the necessity of specific treatment to teenagers. The Chi-square test was also utilized to make comparisons of proportions. **Results:** There was a predominance of female participants (62,3%), ages between 25 to 35 (39,3%), and with over 20 year graduates (38,2%). Contraceptive methods were the biggest reason for gynecological consultation among adolescents. Younger and female

gynecologists as well as the ones recently graduated adopted a less conservative posture during the consultation. The main obstacle to the attendance pointed by the doctors was the biggest duration time of the consultation. The participants highlighted the importance of specific professional training to the attendance of adolescents and the importance of more frequently colposcopic exams. *Conclusion:* In gynecologists' point of view, a good gynecological care towards adolescents includes specific professional training, since the gynecological consultation is a privileged area to promote health and prevention of problems originated from unprotected sexual habits.

**KEY WORDS:** *Adolescence, consultation, gynecology*

## INTRODUCCIÓN

La adolescencia se caracteriza como un periodo de transformaciones y se vuelve objeto sistemático de una serie de cuidados, atenciones e intervenciones, con el intento de garantizar una transición satisfactoria a la vida adulta que atienda a determinadas expectativas sociales (1). Aunque los programas de atención a este público ya están siendo puestos en funcionamiento hace mucho, se observan cambios significativos en el conjunto de rasgos peculiares que caracterizan la morbimortalidad de esta población, con un aumento de problemas que podrían evitarse por medidas de prevención y de promoción de salud.

Algunos profesionales presentan dificultad con las cuestiones propias de la clientela adolescente, que hacen cargo de la concientización y compromiso con la prevención de los agravios a la salud, y tienen como foco la iniciación sexual precoz, los riesgos de enfermedades de transmisión sexual y el embarazo no planeado (2).

En el intento de contribuir para la mejora de la atención prestada a esta población, las autoras buscaron estudiar la relación del médico con la adolescente durante la consulta ginecológica, con el objetivo de evaluar las principales dificultades existentes y conocer las actitudes y las conductas de los ginecólogos al atender a este público.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de corte transversal hecho a través de un cuestionario estructurado. La investigación se desarrolló junto a una muestra representativa de ginecólogos comúnmente matriculados en la Asociación de Ginecología y Obstetricia del Estado de Río de Janeiro (SGORJ) y que tienen sus catastros actualizados, incluyendo dirección electrónica.

Los criterios de inclusión adoptados tuvieron el fin de obtener una muestra que fuera heterogénea y, por lo tanto, representativa. Fueron selecciona-

dos aquellos que atienden en ginecología; sin restricción de edad; de ambos sexos; independiente de los años de experiencia profesional, que ejercen sus actividades en el sector público y/o privado y cuya clientela está compuesta por pacientes adultos y adolescentes. El incumplimiento de cualquiera de los criterios descritos se convirtió en el elemento de exclusión para este estudio.

En primer lugar se realizó un estudio piloto para el perfeccionamiento del instrumento. La recopilación de datos se llevó a cabo desde julio de 2009 a mayo de 2010. Los ginecólogos fueron invitados a participar a través de un mensaje por correo electrónico, de SGORJ, que contenía las explicaciones sobre el estudio, el cuestionario y también el término para dar su consentimiento. Se juzgó este recurso como más adecuado, en razón de la existencia de cuestiones posibles de coacción si fueran respondidas en presencia de un entrevistador.

El guión se dividió en dos partes y se elaboró a partir de los campos de conocimiento para el estudio. Primeramente se han incluido los datos personales como: edad, sexo, estudios, tiempo de ejercicio de la profesión y también la ubicación de la práctica profesional (servicio público y/o privado). En la segunda parte se abordaron los temas pertinentes a la práctica del entrevistado, además de la observación de sus conductas, experiencias y actitudes ante los diversos aspectos presentes en el contexto de la consulta ginecológica hacia esta población. En esta última fase, se cuestionaron los participantes cuanto a la relación médico y adolescente, según sus expectativas e impresiones. Se interrogaron sus opiniones en cuanto a la necesidad de un entrenamiento específico para la atención a este grupo de edad.

Para evaluar la confiabilidad del instrumento, se realizó el pre-test de las entrevistas en dos momentos distintos. Todas las variables estudiadas presentaron valores de porcentaje de conformidad por encima de los 90% de la estadística Kappa, que asegura, así, la confiabilidad y la validez del instrumento.

Este estudio fue previamente aprobado por el

Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Estado de Río de Janeiro (UERJ). Cumplió con los principios éticos que figuran en la Declaración de Helsinki y en la resolución 196/96 del Consejo Nacional de Salud.

## RESULTADOS

Características de los ginecólogos entrevistados. Contestaron el estudio 191 ginecólogos. De estos, el 62,3% eran del sexo femenino. Los médicos más jóvenes ( $\leq 35$  años) representaron el 39% de los entrevistados; aquellos entre 36 y 59 años al 48,7% y los mayores de 60 años sumaron 12%. Se señalaron algunas cuestiones propuestas con más de una opción, por eso hubo un número total (N) de múltiples respuestas. La población del estudio fue evaluada en relación con el momento de su licenciatura y de éstos 61,2%, tenían más de 11 años de licenciados. Este público, en su gran mayoría (65%), tuvo la residencia médica como especialización. Algunos participantes (29,8%) tenían otro diploma de postgrado, incluso (20,4%) asistieron el postgrado *Strictu Sensu* (Maestría, Doctorado y Postdoctorado). Los participantes de la investigación contestaron que ejercían sus actividades tanto en situaciones públicas como privadas, siendo que la mayoría trabajaba en un consultorio privado (60,4%).

*La experiencia de los profesionales en la consulta ginecológica para la clientela adolescente.* El principal motivo relatado por los entrevistados que requerían atención ginecológica en este grupo de edad, fue la búsqueda por orientación en anticoncepción (48,9%), por infecciones ginecológicas (30,8%), para acompañamiento prenatal (12,2%) y por otros motivos (8,1%), como alteraciones del flujo menstrual, exámenes de rutina y distintas dudas. Los médicos, sin embargo, consideran las enfermedades de transmisión sexual (ETS) (46,8%) el tema más importante a abordar durante una consulta, luego la anticoncepción (36,4%) y orientaciones sobre la higiene (13,6%).

Los investigados afirmaron que la orientación anticoncepcional debería iniciarse luego de la menarquía (47,1%) y que se debería enfatizar la importancia del uso de condones ya en la primera consulta (51%). La gran mayoría (94,1%) prefirió explicar siempre a lo largo de la atención sobre la doble protección a las adolescentes. La indicación de la anticoncepción de emergencia (AE) ocurre, con preferencia, por falla del método que ya se estaba utilizando en 60,6% de los casos. En atención a la solicitud del paciente, y en la ausencia de métodos anticonceptivos, 81% de los médicos prefieren prescribir anticonceptivos hormonales. En la

Tabla I, se puede verificar como fueron descritas las orientaciones anticoncepcionales.

En la práctica clínica de los ginecólogos, las ETS más encontradas en este grupo de edad fueron: VPH 83,8%; clamidia 8,9% y sífilis 3,1%. Sobre el examen colpocitológico, el 80,4% de los médicos respondieron que se lo debería realizar luego de que la joven inicia su actividad sexual. Los ginecólogos (43,0%) consideraron importante la calidad de la consulta ginecológica para prevención del cáncer cervical.

*Opinión de los entrevistados sobre la asistencia prestada a las adolescentes.* Las opiniones de los ginecólogos sobre la atención a las adolescentes fueron diversas, como se observa en la Tabla II. Se consideró como principal traba el hecho de ser una consulta más prolongada (36,2%). Y gran parte de los participantes (58,8%) respondió que sería la baja incidencia de patologías graves la causa que facilita la atención a esta población.

Sobre la calidad de la consulta ginecológica, alrededor de la mitad de los médicos (46,1%) respondió que sería importante un entrenamiento específico para aquellos profesionales que desean atender a este grupo de edad; mientras 21,5% de ellos piensan que sería mejor si se ofreciera una capacitación para todos con el fin de tener condiciones para la atención de adolescentes; 27,7% afirmaron ser suficiente sólo la motivación del médico y sólo 4,7% juzgaron innecesaria esta habilitación.

## DISCUSIÓN

En las últimas décadas, ha habido un crecimiento de la investigación científica en las áreas de las ciencias humanas y biológicas. Se ha dado gran énfasis al estudio de la adolescencia, periodo en que la capacidad reproductiva y las habilidades cognitivas y sociales de los individuos son adquiridas (3), enseñando la relevancia de la temática entre los profesionales de salud.

Aunque la muestra estudiada ha sido muy heterogénea y pueda considerársela representativa de los médicos ginecólogos, es posible que haya ocurrido algún sesgo de selección, que en este caso, llevaría a una proporción sobrestimada de médicos de postgrado. Sin embargo, la presencia de participantes con más títulos académicos no comprometería los resultados clínicos obtenidos, al contrario, sólo reforzaría los resultados significativos que hay en esta investigación. Se cree que las limitaciones del estudio fueron compensadas por el hecho de que el cuestionario fue respondido sin la presencia de los entrevistados, lo que brindó a los profesionales menor coacción a lo largo del llenado, volviendo las respuestas más confiables (4).

**Tabla I**  
**DISTRIBUCIÓN DE LAS RESPUESTAS DE LOS MÉDICOS ENTREVISTADOS SOBRE LA**  
**ORIENTACIÓN EN ANTICONCEPCIÓN DURANTE LA CONSULTA GINECOLÓGICA**  
**DE LA ADOLESCENTE**

Variable	Categoría	Frecuencia	(%)
Anticoncepción	Después de la menarca	90	47,1
	Después de la sexarca	41	21,5
	Evita en < 15 años	20	10,5
	Cuando se solicita	40	20,9
Uso de condones (1)	Primera consulta	106	51,5
	Cuando se solicita	47	22,8
	Después del inicio de la actividad sexual	33	16,0
	Ante las dudas	20	9,7
Doble protección (2)	No orienta	2	1,1
	Siempre orienta	176	94,1
	Cuando se solicita	8	4,3
	Algunos casos	1	0,5
Píldora del día siguiente (3)	Después de la violación	15	7,8
	Falla en el método	117	60,6
	En la ausencia de anticoncepción	58	30,1
	No recomienda	3	1,6
Anticoncepción hormonal (4)	Cuando se solicita	158	81,0
	Acompañada por el responsable	3	1,5
	Después del inicio de la actividad sexual	33	16,9
	No prescribe	1	0,5

(1) N = 206 respuestas. (2) N = 187 respuestas. (3) N = 193 respuestas. (4) N = 195 respuestas.

**Tabla II**  
**OPINIÓN DE LOS MÉDICOS ENTREVISTADOS SOBRE LA CONSULTA**  
**GINECOLÓGICA EN LA ADOLESCENCIA**

Variable	Categoría	Frecuencia	(%)
Trabas (1)	Más remiso	68	36,2
	Difícil relación	13	6,9
	Anticonceptivos para pacientes muy jóvenes	27	14,4
	Otros*	46	24,4
	Ninguno	34	18,1
Facilidades (2)	No hay	40	20,6
	Consulta rápida	15	7,7
	Ausencia de patologías graves	114	58,8
	Otros**	25	12,9

(1) N = 188; 3 médicos no respondieron a esta pregunta. (2) N = 194; 3 entrevistados respondieron más de una opción. \*Afirmaron considerar obstáculos a la asistencia de este grupo de edad: la presencia de madres dominadoras, la inmadurez de las jóvenes y la no adhesión al tratamiento propuesto. \*\*Opinaron que existe facilidad en esta atención debido a factores distintos como la aceptación de orientación educativa, fácil comunicación y relación.

La predominancia de ginecólogos del sexo femenino de distintos grupos de edad, en este estudio, acompaña una tendencia ya verificada por otros trabajos. Machado (1997) (5), observó la existencia de una "transición de género" en la actividad médica en Brasil, ya que a partir de la década de los 70 ha ocurrido una elevada feminización en el área, además de una expansión en número, y se espera un crecimiento de profesionales mayores, como ha ocurrido en la población de un modo general. Trabajos sobre el perfil del médico brasileño comprobaron que la constitución etaria era predominantemente joven, con 65% de ellos menores de 45 años de edad y que ejercían sus actividades hace menos de 15 años (5,6).

En lo relacionado a las actividades profesionales, gran parte demostró elevada experiencia, con especialización en el área, y ya habiendo cursado residencia considerada el patrón de oro dentro de la sociedad médica. Muchos de ellos, incluso, con otros cursos. Se observó también la sobrecarga de trabajo, constatada por el hecho de que parte ponderable del universo evaluado presentaba varios vínculos para su supervivencia. La consecuencia directa de eso es un gran desgaste físico y mental, que puede comprometer la calidad de atención. Estudios muestran que cada vez más este profesional pasó a vivir del trabajo asalariado o de los convenios con los planes privados de salud complementaria. Su sueldo alcanzó niveles muy bajos, y lo llevó a la acumulación de dos, tres o más empleos, lo cual demanda gran número de horas semanales de servicio (5,7).

En relación a la orientación anticonceptiva dada por los ginecólogos con predominancia para las adolescentes ya sexualmente iniciadas, cabe resaltar que la madurez sexual de las jóvenes está ocurriendo precozmente (8), con conocimientos todavía inadecuados (9). Por esta razón, la orientación dada por el médico a aquéllas que ya tienen actividad sexual o están a punto de iniciarla, debe enfatizar las responsabilidades provenientes de esta decisión y también la prevención de las enfermedades transmitidas sexualmente.

Se observó que la doble protección fue la orientación de casi todos los entrevistados. El uso de dos métodos es un procedimiento reciente y no aceptado por todas las usuarias. Por lo tanto compete a los ginecólogos evaluar las necesidades individuales y ayudar a la paciente para una decisión futura.

Aunque la mayoría de los participantes hubiera recetado anticonceptivos hormonales cuando lo pedía la joven, se observó, todavía, cierto temor de algunos en cuanto a la indicación del método hormonal a esta población. Sin embargo, se debe

resaltar que el médico en la consulta y su paciente pueden decidir por la anticoncepción si la juzgan la mejor opción para la salud de la joven. Si sucede la prescripción de los anticonceptivos hormonales para las adolescentes menores de 14 años, se deberá tomar en cuenta la solicitud de la propia niña, respeto a los casos de elección, independiente de la edad, sin constituirse en acto médico ilícito (10).

Todavía hay un tabú en lo que se dice respecto a la prescripción de la anticoncepción de emergencia. Se creó esta forma de anticoncepción para usarse una sola vez, como una opción ante una situación de emergencia y no de forma regular en el control de natalidad, pues es menos eficaz que otras formas de anticoncepción. Aunque un número elocuente de investigadores afirmara prescribir este método siempre que hubiera una relación desprotegida, algunos entrevistados pusieron de relieve que sólo indicarían el método en situaciones de violación y una pequeña minoría no recomendaría jamás su empleo. Algunos ginecólogos argumentaron que al prestar información sobre este método a sus pacientes, permitirían que las jóvenes lo usaran de forma indiscriminada o incluso que cambiaran el uso del condón por esta opción de anticoncepción. Estudios sobre el tema afirman que la AE es usada por las jóvenes dentro de la prescripción y no hay cualquier indicador o tendencia al uso abusivo o indiscriminado de este método (11,12).

En la experiencia clínica de los médicos, el virus del Papiloma Humano (VPH) se presentó como la más frecuente enfermedad transmitida sexualmente en la población adolescente, aunque hacen mención a la clamidia y a la sífilis, pero con menor ocurrencia. Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (13) relatan el aumento de la frecuencia de las ETS en edades cada vez más tempranas. Aproximadamente 40 tipos infectan la región genitoanal y otras mucosas corporales, siendo que algunos tipos se consideran de alto riesgo oncogénico (14,15). En Estados Unidos es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, con alta prevalencia entre las jóvenes que ya empezaron su vida sexual (14). Muchas veces son infecciones asintomáticas y transitorias y pueden asociarse con anomalías citológicas. Por lo general, el 90% de las infecciones recientes desaparecen en hasta 2 años (16). Sin embargo, persisten aquéllas con tipos de VPH de alto riesgo y que pueden progresar hacia lesiones precancerosas y en algunas ocasiones hasta el cáncer. Causa preocupación la creciente tasa de esta infección en este grupo de edad, ya que las jóvenes tienen muy poca o ninguna información. La población femenina todavía no sabe de las potenciales complicaciones a largo

plazo causadas por esta infección, como el cáncer cervical (17).

La reciente aprobación de la vacuna para la prevención de la infección por este virus promete la reducción de ese tipo de cáncer (18). Persisten las controversias en relación al costo-beneficio, tiempo de protección y la necesidad de dosis de refuerzo (19). El American College of Obstetricians and Gynecologists (20) recomienda que la vacunación contra el VPH debe ofrecerse desde los 9 hasta los 26 años, pero enfatiza que debe mantenerse el rastreo citológico de forma regular.

En este público, los exámenes colposcitológicos suelen presentar más anormalidades en comparación con las mujeres adultas, pero con frecuencia son lesiones de menor gravedad y con altas tasas de regresión (21). Delante de este cuadro se percibe la importancia de que el examen colposcitológico sea ofrecido siempre durante la consulta, a todas las adolescentes sexualmente activas y principalmente a aquéllas que nunca fueron sometidas a este procedimiento, pero que ya empezaron su vida sexual. Debido a las altas tasas de atipias cervicales en este grupo de edad, la mayoría de los entrevistados ha coincidido en que la medida más eficaz para disminuir los índices de cáncer cervical en Brasil sería la mejora en la calidad de la consulta ginecológica, con el fin de implantar una rutina ginecológica desde la edad precoz.

En esta investigación se ha constatado que el mayor obstáculo a la consulta de las adolescentes es la carencia de una atención más detenida. El ideal sería que este tipo de atención pudiera realizarse por un profesional que se propusiera escuchar, acoger y acompañar a la joven (22). Es necesario, por lo tanto, ampliar el campo de percepción clínica, con el fin de buscar en otras áreas del conocimiento humano y científico, respuestas más adecuadas a las quejas y síntomas, bajo el riesgo de desarrollar una actuación superficial, ineficaz y de baja acción resolutoria (23). En la consulta, la buena relación con la adolescente es fundamental. Es siempre circundado de expectativa por la joven el profesional que la atenderá, en especial cuando se trata del ginecólogo (24).

Si consideramos las particularidades y las dificultades de la atención a este público, el entrenamiento de los profesionales tendría un impacto positivo en salud del adolescente. Éstos necesitan estar capacitados para informar, orientar y aconsejar a las adolescentes en cuestiones relacionadas a la sexualidad. Sería interesante una capacitación que se extendiera a todos los ginecólogos, ya que la mayoría de los servicios no dispone de funcionarios para la atención exclusiva de esta población.

En esta investigación se ha considerado esencial motivar al propio médico. La motivación y la dedicación en relación a sus actividades, muchas veces se encuentran comprometidas por el múltiple empleo provocado por los bajos sueldos (25).

En la consulta ginecológica es fundamental un profesional que posea empatía y que sea amable, de modo que pueda crear un ambiente que facilite la estimulación de la adolescente a asumir, poco a poco, la responsabilidad por su propia salud. Los ginecólogos deben prepararse para respetar la autonomía de libre elección y ofrecer información y acompañamiento adecuado para garantizar asistencia de calidad a la joven.

## CONCLUSIÓN

Con el fin de brindar atención ginecológica de calidad para los adolescentes, se requiere que los médicos tengan una formación complementaria sobre las características específicas de este grupo de edad. El estudio también señala la importancia de instituir el examen colposcitológico como rutina para las mujeres a partir de la adolescencia, una vez que ocurre la iniciación sexual.

La consulta ginecológica de adolescentes se muestra como un espacio privilegiado en el que ellas encuentran no sólo la resolución de dolencias y patologías, pero también comprensión y apertura para el diálogo. Posibilita al profesional una gran oportunidad para brindar la orientación sobre cómo cuidarse, la adquisición de hábitos saludables, actitudes de protección de la salud, de prevención del embarazo no deseado y de las ETS. Se recomienda que la atención considere aspectos globales de la vida de la adolescente, para brindar una atención diferenciada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Altmann H. A sexualidade adolescente como foco de investimento político-social. Ed Revista (Belo Horizonte) 2007;46: 287-310.
2. Pereira SM. Contracepção hormonal oral na adolescência: uma boa opção [dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2006.
3. Souza MM, Borges IK, Medeiros M, Teles SA, Munari DB. A abordagem de adolescentes em grupos: o contexto da educação em saúde e prevenção de DST. J Bras Doenças Sex Transm 2004;16:18-22.
4. Medronho R, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL (eds.). Epidemiologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009.
5. Machado MH. Os médicos no Brasil: um retrato da realidade. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997.
6. Vieira ALS, Amâncio Filho A, Machado MH, Moisés MNM, (orgs). Trabalhadores de saúde em números.



- Rio de Janeiro: Fiocruz; 1998.
7. Bittar OJNV. O mercado médico no Brasil. *Rev Admin Pú* 1999;33:55-66.
  8. Renepontes P, Eisenstein E. Gravidez na adolescência: a história se repete. *Adol & Saúde* 2005;2:11-5.
  9. Martins LBM, Costa-Paiva L, Osisc MJD, Sousa MH, Pinto Neto AM e Tadini V. Conhecimento sobre métodos anticoncepcionais por estudantes adolescentes. *Rev Saúde Pública* 2006;40(1):57-64.
  10. Taquette SR, Vilhena MM, Silva MM, Vale MP. Conflitos éticos no atendimento à saúde de adolescentes. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:1717-25.
  11. Pereira SM. Rompendo preconceitos sobre a utilização da anticoncepção de emergência para as adolescentes. *Adol & Saúde* 2010;7:31-6.
  12. Brasil. Ministério da Saúde. Anticoncepção de emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde. Brasília: Departamento de Ações Programáticas Estratégicas; 2005.
  13. Organização Mundial de Saúde. Relatório mundial sobre violência e saúde: prevenção. Genebra: OMS; 2002.
  14. Revzina NV, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. *Int J STD AIDS* 2005;16 528-37.
  15. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng Q, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis* 2006;33:502-8.
  16. Longatto Filho A, Etlinger D, Gomes NS, Cruz SV, Cavalieri MJ. Frequência de esfregaços cervico-vaginais em adolescentes e adultas: revisão de 308.630 casos. *Rev Inst Adolfo Lutz* 2003;29:31-4.
  17. Giles M, Garland S. A study of women's knowledge regarding human papillomavirus infection, cervical cancer and human papillomavirus vaccines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:311-5.
  18. Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing group, Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, Rader JS, Wright J. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 552-562.
  19. Gérvas J. La vacuna contra el virus del papiloma humano desde el punto de vista de la atención primaria en España. *Rev Bras Epidemiol* 2008;3:505-11.
  20. American College of Obstetricians and Gynecologists. HPV Vaccine - ACOG Recommendations. Disponible en: [http://www.acog.org/departments/dept\\_notice.cfm?recno=7&bulletin=3945](http://www.acog.org/departments/dept_notice.cfm?recno=7&bulletin=3945).
  21. Moscicki A, Shiboski S, Hills N, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364: 1678-83.
  22. Diniz CS, Cunha CF, Ferreira RA. Medicina do adolescente: avaliação de uma experiência de ensino interdisciplinar. *Rev Med Minas Gerais* 2008;18:173-8.
  23. Fernandes JCL. A quem interessa a relação médico-paciente? *Cad Saúde Pú* 1993;9:21-7.
  24. Peremans L, Hermann I, Avonts D, Van Royen P, Denekens J. Contraceptive knowledge and expectations by adolescents: an explanation by focus groups. *Patient Ed Counseling* 2000;40:133-41.
  25. Rodriguez-Neto E. Reorientando o setor saúde no Brasil: desafios para a prática e a educação médicas. *Divulgação Saúde Deb* 1996;14:66-74
-

## Trabajos Originales

# Estudio descriptivo del cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España

Tamara Illescas M. <sup>1</sup>, Pluvio Jesús Coronado M. <sup>2</sup>, María Dolores Ortega H. <sup>3</sup>,  
Patricia Soler R. <sup>2</sup>, Gloria Costa M. <sup>2</sup>, Joaquín Montalvo M. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clínica Delta. <sup>2</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, <sup>3</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

## RESUMEN

*Antecedentes:* El cribado combinado de cromosomopatías, fundamentalmente trisomía 21, en el primer trimestre de gestación, se introdujo en los años '90 y está basado en un cálculo del riesgo a través de la combinación de la edad materna, la translucencia nucal fetal (TN), y los marcadores bioquímicos maternos (PAPP-A y fβHCG). Mediante esta combinación de marcadores se obtiene una sensibilidad para aneuploidías del 85-90%, con una tasa de falsos positivos (FP) del 5%. *Objetivo:* El propósito de este trabajo es describir la población cribada y analizar los resultados desde la implantación de la técnica en nuestro centro. *Método:* Estudio observacional de la población gestante que acudió para cribado de cromosomopatías durante el primer trimestre de la gestación al Hospital Clínico San Carlos, desde julio de 1999 hasta diciembre de 2009. *Resultados:* El tamaño muestral fue de 21.194 gestaciones simples, con un 12,5% de mujeres con más de una gestación y 141 casos de aneuploidía (6,6‰). Se describe las características de la población y el comportamiento de las variables estudiadas. La sensibilidad del cribado combinado fue del 70%, con una tasa de FP de 2,3%. *Conclusión:* La tasa de detección del cribado combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación, es menor que la publicada en la literatura, aunque ha ido mejorando con los años, probablemente por una mejor formación de los ecografistas. En contraposición, la tasa de FP es muy baja.

**PALABRAS CLAVE:** *Cribado, aneuploidías, primer trimestre, gestación*

## SUMMARY

*Background:* Screening for aneuploidies, mainly trisomy 21, during the first trimester of gestation, was introduced in the '90s and is based on a calculation of the risk through the combination of maternal age, nuchal translucency (NT) and biochemical parameters (PAPP-A and fβHCG). By means of this combination we can obtain a detection rate for aneuploidies of 85-90%, with a false positive rate of 5%. *Objective:* To describe our population and analyze our results related to combined screening for aneuploidies, during the period of time it has been performed in our hospital. *Methods:* Observational study of all pregnant women who attended Hospital Clínico San Carlos for screening of chromosomopatías during first trimester of gestation, from July 1999 to December 2009. *Results:* Sample size was 21,194 single pregnancies, with 12,5% of women with more than one gestation, and 141 cases of aneuploidy (6,6‰). We describe the characteristics of our

population and the distribution of the parameters studied. Combined screening had a detection rate of 70% with a false positive rate of 2,3%. *Conclusion:* Screening for aneuploidies during first trimester of gestation, in Hospital Clínico San Carlos, has a lower detection rate than previously reported. However, the false positive rate is very low.

**KEY WORDS:** *Screening, aneuploidies, first trimester, pregnancy*

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico prenatal de cromosomopatías requiere de técnicas invasivas de alto coste, que implican cierto riesgo de pérdida fetal, y que deben ser realizadas por personal especializado.

Desde que se planteó la necesidad de un cribado poblacional, para la detección de individuos con alto riesgo de cromosomopatía, se ha diseñado diferentes estrategias, cada una de las cuales gana en complejidad para mejorar en sensibilidad (S), con una tasa de falsos positivos (FP) aceptable.

El cribado combinado de cromosomopatías, fundamentalmente para trisomía 21, en el primer trimestre de gestación, se introdujo en los años '90 y está basado en un cálculo del riesgo a través de la combinación de la edad materna, la translucencia nuchal fetal (TN), y los marcadores bioquímicos maternos como la fracción libre de la cadena  $\beta$  de la gonadotropina coriónica (f $\beta$ HCG) y la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) (1).

Mediante esta combinación de marcadores se obtiene una sensibilidad del 85-90%, con una tasa de FP del 5%. Aunque está diseñado con algoritmos específicos para trisomías 21 y 18, detecta además el 80% de las trisomías del cromosoma 13, el 96% de los síndromes de Turner y el 62% de las demás aneuploidías sexuales (2).

Los marcadores TN, PAPP-A, f $\beta$ HCG son independientes de la edad materna (3,4), requisito necesario para poder combinarlos en un algoritmo multivariante de riesgo. Tampoco se halló asociación entre marcadores bioquímicos y ultrasonográficos (5). La introducción de parámetros bioquímicos en el cribado aumenta la tasa de detección en un 16%, respecto a la sensibilidad del cribado basado únicamente en la edad materna y la TN (3). Para el cálculo del riesgo, se multiplica el riesgo a priori obtenido por la edad materna, por las razones de probabilidad obtenidas a partir de las desviaciones de la medida de la TN, la f $\beta$ HCG, y la PAPP-A, de sus respectivas medianas.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio descriptivo, desde su implantación, del cribado combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de toda la población gestante del Área Sanitaria 7 de la Comunidad de Madrid, que ha acudido para cribado de cromosomopatías durante el primer trimestre de la gestación al Hospital Clínico San Carlos, desde la instauración de la técnica en julio de 1999, hasta diciembre de 2009. Se estima que nuestra muestra (n=21.194) corresponde a más del 80% de la población total del área.

Se incluyó a pacientes con gestaciones simples, con feto vivo y edad gestacional entre 11 y 13+6 semanas (longitud cráneo-caudal o CRL entre 45 y 84 mm), confirmada por ultrasonido. Con la base de datos original, se analiza y describe las características de la población y del método de cribado utilizado. Los valores se expresan en promedio, mediana, desviación estándar ( $\pm$  DE), y rango intercuatílico (rango IC). Se calcula la sensibilidad (S) y la especificidad (E) de la metodología de cribado.

## RESULTADOS

En el periodo analizado se realizó cribado combinado de cromosomopatías en el primer trimestre a 21.363 pacientes con gestación simple en curso. Tras excluir 169 casos por errores en el procesamiento de datos, quedó una muestra de 21.194. La distribución de las pacientes cribadas en cada uno de los años se muestra en la Figura 1.

El cribado consistió en ecografía entre las semanas 11 y 13+6, con medida de la CRL y de la TN; analítica de sangre, el mismo día de la ecografía, para determinación de los parámetros bioquímicos PPAP-A y f $\beta$ HCG; y cálculo del riesgo combinado considerando el riesgo a priori por la edad materna, el calculado a partir de la medida de la TN y (con las correcciones pertinentes según peso materno, hábito tabáquico o presencia de diabetes) el obtenido de los marcadores bioquímicos. Se consideró un resultado de riesgo aumentado de cromosomopatía cuando el riesgo combinado fue  $\geq$  1/270, y en tal caso se ofrecía a la paciente una prueba de diagnóstico genético prenatal.

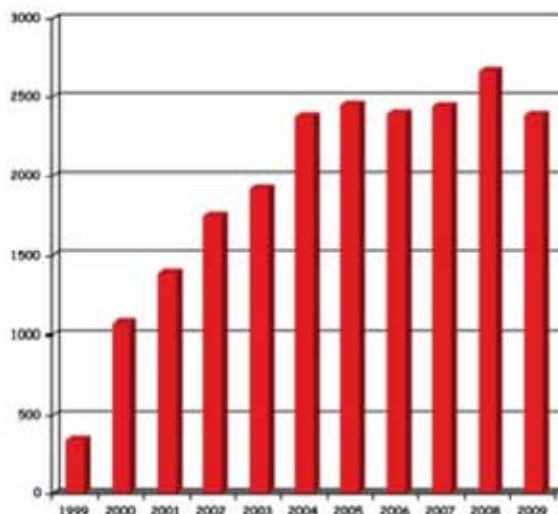


Figura 1. Pacientes cribadas cada año (1999 - 2009).

Las características demográficas de la población se presentan en la Tabla I; la distribución de los valores de PAPP-A, fβHCG, TN y sus MoM (múltiplos de la mediana), en la Tabla II.

La distribución por razas fue la siguiente: blanca 70,7%, negra 0,7%, amarilla 1,3%, otras 9,1%, desconocida 18,2%. El 15,9% de las pacientes cribadas eran fumadoras. El 2,4% consta como dia-

béticas. El número de gestaciones cribadas y las medianas de los valores de PAPP-A, fβHCG y TN, en cada semana de gestación, se presentan en las Figuras 2 a 5.

Entre toda la población estudiada, hubo un total de 2.230 técnicas de diagnóstico prenatal (10,5% de pruebas invasivas, bien amniocentesis o biopsia corial) y 141 fetos aneuploides (6,6%), de los cuales 14 fueron diagnosticados por estudio de cariotipo después del nacimiento. De las cromosomopatías, 73 fueron casos de trisomía 21.

De los 14 fetos diagnosticados después del nacimiento (9,9% del total de aneuploides), 13 eran casos de trisomía 21, y un caso de delección autosómica. Cuatro de ellos tuvieron un test de cribado de alto riesgo.

De los 127 fetos aneuploides diagnosticados prenatalmente, 32 tenían un resultado de la prueba de cribado combinado de bajo riesgo, luego la técnica invasiva se realizó por otros motivos. Entre ellos, 17 (53%) tuvieron un resultado de riesgo alto, basado en el cálculo por edad + bioquímica.

En nuestra población, teniendo en cuenta sólo la edad, el 33,3% de las pacientes (6.911) tendrían un riesgo  $\geq 1/270$ , que correspondía a 33 años de edad. En este grupo de pacientes había 90 fetos con cromosomopatía, lo cual suponía un 63,8% del total de fetos aneuploides. De ellos, 52 eran fetos con trisomía 21 (71,2% del total de fetos con síndrome de Down).

**Tabla I**  
**DATOS GENERALES DE LA MUESTRA EN ESTUDIO**

	Media	Mediana	± DE	Rango IC
Edad materna (años)	30,6	31	5,3	(27-34)
Peso materno (kg)	62,5	61	11	(55-68)
Edad gestacional en cribado (sem)	11,8	12	0,86	(11,3-12,4)
Edad gestacional en parto (sem)	38,5	39	4,75	(38-40)
Peso del recién nacido (g)	3.201	3.210	521	(2.910-3.545)

**Tabla II**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE PAPP-A, fβHCG, TN Y SUS MoM**

	Media	Mediana	± DE	Rango IC
PAPP-A (mUI/L)	3.704,5	3.061,0	2.884,1	(1.967-4.590)
MoM PAPP-A	1,29	1,13	0,90	(0,78-1,60)
fβHCG (UI/L)	41,7	33,2	37,10	(22,0-51,6)
MoM fβHCG	1,23	1,0	1,09	(0,67-1,51)
TN (mm)	1,31	1,2	0,61	(1-1,5)
MoM TN	0,86	0,80	0,4	(0,67-0,97)

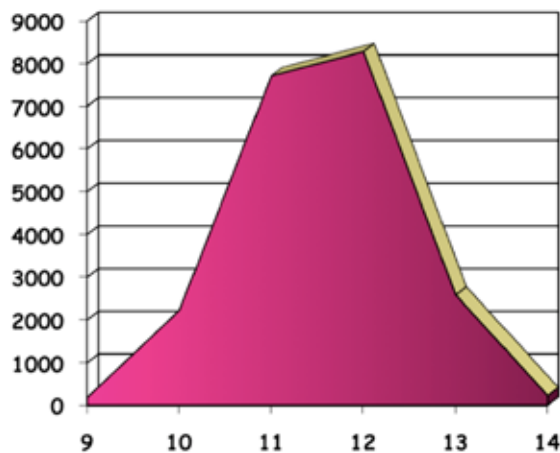


Figura 2. Número de casos cribados en cada semana cumplida de gestación

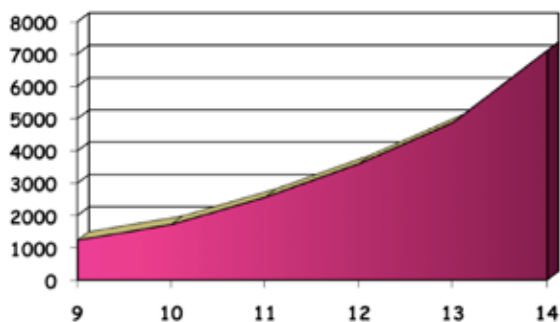


Figura 3. Mediana de los valores de PAPP-A en mUI/L, en cada semana de gestación cumplida.

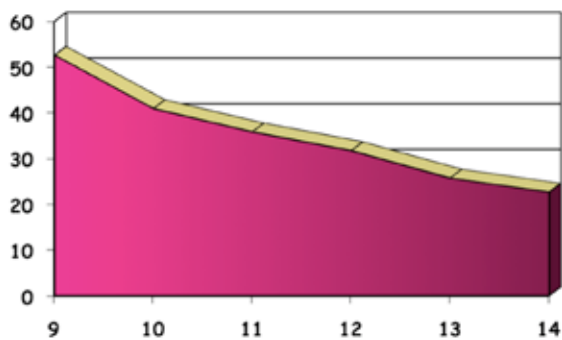


Figura 4. Mediana de los valores de fβHCG en UI/L, en cada semana de gestación cumplida.

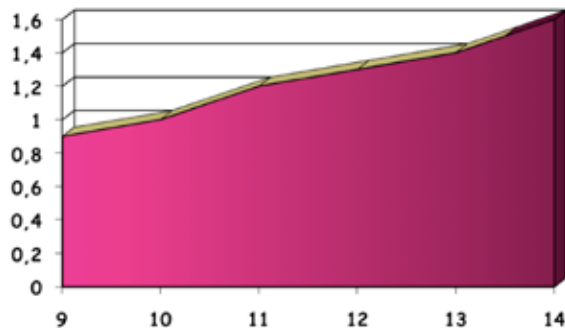


Figura 5. Mediana de los valores de TN en milímetros, en cada semana de gestación cumplida.

Respecto al análisis del riesgo combinado en nuestra población, el cálculo de la sensibilidad (S) y de la especificidad (E) resulta:

$$S = VP / (VP + FN) \rightarrow 99 / (99 + 42) = 0,70 \text{ (70\%)}$$

$$E = VN / (VN + FP) \rightarrow 20127 / (20127 + 465) = 0,9774 \text{ (97,7\%)}$$

Por tanto, la tasa de FN (1 - S) es del 30%, y la de FP (1 - E) es del 2,3%.

La sensibilidad específica para trisomía 21 fue del 72,6% (se detectó 53 de los 73 fetos portadores), con una tasa de FP del 2,3%. Respecto a la combinación de edad + marcadores bioquímicos, la sensibilidad es del 71%, la especificidad del 84%, la tasa de FN del 29% y la de FP del 16%.

Se consiguió detectar, mediante este método, 20 de los 21 fetos con trisomía 18 y 6 de los 11 fetos con trisomía 13, lo que supone una sensibilidad global del 81,25%, y una tasa de detección del 95,2% para síndrome de Edwards y del 54,5% para síndrome de Patau.

La sensibilidad en cada año del periodo de cribado, para el combinado y el de edad + bioquímica, se presenta en la Figura 6.

Hubo 2.343 mujeres con más de una gestación cribada en el primer trimestre (de esta manera, hubo un total de 18.684 pacientes cribadas en nuestra muestra, con un 12,5% de pacientes con más de una gestación). Estas mujeres cursaron un total de 4.852 gestaciones, de manera que 2.191 tuvieron dos, 138 tuvieron tres, 13 pacientes tuvieron cuatro, y una paciente tuvo cinco cribados. Entre estas pacientes con más de una gestación, hubo 53 diagnósticos de aneuploidía.

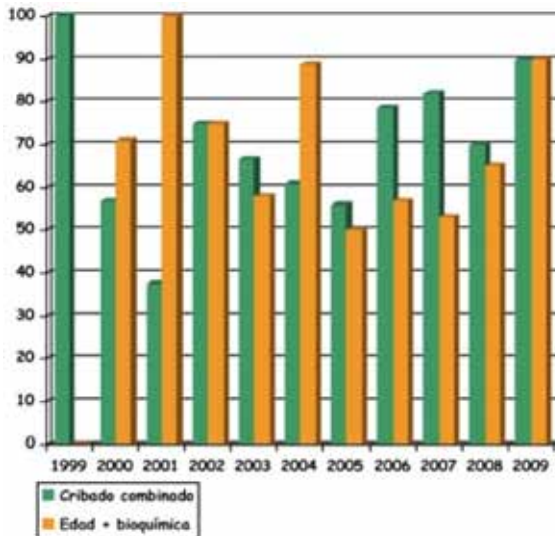


Figura 6. Distribución de la sensibilidad en cada año del periodo de cribado, para la estrategia combinada y para el cribado por edad + bioquímica.

## DISCUSIÓN

El cribado combinado de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación se ha generalizado en muchos países, incluida España, en los últimos diez años. El Hospital Clínico San Carlos fue uno de los primeros en implantarlo en la Comunidad de Madrid. Ello permite disponer de una amplia casuística, cuyo análisis es el objeto de este trabajo.

Desde la implantación del cribado en 1999, el número de pacientes que se acoge a esta estrategia va aumentando hasta hacerse estable en 2004, año a partir del cual se criba en torno a 2.400 pacientes por año.

La edad materna media (y la mediana) de las pacientes está por encima de los 30 años, en concordancia con la tendencia social desde hace unos años de retrasar el momento de la maternidad. Además, aunque en nuestra muestra no se introduce factor de corrección en función de la forma de concepción, recordamos la reciente aparición y progresivo desarrollo de la Unidad de Reproducción Asistida en el Hospital Clínico San Carlos, cuyas pacientes han podido contribuir a un aumento de la edad media materna.

La clasificación por razas que permite el programa informático de cribado, no refleja la situación real de nuestra población. Este programa se adapta mejor a la distribución en los países anglosajones,

con un porcentaje significativo de pacientes de raza negra y amarilla. Sin embargo, nuestra población tiene un porcentaje significativo de pacientes de los países del norte de África y de Latinoamérica, con diversos grados de mestizaje que no pueden ser reflejados, ya que por la clasificación disponible, se ha optado por incluir a todas estas pacientes en el grupo de raza blanca.

La mayoría de las pacientes fueron cribadas entre las 11 y 12 semanas, cumplidas de gestación. Esto sigue la tendencia generalizada a realizar el examen ecográfico en torno a la semana 12, ya que facilita la realización de una valoración anatómica precoz que complementa el propósito de cribado de aneuploidías de la prueba (6,7).

La tendencia de los marcadores respecto a la edad gestacional confirma el comportamiento esperado en función de la biología (5,7,8,9). De esta manera, observamos en nuestra población que, conforme avanza la edad gestacional:

- los valores de PAPP-A aumentan.
- los valores de fβHCG disminuyen.
- la medida de la TN aumenta.

Se realizó una técnica de diagnóstico genético prenatal (amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales) en el 10,5% de la población. La aneuploidía más frecuente es la trisomía 21, que representa más de la mitad de los casos.

De los diagnósticos postnatales, 4 de ellos estaban en rango de alto riesgo; es de suponer que la paciente declinó el ofrecimiento de diagnóstico invasivo por razones personales o miedo a complicaciones de la prueba.

De los 10 falsos negativos de la prueba, que no se logró identificar antes del nacimiento, 6 tenían riesgos que actualmente definimos como intermedios (entre 1/270 y 1/1000), que en la actualidad comienza a manejarse con una actitud de reevaluación ecográfica (con marcadores como el hueso nasal, la valoración de la onda A en ductus venoso, y la presencia de regurgitación tricuspídea) para reajustar el riesgo e incluir a las pacientes definitivamente en la categoría de riesgo alto o bajo, con la actitud consecuente. Esta reevaluación ecográfica es una estrategia actualmente en progresiva implantación.

La tasa de detección teniendo en cuenta solamente la edad materna es baja, y similar a la referida en la literatura. La sensibilidad es algo mayor para síndrome de Down que para todas las cromosopatías en general, probablemente debido a la clara asociación entre edad materna e incidencia de gestaciones con trisomía 21, mientras que no todas las cromosopatías tienen la misma relación directa con la edad materna.

La sensibilidad global del cribado, teniendo en cuenta sólo la edad y la bioquímica, es 71%, similar a la de la literatura y a la obtenida en nuestra población mediante cribado combinado. La diferencia está en que, para una tasa de detección similar, los FP aumentan de un 2,3% con cribado combinado, a un 16% con edad + bioquímica.

Hay otros 32 FN de la prueba de cribado combinado, pero fueron detectados prenatalmente mediante estudio de cariotipo. El motivo por el que se realizó una prueba de diagnóstico invasivo a estas pacientes se desconoce, pero el 53% de estas pacientes tuvo alto riesgo respecto a edad + parámetros bioquímicos.

Otros motivos para la indicación de un cariotipo prenatal (un valor de TN > p95 para su CRL, antecedentes personales o familiares de la paciente, ansiedad materna, otro tipo de marcadores ecográficos de aneuploidías) finalmente resultaron en una sensibilidad del 93%, con una tasa de FP, equivalente al número de técnicas de diagnóstico prenatal realizadas con resultado normal (hubo 127 con resultado de aneuploidía) del 9,9%.

La sensibilidad global del cribado combinado es menor que en algunos de los estudios publicados, aunque estos suelen estar referidos a una tasa de FP del 5%, y la nuestra es del 2,3%. La sensibilidad para trisomía 21, exclusivamente, es similar a la tasa de detección global.

Por una cromosomopatía diagnosticada prenatalmente, se ofreció una prueba invasiva (indicada por cribado combinado de alto riesgo) a casi 5 mujeres que gestaban un feto sano. Es un dato favorable, que indica un alto rendimiento de las pruebas de diagnóstico invasivo, gracias a la baja tasa de FP. Snijders y cols (10), refieren en un estudio sobre el cribado mediante edad materna y TN, la necesidad de 30 pruebas invasivas para diagnosticar un feto afecto de aneuploidía. No se trataba de la misma técnica de cribado, pero con este dato, y pese a que la TN es un potente marcador de forma aislada, podemos hacernos una idea en que medida la introducción de los marcadores bioquímicos puede mejorar el cribado de aneuploidías.

El riesgo de trisomía 13 y 18 se calcula sólo con variables bioquímicas, con una alta tasa de detección para síndrome de Edwards (95,2%), y mucho más débil para síndrome de Patau (54,5%). Sin embargo, a la detección de estas aneuploidías contribuye su frecuente asociación a hallazgos ecográficos de alta expresividad que permiten establecer muchas veces la sospecha diagnóstica. De hecho, todos los casos fueron diagnosticados prenatalmente.

En nuestra población, las medianas de los MoM de PAPP-A y fβHCG se sitúan muy próximas a 1,

lo cual indica que la población de referencia, usada por el programa informático, se aproxima mucho a nuestra muestra. Sin embargo, en el caso de la TN, la mediana de sus MoM es 0,80. La medida de la TN es más dependiente del observador que las determinaciones analíticas y requiere una curva de aprendizaje. Además, hay varios ecografistas y esto aumenta la dispersión de los resultados. La aparente tendencia global, a subestimar ligeramente el valor de la TN, repercutiría en una determinación de riesgos menores, que conllevaría una menor sensibilidad de la prueba de cribado. Al observar la gráfica por años, la tendencia de la sensibilidad es ascendente, probablemente por una mayor formación de los ecografistas.

El estudio multicéntrico de Schielen y cols (11), mostró, para un punto de corte de alto riesgo de 1/250 en el cribado combinado del primer trimestre, una sensibilidad del 71%, con una tasa de FP del 4,7%. También ellos hallaron, en la correcta medición de la TN, una gran posibilidad de mejoría del rendimiento de la prueba.

## CONCLUSIÓN

La tasa de detección del cribado combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación, en el Hospital Clínico San Carlos, es menor que la publicada en la literatura, aunque ha ido mejorando con los años, probablemente por una mejor formación de los ecografistas. En contraposición, la tasa de falsos positivos es muy baja.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618-24.
2. Programa para el screening de síndrome de Down. SsdwLab V 4.1. 2001.
3. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
4. Spencer K, Ong C, Liao W, Nicolaides KH. The influence of parity and gravidity on first trimester markers of chromosomal abnormality. *Prenat Diagn* 2000;20:792-4.
5. Snijders R, Johnson S, Sebire N, Noble P, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:216-26.
6. Screening de cromosomopatías fetales. Documentos de Consenso. SEGO 2000.

7. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-Stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.
  8. Herrera E. *Biología molecular y bioquímica fisiológica*. Segunda Ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana de España, 1991:1154-5.
  9. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. Novena Ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana de España, 1996:1138-9.
  10. Snijders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre Project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;542(9125):343-6.
  11. Schielen PC, van Leeuwen-Spruijt M, Belmouden I, et al. Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice. *Prenat Diagn* 2006;26:711-8.
-



# 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)

---

## Trabajos Originales

# Implementación universal de un cribado de defectos congénitos de garantía en un área sanitaria: área hospitalaria de Valme, Sevilla, España

José A. Sainz B. <sup>1</sup>, Rosa Serrano R. <sup>1</sup>, Ignacio Peral M. <sup>2</sup>, Enriqueta Turmo F. <sup>1</sup>, Antonio Moro O. <sup>2</sup>, Carmen Almeida G. <sup>3a</sup>, Virginia Caballero F. <sup>1</sup>, Rogelio Garrido T. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup> Departamento de Bioquímica, <sup>3</sup> Unidad de Investigación. Hospital Universitario Valme. Sevilla. España.

<sup>a</sup> Estadístico.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La posibilidad de que un recién nacido presente algún tipo de defecto congénito al nacimiento es de un 2-4% y la aplicación de métodos de cribado de cromosopatías y de malformaciones estructurales puede reducir la prevalencia de estos defectos congénitos al nacimiento. **Objetivos:** Demostrar que es posible la implantación de un cribado de malformaciones congénitas de garantía (sensibilidad de diagnóstico para malformaciones estructurales mayores y para síndrome de Down del 80%) y universal (aplicado al 90% de gestantes). Proponemos que la implantación de este cribado supone una disminución de la tasa de los defectos congénitos no diagnosticados al nacimiento a menos del 0,5% de los recién nacidos. **Método:** Estudio prospectivo. Hemos valorado 12.478 gestantes (julio 2006-septiembre de 2009). Método de cribado de defecto congénitos: test combinado asociado a ecografía morfológica (18-22 semanas) **Resultados:** La prevalencia de defecto congénito fue de 2,26% [IC 95%: 1,9-2,5] (282/12478). Valoración ecográfica fue del 99,2% de las gestantes. Tasa de diagnóstico de malformaciones estructurales fue de 79,3% [IC 95%: 74,3-84,4] (196/247) y 95,6% [IC 95%: 91,8-99,3] (110/115) para las malformaciones mayores. Se ofertó un cribado de cromosopatías al 95,1% de las gestantes con una tasa de diagnóstico del 88,5% [IC 95%: 79,9-99] (31/35). **Conclusiones:** Un cribado de defectos congénitos universal y de garantías logró disminuir la prevalencia de defectos congénitos al nacimiento sin diagnosticar a un 0,5%.

**PALABRAS CLAVE:** *Defectos congénitos, malformación estructural, síndrome de Down, cromosopatías, diagnóstico prenatal*

## SUMMARY

**Background:** The probability of a newborn presenting some kind of congenital defect at birth is 2-4% and the application of methods of screening for chromosomal and structural abnormalities can reduce the prevalence of these defects at birth. **Objectives:** The aim of this study is to prove that it is possible to implement a screening for congenital malformations that is standardised (diagnostic sensitivity [Sen]>80% for major structural deformations and Down's syndrome) and universal (90% of pregnant women). We also want to prove that this screening reduces the rate of undiagnosed congenital defects at birth. **Methods:** Prospective study. We assessed 12,478 pregnant women (July 2006- September 2009). A morphological ultrasound (18-22 weeks) and a combined test were carried out as the methods for screening for congenital defects. **Results:** The prevalence of congenital defects was 2.26% [95% CI: 1.9-2.5] (282/12478). The ultrasound

scan was performed on 99.2% of the pregnant women. There was a Sen of 79.3% [95% CI: 74.3-84.4] (196/247) for structural malformation and 95.6% [95% CI: 91.8-99.3] (110/115) for major malformations). Screening for chromosomal anomalies was performed on 95.1% of pregnant women with a Sen of 88.5% [95% CI: 79.9-99] (31/35). *Conclusions:* A standardised and universal screening for congenital defects reduced the prevalence of undiagnosed congenital defects at birth to 0.5%.

**KEY WORDS:** *Congenital defects, congenital malformation, Down's syndrome, chromosomal anomalies, prenatal diagnosis*

## INTRODUCCIÓN

La posibilidad de que un recién nacido presente algún tipo de defecto congénito al nacimiento es de un 2-4% (1), de estos el 60% se deben a malformaciones estructurales y el 12-15 % se deben a cromosopatías (2).

Son dos los métodos de cribado que han demostrado ser útiles en la identificación de defectos congénitos: el cribado de cromosopatías y el cribado de malformaciones estructurales (1,3-7). Sin embargo, estos métodos de cribado se deben de aplicar correctamente para garantizar una buena sensibilidad diagnóstica (sensibilidad del 85% para una tasa de falsos positivos del 5% en el cribado de cromosopatías y una sensibilidad para el diagnóstico de malformación estructural mayor del 60%). Además, estos métodos de cribado se deben aplicar universalmente ya que no existen grupos de riesgo establecido para estas patologías (3).

El objetivo de esta comunicación es demostrar que es posible implantar un cribado estandarizado o de garantías y universal de anomalías cromosómicas fetales y malformaciones estructurales, en gestantes de bajo riesgo para defecto congénito, y también que la implantación de este cribado reduce la tasa de defectos congénitos sin diagnóstico al nacer a menos del 0,5%.

## MATERIAL Y METODO

El estudio incluye un periodo de 3 años (julio 2006-septiembre 2009), con un total de 12.478 gestaciones pertenecientes a nuestra área sanitaria, la cual está conformada por unos 356.318 habitantes.

*Cribado de malformaciones estructurales.* Seguimos la clasificación de malformaciones propuestas por EUROFETUS (9). La ecografía morfológica se realiza a las 20 semanas (18-22 semanas), con consentimiento informado previo y centralizado en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Universitario de Valme, con un tiempo medio para cada ecografía de 20 minutos y realizada por tres ecografistas con gran experiencia (más de 5 años

de dedicación exclusiva en ecografía obstétrica), y dos personas con experiencia limitada (entre 1 y 3 años de dedicación exclusiva) siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (8) y del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (9) sobre la realización de la ecografía morfológica.

Todos los recién nacidos son controlados, por el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España, durante los 3 primeros días tras el nacimiento. En caso de sospecha o diagnóstico postnatal de malformación, se realiza seguimiento pediátrico a los 6 meses y al año. En caso de interrupción del embarazo a los restos abortivos se les realiza estudio anatomopatológico.

*Cribado de cromosopatías.* Se oferta cribado de cromosopatías, con información previa y consentimiento informado, que consiste en el Test Combinado (pregnancy-associated plasma protein A [PAPP-A], free beta-human chorionic gonadotropin [fbHCG], Translucencia Nucal [TN]) en aquellas gestantes que acceden al control gestacional antes de las 13 semanas de gestación y en aquellos casos que el acceso es superior a las 13 semanas se les aplica un Doble Test ( $\beta$ -chain of human chorionic gonadotropin [ $\beta$ -hCG] y Alfa Fetoproteína [ $\alpha$ -FP]).

Las muestras para el Test Combinado fueron obtenidas entre las 8+0 y 12+6 semanas de gestación y para el Doble Test entre las 14+0 y 17+6 semanas de gestación. En todos los casos el espécimen fue suero, que se conservo a 4<sup>o</sup> C hasta su procesamiento (este se produjo en un tiempo medio de 24 horas y máximo de 72 horas). Se emplea el analizador INMULITE 2000 (SIEMENS) y sus correspondientes reactivos (PAPP-A INMULITE 2000; BHCG-F INMULITE 2000; AFP INMULITE 2000). El método utilizado para el análisis fue en todos los casos un enzimoimmuno análisis quimioluminiscente en fase sólida.

El examen ecográfico se realiza por 22 obstetras con formación en ecografía de 11-13+6 semanas para la valoración de la Translucencia Nucal (TN), y de la longitud céfalo-caudal (CRL) por vía abdominal (5MHz) o por vía vaginal (8MHz) si-

guiendo las recomendaciones de la Fetal Medicine Foundation (10).

El software empleado para el cálculo de los índices de riesgo fue PRISCA Typolog versión 4.0. El riesgo individual de una embarazada se estima multiplicando el riesgo a priori debido a la edad materna, por la razón de verosimilitud del perfil de los marcadores empleados (PAPP-A,  $\beta$ HCG-L, TN en el test combinado y AFP,  $\beta$ HCG-L en el doble test) (11,12). Los múltiplos de la mediana (MoM) se corrigen en función de factores maternos como el peso, tabaquismo, diabetes, gemelaridad, FIV y origen étnico (13). Un valor mayor o igual a 1 en 270 s para SD se informa como riesgo elevado y se oferta una técnica invasiva. En caso de síndrome de Edwards el riesgo elevado se considera aquel que el riesgo es  $\geq$  a 1 en 100. También se indica la realización de técnica invasiva ante la identificación de una malformación mayor en la evaluación ecográfica morfológica fetal (20 semanas).

*Requisitos del cribado de cromosopatías y malformaciones estructurales*

*De Garantía:*

*a. Cribado de cromosopatías:* Test Combinado consecutivo y descentralizado (realizado en la consulta básica de obstetricia), con una tasa de diagnóstico para el síndrome de Down del 80% y para todas las cromosopatías del 85% para una tasa de falsos positivos del 5%. En caso de incorporación al control de embarazo en el segundo trimestre, se aplicará un doble test bioquímico con una tasa de diagnóstico del 60% para el síndrome de Down para una tasa de falsos positivos del 15%.

*b. Cribado de malformaciones estructurales:* Ecografía morfológica centralizada con una tasa de diagnóstico para las malformaciones mayores mayor del 80% y para las malformaciones menores mayor del 60%.

*Universal:* Ambos métodos de cribado aplicados al menos al 90% de las gestantes.

*Análisis estadístico.* Para el cálculo del tamaño muestral, en el momento del nacimiento y tras la aplicación del cribado de defectos congénitos, para estimar una disminución esperada del 2,5% en la prevalencia de anomalías congénitas, establecida en el 3% en una población finita de 12.500 embarazadas, fijado un error  $\alpha$  del 5% y una potencia del 80% en una prueba bilateral, se determinó un tamaño muestral de 150 gestantes con anomalías congénitas.

Para estimar una sensibilidad esperada del 85% frente al 75% establecida en la prueba de cribado de cromosopatías para esa misma población, fi-

jados un error  $\alpha$  de 0,045 (4,5% de falsos positivos), una prevalencia de cromosopatías del 0,33% (1 de 300) y una potencia del 80% en una prueba bilateral, resultó un tamaño muestral necesario de 34 embarazadas con cromosopatías.

Para estimar una sensibilidad esperada del 75% frente al 65% establecida en la prueba de cribado de malformaciones estructurales mayores en dicha población, con una tasa de falsos positivos del 1%, una prevalencia de malformaciones del 2% y una potencia del 80% en una prueba bilateral, el tamaño muestral necesario fue de 126 embarazadas con malformaciones.

Todos los tamaños muestrales se determinaron con el programa nQuery Advisor 4.0. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 14.0 para Windows (14).

## RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio hubo un total de 12.478 gestaciones con un número de 12.668 neonatos. En la Tabla I se describen los resultados obstétricos y perinatales del grupo de estudio; 282 fetos (2,26%) [IC 95%: 1,9-2,5](282/12478) presentaban algún tipo de defecto congénito con 78 casos de interrupciones del embarazo (47 por malformación estructural y 31 por cromosopatía). Hubo 35 casos de cromosopatías (prevalencia 0,28%), el síndrome de Down fue el defecto cromosómico más frecuente (28 casos, el 80% de las cromosomopatías).

Se ofertó el cribado de cromosopatías a 12.035 gestantes (95,11% de la población). Se realizó un test combinado en el 86,85% de los casos (10.452 pacientes) y un doble test en el 6,72%. El 6,43% de las gestantes (773 casos) revocaron el cribado. En un 1,81% de los casos (188 gestantes) fue necesaria la reevaluación ecográfica de la TN. Se observaron 35 cromosopatías de las cuales se han diagnosticado prenatalmente 31 casos, (88,5%) [IC 95%: 79,9 a 99](31/35) y 4 niños nacieron con síndrome de Down. En 2 de estos 4 casos de síndrome de Down no diagnosticado, las gestantes no han deseado el cribado de cromosomopatías.

En la Tabla II se describe la sensibilidad y tasa de falsos positivos del test combinado y la de su asociación a la ecografía morfológica para el síndrome de Down y todas las cromosomopatías. En la Tabla III se describen los casos cromosomopatías diagnosticadas y sin diagnosticar.

**Tabla I**  
**RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN EL**  
**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME**

Número de gestaciones	12.478
Número de gestaciones gemelares	267 (2,14%)
Edad media de las gestantes (años)	30,0 ± 5,3 (14-47)
Edad gestacional media al parto (semanas)	38,97 ± 1,6 (24-42)
a: Tasa de parto prematuro <37 semanas	a: 7,1%
b: Tasa de parto prematuro <32 semanas	b: 1,2%
Tasa de cesárea	20,5%
Tasa de recién nacidos con peso ≤ 2500 gramos	7,4%
Tasa de recién nacidos con peso ≤ 1000 gramos	0,34%
Número de recién nacidos vivos	12.622
Número de recién nacidos muertos	46
Número de interrupción voluntaria del embarazo	78

En 247 fetos se presentó algún tipo de malformación estructural, prevalencia del 1,9% [IC 95%: 1,7-2,2]. Hubo 115 casos (46,5%) de malformación mayor, prevalencia de 0,9% [IC 95%: 0,7-0,9]. Las malformaciones estructurales más frecuentes fueron las cardiopatías (28,3%) seguida de las renales (25,9%) y de las del sistema nervioso central (15,7%) (Tabla IV). No fue posible realizar la ecografía morfológica en 59 casos (0,47%) y en el 3,3% de las gestantes (412 casos) fue necesaria la repetición de esta.

La tasa de detección de malformaciones fue del 79,3% [IC 95%: 74,3-84,4] (196 casos diagnosticados) y antes de las 24 semanas del 77,7% [IC 95%: 72,5-82,9] (192 casos) (Tabla IV). Se diagnosticó el 95,5% [IC 95%: 91,8-99,3] (110/115 casos) de las malformaciones congénitas mayores y el 65,1% [IC 95%: 57-73,3] (86/132) de las menores (Tabla IV). Se observaron diferencias en las tasas de diagnóstico en función del sistema anatómico fetal evaluado (Tabla V). Se observó una tasa de falsos positivos del 0,09% [IC 95%: 0,04-0,1] sobre todas las gestaciones (12 casos: 6 casos de la comunicación interventricular, 1 caso de comunicación interauricular, 1 sospecha de coartación de aorta, 1 caso de persistencia de vena umbilical derecha, 1 caso de sospecha de drenaje venoso anómalo y 2 casos de deformidad de las extremidades).

**Tabla II**  
**SENSIBILIDAD Y TASA DE FALSOS POSITIVOS DEL TEST COMBINADO Y SU ASOCIACIÓN A LA**  
**ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA, COMO MÉTODO DE CRIBADO DE LA TRISOMIA 21 Y OTRAS**  
**CROMOSOMOPATÍAS**

	Para trisomía 21		Para todas las cromosomopatías	
	Total de gestaciones	Gestantes que desean cribado de cromosomopatía	Total de gestaciones	Gestantes que desean cribado de cromosomopatía
Sensibilidad del test combinado	71,4% (20/28) [IC 95%: 54,6-88,1]	76,9% (20/26) [IC 95%: 60,7-93,1]	68,5% (24/35) [IC 95%: 53,1-83,9]	72,7% (24/33) [IC 95%: 57,5-87,9]
Sensibilidad del test combinado asociado a ecografía morfológica	85,7% (24/28) [IC 95%: 78,5-98]	92,3% (24/26) [IC 95%: 85,5-99,9]	88,5% (31/35) [IC 95%: 79,9 a 99]	93,9% (31/33) [IC 95%: 85,7-99,9]

Tasa de falsos positivos del test combinado: 4,3% [IC 95%: 3,9-4,6] (537/12.478 casos). Tasa de falsos positivos del test combinado asociado a la ecografía morfológica: 5% (623/12478) [IC 95%: 4,6-5,4].

**Tabla III**  
**DATOS DEL CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS**  
**Y NO DIAGNOSTICADOS**

n	Edad (años)	Edad riesgo (1:)	β-hCG (MoM)	PAPP-A (MoM)	CRL (mm)	TN (mm)	CT riesgo (1:)	Ecografía	Cariotipo	Evolución
1	33	563	0,56	0,32	48	5,1	50		45XO	IVE
2	41	48	4,39	0,41	55	3,5	50		47XXT21	IVE
3	38	97	1,61	0,39	72	1,0	131		47XYT21	IVE
4	33	326	2,99	0,18	51	1,1	50		47XYT21	IVE
5	30	476	1,54	0,90	70	8,0	50		45XO	IVE
6	32	412	1,27	0,13	58	1,2	142		47XXT21	IVE
7	32	412	0,30	0,66	45	4,3	50 (T21) 50 (T18)	PMF	47XXT18	IVE
8	28	685	0,29	0,50	48	3,3	50 (T21) 50 (T18)		47XYT18	IVE
9	39	75	0,24	0,38	56	2,6	113		47XYT21	IVE
10	27	679	1,06	0,30	62	4,4	50		47XYT21	IVE
11	30	510	1,09	0,60	57	1,0	4354	PMF	69XXX	IVE
12	19	1099	1,77	0,46	63	2,4	214		47XYT21	IVE
13	39	75	0,33	0,74	43	2,6	114 (T21) 50 (T18)		47XYT18	IVE
14	42	39	0,95	0,65	53	1,5	362	CAV	47XYT21	IVE
15	37	143	2,02	0,57	69	3,1	50		47XXT21	IVE
16	33	335	5,44	0,89	62	1,9	109		47XXT21	IVE
17	33	376	1,21	0,36	59	3,3	50		47XXT21	IVE
18	39	86	1,43	1,12	67	6,0	50		47XXT21	IVE
19	19	1010	1,60	0,25	60	3,0	50		47XYT21	IVE
20	35	196	2,28	0,29	54	1,6	50		47XYT21	IVE
21	43	25	2,01	0,31	63	2,6	50		47XYT21	IVE
22	17	961	2,64	0,25	54	3,5	50		47XXT21	IVE
23	41	47	1,78	0,20	58	2,0	50		47XXT21	IVE
24	24	1108	4,38					DW+HVI	47XYT13	IVE
25	37	136	1,69	1,41	45	0,8	2405	VMC+CIV	47XYT21	IVE
26	30	588	0,97	0,10	61	1,30	347		47XYT21	IVE
27	35	240	4,80	0,25	62	3,2	50		47XYT21	IVE
28	35	205	1,84	0,21	53	1,1	50		47XXT21	IVE
29	36	176	1,28	0,35	47	2,2	50		47XYT21	IVE
30	36	194	2,95	0,52	75	2,7	50		47XXT21	IVE
31	32	387	1,29	0,55	65	0,8	2001	CAV	47XXT21	IVE
32	31	491	0,95	0,35	39	1,4	522		47XXT21	Normal a los 6 meses. Ecocardiograma postnatal: CIA
33	45	20							47XYT21	Normal a los 6 meses
34	34	265	1,02	0,38	55	1,3	788		47XYT21	Normal a los 6 meses. Ecocardiograma postnatal: CIA
35	32	412							47XYT21	Normal a los 6 meses

CT : Test combinado. TN: Translucencia nucal. CRL: longitud céfalo-caudal PMF: Polimarformado. CAV: Canal atrio-ventricular. CIV: Comunicación interventricular. VMC: Ventriculomegalia cerebral. DW+HVI: Dandy Walker+hipoplasia ventricular izquierda. CIA: Comunicación interauricular. IVE : Interrupción voluntaria del embarazo. PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A.



**Tabla IV**  
**PREVALENCIA Y TASA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL ECOGRÁFICO DE LAS MALFORMACIONES ESTRUCTURALES PRESENTADA POR SISTEMAS ANATÓMICOS**

Sistema anatómico	n	Prevalencia (%)	Sensibilidad (%)	Malformación mayor Sensibilidad (%)	Malformación menor Sensibilidad (%)
Sistema cardiovascular	70	0,56	52,85	92,59 (25/27)	27,90 (12/43)
Sistema nervioso central	39	0,31	84,61	95,93 (20/21)	72,22 (13/18)
Tracto urogenital	67	0,53	100,0	100 (27/27)	100 (40/40)
Tracto gastrointestinal y pared abdominal	28	0,22	82,14	100 (15/15)	61,5 (8/13)
Sistema músculo esquelético	35	0,28	88,57	88,8 (16/18)	88,23 (15/17)
Sistema respiratorio	8	0,06	100,0	100 (7/7)	100 (1/1)
Total	247	1,97	80,56	95,65 (110/115)	67,42 (89/132)

Al nacimiento la prevalencia de malformaciones estructurales fue de 1,5% [IC 95%: 1,3-1,7](200 casos). Hubo un 0,3% [IC 95%: 0,2-0,4](42 casos) de malformaciones estructurales mayores, de las que 34 (0,2%) fueron diagnosticados mediante una ecografía antes del nacimiento. En 8 casos (1 caso de ventriculomegalia, 1 caso de tetralogía de Fallot, 1 caso de canal auriculoventricular parcial, 1 caso de estenosis pulmonar, 2 casos de labio leporino y 2 casos de deformidades importantes de miembros) (0,06% [IC 95%: 0,02-0,1]) no se consiguió un diagnóstico prenatal ecográfico.

Durante el tiempo analizado se han realizado 714 técnicas invasivas: 504 amniocentesis (70,5%), 185 biopsias coriales (25,8%) y 25 cordocentesis (3,6%). Al 6,04% de las gestantes se les ha practicado alguna técnica invasiva. No se observó ninguna pérdida gestacional imputable a la técnica (2 pérdidas gestacionales no imputables a la técnica). No se ha notificado de ningún caso de fallo de crecimiento de la muestra. Las indicaciones y el tipo de técnica invasiva han ido cambiando a lo largo de los semestres como se observa en la Tabla VI.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de defectos congénitos en nuestra población (2,26%) es similar a lo descrito por los diferentes registros de malformaciones congénitas para poblaciones de bajo riesgo (1,15). Las malformaciones más prevalentes en nuestra población han sido las cardíacas seguidas de las renales y las del sistema nervioso central, estos datos coinciden con otros registros de malformaciones congénitas (1,15).

En la literatura internacional existen tasas de

detección de malformaciones estructurales muy variables, entre un 13,3%-82,4% (1,3,4,7,16-21). El grupo EUROCAT (21) presenta una tasa de detección para malformaciones estructurales del 25%, variando entre 8 y 79% dependiendo del área geográfica. Este grupo presenta una tasa de detección para las malformaciones estructurales mayores del 68% (22). En este grupo la malformación más frecuentemente diagnosticada ha sido la anencefalia (94%) y la menos diagnosticada ha sido la transposición de grandes arterias (24%) (22). En general, se considera que la sensibilidad de la ecografía para la detección de malformaciones estructurales es de un 40% (7). Según Gonçalves (7) y el grupo EUROCAT (22), la sensibilidad de la mínima aceptable de la ecografía, de los centros que ofrecen diagnóstico prenatal, para la detección de malformaciones estructurales mayores debe ser de un 60-80%. Consideramos que nuestra tasa de detección de malformaciones estructurales es adecuada ya que se han detectado ecográficamente el 95% de las mayores lo que lleva a una prevalencia al nacimiento de un 0,34% y sólo el 0,06% de estas no ha sido posible su diagnóstico ecográfico prenatal.

Según nuestros resultados las malformaciones renales, respiratorias y del sistema nervioso central son las más frecuentemente diagnosticadas, y las más difíciles de diagnosticar prenatalmente son las cardíacas. Diferentes autores encuentran igualmente dificultad en el diagnóstico de las malformaciones fetales (3,21,23-25). Un dato positivo en nuestro trabajo es la alta sensibilidad de la ecografía para la detección de malformaciones cardíacas mayores (85,7%), lo que permite crear pautas de actuación prenatal y neonatal para aquellos casos afectados.

**Tabla V**  
**DESCRIPCIÓN DE MALFORMACIONES ESTRUCTURALES POR SISTEMA ANATÓMICO**  
**Y TASA DE DETECCIÓN**

Sistema anatómico	Total n (%)	Diagnosticados	No diagnosticados
Sistema nervioso central	39 (15,78%)	33	6
Anencéfalo	7	7	-
Hidrocefalia	5	4	1
Espina bífida	8	8	-
Defecto de fosa posterior	11	11	-
Microcefalia	3	-	3
Otros	4	2	2
Sistema cardiovascular	70 (28,34%)	37	33
Defecto del tabique ventricular	26	6	20
Defecto del tabique auricular	5	-	5
Tetralogía de Fallot	4	3	1
Transposición de grandes arterias	1	1	-
Truncus arterioso	3	3	-
Canal atrioventricular	6	5	1
Hipoplasia ventricular	6	6	-
Coartación de aorta	3	3	-
Anomalía cardiaca compleja	4	4	-
Otros	12	6	6
Tracto urogenital	67 (27,12%)	67	0
Agenesia renal uni/bi	12	12	-
Displasia renal uni/bi	11	11	-
Uropatía obstructiva	26	26	-
Megavejiga	4	4	-
Quiste anexial	3	3	-
Otros	8	8	-
Tracto gastrointestinal y defecto de pared abdominal	28 (11,33%)	23	5
Obstrucción	4	3	1
Atresia duodenal	0	-	-
Atresia esofágica	3	2	1
Atresia biliar	1	-	1
Año imperforado	3	1	2
Hernia diafragmática	7	7	-
Onfalocele	4	4	-
Gastrosquisis	3	3	-
Hernia umbilical	1	1	-
Otros	2	2	-
Músculo esquelética	35 (14,17%)	31	4
Deformidad de miembro	9	7	2
Reducción de miembro	6	6	-
Displasia esquelética	4	4	-
Defecto del labio +/- paladar	8	6	2
Otros	8	8	-
Sistema respiratorio	8 (3,27%)	8	0
Quiste pulmonar	7	7	-
Secuestro pulmonar	1	1	-
<b>TOTAL</b>	<b>247 (100%)</b>	<b>199 (80,56%)</b>	<b>48 (19,44%)</b>

**Tabla VI**  
**MOTIVOS DE LA REALIZACIÓN DE TÉCNICAS INVASIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL**

Motivo	2° S-2006	1er S-2007	2° S-2007	1er S-2008	2° S-2008/09	Total
Edad materna (≥ 35 años)	15,7% (32)	11,8% (14)	11,2% (11)	7,3% (9)	4,6% (8)	10,3% (74)
Angustia materna	4,4% (9)	6,7% (8)	4,1% (4)	6,5% (8)	2,3% (4)	4,6% (33)
Sospecha ecográfica	5,4% (11)	19,3% (23)	19,4% (19)	7,3% (9)	8,8% (15)	10,7% (77)
CT	62,7% (128)	50,4% (60)	60,2% (59)	69,4% (86)	75,4% (129)	64,7% (462)
DT	6,9% (14)	5,0% (6)	3,1% (3)	4,0% (5)	5,8% (10)	5,3% (38)
Otros	4,9% (10)	6,7% (8)	2,1% (2)	5,6% (7)	1,8% (3)	4,2% (30)
Total	204	119	98	124	169	100% (714)

CT: Test combinado. DT: Doble Test. S: Semestre.

La prevalencia de cromosopatías es de un 0,28% (el 80% son síndromes de Down), lo que nos indica que es una población de bajo riesgo para cromosopatías. Observamos que el 57,1% de los fetos afectados de síndrome de Down se encuentran en mujeres con edad menor de 35 años; por lo que un cribado de cromosopatías basado solo en la edad materna no permitiría detectar en nuestra serie más de la mitad de los casos de síndrome de Down.

Hemos conseguido implantar un cribado de cromosopatías de forma universal (ofertado al 95,1% de las gestantes). La sensibilidad del test combinado para el síndrome de Down es del 76,9% (tasa de falsos positivos del 4,3%). Nuestros datos son comparables a los de la bibliografía internacional (5,6). Podemos afirmar que hemos instaurado un cribado de cromosopatías de garantías basado en un test combinado y como la prevalencia al nacimiento del síndrome de Down ha disminuido al 0,03% (3 casos por cada 10.000 nacimientos) podemos decir que este cribado es eficaz para el diagnóstico prenatal de cromosopatías.

Al 6,0% de nuestras gestantes se les realizó una técnica invasiva. Se observa como las gestantes mayores de 35 años han optado por realizarse un cribado de cromosopatías en vez de una técnica invasiva directa. Ha sido necesaria 25 técnicas invasivas por caso de cromosopatía diagnosticada, cifra que se considera adecuada tras aplicar un método de cribado (22).

La prevalencia de defecto congénito ha descendido de un 2,2% a un 1,6% al nacimiento (0,4% sin diagnosticar) tras la implantación del cribado de cromosopatías y de malformaciones estructurales. De los recién nacidos afectados de anomalía con-

génita al nacimiento, 4 tenían una cromosopatía y 8 una malformación mayor. Esto supone que solo un 0,09% de los recién nacidos están afectados al nacimiento de un defecto congénito mayor.

Con la limitación de la recogida de los datos, de sólo 3 días tras el nacimiento, hemos observado que la prevalencia de los defectos congénitos no diagnosticados al nacimiento disminuyó hasta el 0,4%, y el de los defectos congénitos mayores disminuyó al 0,09% tras la aplicación de un cribado universal y de garantías de malformaciones estructurales y de anomalías cromosómicas fetales.

## CONCLUSIÓN

Se ha instaurado un cribado de defectos congénitos que ha logrado disminuir la prevalencia de los defectos congénitos al nacimiento sin diagnosticar a un 0,4% y la de los defectos congénitos mayores a un 0,09%.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The status of health in the European Union: congenital malformations. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. Available at: [www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/special-report-con-malfts.pdf](http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/special-report-con-malfts.pdf).
2. Kaback MM. The utility of prenatal diagnosis. In Rodeck CH & Nicolaidis KH (eds). *Prenatal Diagnosis*. New York: John Wiley. 1984:53-64.
3. Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester foetal malformations. *Prenat Diagn* 2002;22:285-95.
4. Grandjean H, Larroque D, Levi S, and the Eurofetus team. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:446-54.
5. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty

- L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-77.
6. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, *et al*. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
  7. Gonçalves LF. Diagnóstico prenatal de malformaciones anatómicas congénitas. In: *Sonography in Obstetrics and Gynecology*, 6th ed. The McGraw-Hill Companies, New York, NY 10020. 2002:341-73.
  8. Troyano J, Usandizaga M, Escurrida M, Valero J, Montalvo J, Martínez-Cortés L, *et al*. Organización de la ecografía obstétrico-ginecológica. Recomendaciones para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documentos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia 31-40, 2005.
  9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Routine Ultrasound Screening in Pregnancy: Supplement to Ultrasound Screening for Foetal Abnormalities. London:RCOG Press. 2000.
  10. Nicolaides KH. The 11-13+6 weeks scan. Foetal Medicine Foundation. London 2004.
  11. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
  12. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free  $\beta$ -hCG  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1999;19:1035-42.
  13. Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1990;27(PT5):452-8.
  14. Armitage P. Estadística para la Investigación Biomédica. Harcourt Brace 1997.
  15. Martínez-Frías, Bermejo E y Grupo Periférico del ECCEM. Anomalías Congénitas en España. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECCEM: distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECCEM Rev Dismor Epidemiol* 2009;8:24-47.
  16. Skupski DW, Newman S, Edersheim T, Hutson JM, Udom-Rice I, Chervenak FA, McCullough LB. The impact of routine obstetric ultrasonographic screening in a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1142-5.
  17. Romosan G, Henriksson E, Rylander A, Valentin L. Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal abnormalities in an unselected Swedish population in 2000-2005. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:526-33.
  18. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, *et al*. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:392-9.
  19. VanDorsten J, Hulseay TC, Newman RB, Menard MK. Fetal anomaly detection by second-trimester ultrasonography in a tertiary center. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:742-9.
  20. Carrera JM, Torrents M, Mortera C, Cusi V, Munoz A. Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: 22 years' experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:174-9.
  21. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Available at: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>.
  22. Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D, *et al*. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:6-11.
  23. Ott WJ. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1741-7.
  24. Tegnander E, Williams W, Johansens OJ, Blaas K, Eiknes H. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30149 fetuses-detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:252-65.
  25. Chew C, Halliday JL, Riley M, Penny DJ. Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:619-24.
-

## Trabajos Originales

# Histerectomía radical vaginal en cáncer cérvicouterino de estadio precoz

Erasmó Bravo O. <sup>1,2,3</sup>, Santiago Parry R. <sup>1,2</sup>, Catalina Alonso M. <sup>2,3</sup>, Sergio Rojas S. <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Carlos van Buren, Valparaíso. <sup>2</sup> Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar. <sup>3</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Valparaíso, Chile.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comunicar una técnica mínimamente invasiva para el manejo quirúrgico del cáncer cérvicouterino en estadio precoz y sus resultados. **Método:** 40 pacientes con cáncer cérvicouterino en estadios IA2 y IB1 operadas en un período de 2,5 años. Se les efectúa linfadenectomía pelviana sistemática laparoscópica seguidas de histerectomía vaginal radical, excepto aquellas pacientes que tienen compromiso ganglionar detectado en biopsia contemporánea. **Resultados:** 40 pacientes son sometidas a esta técnica. Cuatro pacientes son abortadas de su cirugía, 3 por presentar ganglios positivos para carcinoma en biopsia contemporánea y 1 por tener un extenso compromiso cervical al momento de efectuar la histerectomía vaginal radical. Los 36 casos restantes tienen una edad promedio de 43,9 años, ninguna nulípara y 8 tienen el antecedente de cesárea. El IMC promedio fue de 30,49 y 14 conizadas previas. El tiempo operatorio promedio fue de 238 minutos. La estadía postoperatoria promedio fue de 2,9 días. El sangrado estimado fue de 139 cc y ninguna paciente requirió transfusión. Se conservan los anexos en 13 pacientes y en todas se suspenden por vía laparoscópica. El promedio de ganglios obtenidos fue de 30. Cuatro pacientes sufren lesión vesical, 1 fístula vesicovaginal y 3 disfunciones vesicales. **Conclusión:** El cáncer cérvicouterino en estadio precoz es factible de ser tratado con esta técnica y brinda las ventajas de la cirugía laparoscópica y vaginal con mínimas complicaciones.

**PALABRAS CLAVE:** *Histerectomía radical vaginal, cáncer cérvicouterino, laparoscopia*

## SUMMARY

**Objective:** To communicate a minimally invasive technique for surgical handling of early-stage cervical cancer and its results. **Methods:** 40 patients with cervical cancer in stages IA2 and IB1, all of them operated in a period of 2.5 years, are presented. Laparoscopic systemic pelvic lymphadenectomy with posterior radical vaginal hysterectomy was performed, with the exception of those patients who had compromised nodes detected in contemporary biopsy. **Results:** 40 patients were submitted to this technique. 4 patients had their surgery aborted: 3 presented positive nodes for carcinoma in contemporary biopsy and 1 had extensive cervical compromise when performing radical vaginal hysterectomy. Analysis of the remaining 36 cases shows an average age of 43.9 years, all of them had given birth before, 8 of them through Cs-section. BMI averaged 30.49 and 14 had had cone surgery performed previously. Average duration of surgery was of 238 minutes. Postoperative hospitalization averaged 2.9 days. Bleeding volume was estimated at 139 cc

and no patient required blood transfusion. 13 uterine annexes were kept and all of them were suspended by means of laparoscopy. On average, 30 nodes were obtained. 4 patients suffered bladder injury, one had vesicovaginal fistula and there were 3 bladder dysfunctions. *Conclusion:* The early stage cervical cancer is likely to be treated with this technique and provides de benefits of laparoscopic and vaginal surgery with minimal complications.

**KEYWORDS:** *Radical vaginal hysterectomy, early-stage cervical cancer, laparoscopy*

## INTRODUCCIÓN

La primera descripción de la histerectomía vaginal radical (HRV) la realizó el cirujano Anton Pawlik y fue popularizada por Frederik Schauta en el tratamiento del cáncer cérvicouterino, obteniendo un descenso en la mortalidad por la cirugía en comparación con la técnica abdominal de Wertheim. Posteriormente, la técnica de Schauta fue modificada por Amreich y Stockel (1). Cuando Meigs introdujo la linfadenectomía junto con la histerectomía radical abdominal (HRA), la operación de Schauta fue prácticamente olvidada dado la imposibilidad de efectuar la extirpación ganglionar por vía vaginal (2). Con el advenimiento de la linfadenectomía laparoscópica en los años 80, asistimos al renacimiento de la HRV, técnica que progresivamente se ha ido popularizando en varios centros a nivel mundial (3,4,5).

La HRA, es una cirugía que tiene una significativa morbilidad con disfunción vesical, intestinal y una lenta recuperación. Es por todos conocido las ventajas de la cirugía laparoscópica, permitiendo una rápida recuperación, menos dolor postoperatorio, ausencia de laparotomía y sus complicaciones, y técnicamente se obtiene una mejor visión de las estructuras anatómicas tanto pelvianas como abdominales. Por otro lado, la vía vaginal de la histerectomía también presenta ventajas en relación a la abdominal, con una mejor y más rápida recuperación, menos complicaciones, menor costo, menor estadía postoperatoria y desde el punto de vista estético no deja cicatriz visible. La HVR asistida por videolaparoscopia reúne ambas técnicas, con lo cual es posible obtener las ventajas de ambas en una misma paciente, en una cirugía de gran emberadura en ginecología oncológica.

La presente comunicación tiene por objeto presentar nuestra experiencia preliminar con esta técnica, en el tratamiento quirúrgico del cáncer cérvicouterino en estadíos precoces.

## PACIENTES Y MÉTODO

A partir de abril del 2008 se reclutó consecutivamente en forma prospectiva y protocolizada, una cohorte de pacientes portadoras de cáncer cérvicouterino en estadíos precoces, y se sometieron a HRV asistida por videolaparoscopia en las Unidades de Ginecología Oncológica de los Hospitales Carlos van Buren de Valparaíso y Gustavo Fricke de Viña del Mar.

Las pacientes fueron diagnosticadas en el policlínico de Patología Cervical de las respectivas unidades y etapificadas clínicamente en reunión del Comité Onco-Ginecológico de nuestro establecimiento. Posteriormente se les planificó su cirugía dentro de los plazos establecidos en la Guía Clínica GES para ésta patología.

En ellas se analizan las características demográficas tales como edad, paridad, índice de masa corporal, antecedentes quirúrgicos previos y los resultados quirúrgicos como tiempo operatorio laparoscópico y vaginal, sangrado estimado, uso de transfusión, conservación de anexos, complicaciones intra y postoperatorias, y los días de estada. También reportamos datos anatomopatológicos tales como etapa clínica, tamaño tumoral, recuento ganglionar y tipo histológico. Finalmente se menciona la necesidad de radioquimioterapia.

*Técnica:* En posición de litotomía y con anestesia general, se inicia en un primer tiempo la cirugía con laparoscopia con entrada umbilical abierta de 10 mm y 3 punciones suprapúbicas, la central de 10 mm y las laterales de 5 mm. Con neumoperitoneo de 15 mm Hg se explora la cavidad abdominal y la pelvis, liberando adherencias cuando existen. Dependiendo de la edad de la paciente se conservan los anexos, según lo cual se coagulan con bipolar y se cortan con tijeras los ligamentos útero-ováricos o infundíbulo-pélvicos. En las pacientes en las cuales los ovarios se conservan, estos son fijados a la pared abdominal por sobre el promontorio también

por vía endoscópica. Posteriormente se inicia la linfadenectomía extirpando todo el tejido ganglionar de los territorios iliaco común, iliaco externo, iliaco interno y fosa obturatriz sobre y bajo el nervio obturador, a ambos lados. Los ganglios son extraídos con bolsa por el ombligo. Por ésta vía ligamos la arteria uterina a nivel de su salida de la arteria hipogástrica. Para ello usamos clips metálicos.

En un segundo tiempo se cambia a la vía vaginal y se delimita la extensión del manguito vaginal. Escindimos en forma circular la vagina con bisturí frío o electrobisturí y la disecamos hasta cubrir el cuello uterino con ella, tomándola con pinzas Chrobak. Se libera la vejiga introduciendo un separador de Diver en el espacio vesicouterino, sin abrir el peritoneo. Se abre el espacio paravesical, con lo cual queda expuesto el pilar vesical. A este nivel es posible localizar el uréter por palpación, lo que permite su disección y posterior desplazamiento hacia cefálico, lo cual permite seccionar el pilar vesical cercano a la vejiga y el uréter. Posteriormente, se abre el fondo de saco posterior y con tijeras se entra al espacio pararectal, con lo que se expone ampliamente el ligamento úterosacro, el que es seccionado lo más cercano al recto. Con ello, el útero queda unido a la pared pelviana por el paracervix, el que es cortado y ligado lo más cercano a la pared pelviana. Finalmente, el útero y los tejidos parametriales son traccionados y extraídos por vagina. Se completa la hemostasia y se cierra la cúpula vaginal con punto de material poliglicólico corrido. Por vía laparoscópica se revisa la hemostasia y se deja un drenaje que es sacado por alguna de las punciones de 5 mm. Se instala un catéter vesical. Se cierran las punciones y con ello se completa la cirugía. El primer día postoperatorio se retira el catéter vesical y se indica cateterismo postmiccional, los que son suspendidos cuando el residuo es menor a 100 cc.

## RESULTADOS

En el periodo se operan 40 pacientes con la técnica descrita. En 4 pacientes la cirugía es abortada debido a hallazgos encontrados durante el acto quirúrgico; 3 de ellas por encontrar ganglios positivos para neoplasia en la linfadenectomía y una paciente por presentar extenso compromiso cervical al momento de comenzar el tiempo vaginal. En todas se realizó un muestreo ganglionar laparoscópico lumboaórtico y se sometieron a radioquimioterapia. En las restantes 36 pacientes, la edad promedio fue de 43,9 años (rango: 26-61 años). No hay pacientes nulíparas en la serie y 8 tienen el antecedente de cesárea previa. El Índice de Masa Corporal (IMC) promedio fue 30,49 Kg/m<sup>2</sup> (rango: 23,7- 43,1

Kg/m<sup>2</sup>). Catorce pacientes eran conizadas previamente.

El tiempo operatorio promedio fue de 238 minutos (rango: 180-300 minutos). El sangrado estimado fue de 139 cc y ninguna paciente requirió transfusión sanguínea, ni requirió intervención por hemorragia postoperatoria. La estadía postoperatoria promedio fue de 2,9 días (rango: 2-11 días); esta última paciente permaneció dicho período por presentar una severa disfunción de las vías urinarias. Veintinueve pacientes permanecieron hospitalizadas por 2 o 3 días, y 7 por más de 3 días. En 13 pacientes se conservaron los anexos y en todas ellas se suspenden por vía laparoscópica.

El promedio de ganglios pelvianos obtenidos fue de 30 (rango: 15-60 ganglios); 34 pacientes fueron etapificadas como 1B1 y 2 como 1A2. En el 64% (23 pacientes) el tipo histológico fue carcinoma escamocelular, un carcinoma adenoescamoso y el resto adenocarcinomas (Tabla I). Seis pacientes (17%), requirieron radioquimioterapia postoperatoria por presentar factores de riesgo de recidiva, y dos de ellas por encontrarse un ganglio pelviano comprometido en la biopsia diferida (Tabla I).

Las complicaciones se presentaron en 8 pacientes (22,2%): 4 lesiones vesicales, 2 durante la linfadenectomía laparoscópica, reparadas por la misma vía y dos al momento del procedimiento vaginal las que son reparadas al momento. Tres pacientes sufrieron de disfunción vesical severa, con cateterismos postmicionales por más de 7 días, dos de ellas son dadas de alta al segundo día y se realizan los cateterismos en su domicilio. Una paciente desarrolla una fístula vesicovaginal que debe ser reparada quirúrgicamente. Una paciente

Tabla I

### ETAPIFICACIÓN, HISTOLOGÍA, LINFANEDECTOMÍA Y COMPROMISO GANGLIONAR EN 36 PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA RADICAL VAGINAL POR CÁNCER CERVICO UTERINO PRECOZ

Etapa	1B1: 34 pacientes 1A2: 2 pacientes	94,5% 5,5%
Tipo histológico	- Escamocelular: 23 - Adenocarcinoma: 12 - Adenoacantoma: 1	64% 33% 3%
Promedio ganglios pélvicos	30 ganglios	15 - 60
Ganglios comprometidos	2 pacientes	55%
Radioquimioterapia	6 pacientes	17%

recurre de su enfermedad al año de su intervención y se traslada para su manejo a otro centro asistencial de la Región.

## DISCUSIÓN

Clásicamente la histerectomía radical ha sido efectuada por vía abdominal desde que fue introducida la linfadenectomía pelviana como parte del procedimiento. Es así como se dejó de realizar la histerectomía radical de Schauta, pese al menor número de complicaciones. En el último tiempo, varios centros en el mundo han desarrollado la técnica vaginal desde la introducción de la linfadenectomía pelviana laparoscópica a finales de los años 80 y comienzos de los 90, con los beneficios otorgados por la laparoscopia y la vía vaginal.

Nuestro Servicio de Ginecología tienen una gran trayectoria en cirugía laparoscópica y vaginal, con una experiencia acumulada de 15 años. Por ello, a partir de 2008, decidimos entregar esta experiencia a la ginecología oncológica de ambos hospitales. Este trabajo muestra los resultados obtenidos con este proceso en las primeras 40 pacientes portadoras de cáncer cervicouterino de estadio precóz, realizando en ellas linfadenectomía pelviana sistemática laparoscópica e histerectomía vaginal radical.

Sonoda y cols en 2007(1), hacen una detallada descripción de la técnica quirúrgica similar a la empleada por nuestro equipo. A diferencia de la técnica original de Schauta, no efectuamos la incisión de Schuchart por considerarla extensa e innecesaria.

Hertel y cols en 2003 (6), publican 200 casos de histerectomía radical vaginal asistida por videolaparoscopia y obtiene una sobrevida a 5 años proyectada de 83% con un seguimiento de 40 meses. Concluyen que esta técnica es adecuada para pacientes con cáncer cervicouterino en estadio precoz.

Morgan y cols en 2007 (7), compara la técnica vaginal con la abdominal con los primeros 30 casos y concluye que ambas son similares en términos de recurrencia y complicaciones luego de un seguimiento de 31 meses.

Pahisa y cols en 2010 (8), publican su experiencia de 11 años en 67 pacientes operadas con esta técnica y la compara con una serie histórica de 23 casos realizados con la técnica de Wertheim-Meigs. Concluyen que la vía vaginal es segura, tiene una más rápida recuperación postoperatoria y los resultados de sobrevida son similares.

En nuestra serie, exponemos 36 casos operados en un período de 2,5 años, cuatro pacientes abortan su cirugía por encontrar factores de riesgo durante el procedimiento. El tiempo operatorio

promedio de 238 minutos es menor al empleado por Pahisa, de 260 minutos. El IMC de nuestras pacientes, de 30 Kg/m<sup>2</sup> es mayor que la serie española (25 Kg/m<sup>2</sup>), lo que ofrece una mayor dificultad técnica y muestra una menor selección de las pacientes de nuestra serie. El recuento ganglionar obtenido por nosotros, de 30 ganglios promedio, es claramente mayor que la serie española (15,8 ganglios). Ninguna paciente nuestra requiere transfusión sanguínea, versus un 15% de la serie de Pahisa. Las complicaciones de nuestras pacientes son similares a las españolas, no teniendo lesiones intestinales ni ureterales. Tenemos una fístula vesicovaginal y 3 disfunciones vesicales severas. Finalmente, nuestra estadía postoperatoria de 2,9 días es menor que los 4,9 días requeridos en la serie de Barcelona.

## CONCLUSIÓN

El cáncer cervicouterino en estadio precoz es factible de ser tratado con esta técnica y brinda las ventajas de la cirugía laparoscópica y vaginal con mínimas complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sonoda Y, Abu-Rustum N. Schauta radical vaginal hysterectomy. *Gynecologic Oncologic* 2007;104:20-4.
2. Angioli R, Martin J, Heffernan T, Massi G. Radical vaginal hysterectomy: classic and modified. *Surg Clin North Am* 2001;81:829-40.
3. Dargent D. A new future for Schauta's operation through pre-surgical retroperitoneal pelviscopy. *Eur J Gynecol Oncol* 1987;8:292-6.
4. Querleu D, LeBlanc E, Castellain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early cervical carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:579-81.
5. Childers JM, Hatch KD, Tran AN, Surwit EA. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 1993;82:741-7.
6. Hertel H, Köhler C, Michels W., Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2003;90:505-11.
7. Morgan D, Hunter D, McCracken G, McClelland HR, Price JH, Dobbs SP. Is laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy for cervical carcinoma safe? A case control study with follow up. *BJOG* 2007;114:537-42.
8. Pahisa J, Martínez-Román S, Torné A, Fusté P, Alonso I, Lejárcegui JA, Balasch J. Comparative study of laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy and open Wertheim-Meigs in patients with early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:173-7.



## Trabajos Originales

# Enfermedad periodontal como factor de riesgo para presentar resultados perinatales adversos

José de Jesús Zermeño N. <sup>1</sup>, Clara del Carmen Flores A. <sup>1</sup>, Donato Saldívar R. <sup>1</sup>,  
Juan Antonio Soria L. <sup>1</sup>, Miriam Garza R. <sup>2a</sup>, José Luis Iglesias B. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup> Servicio de Biología Molecular, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>a</sup> Odontóloga

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la enfermedad periodontal (EP) es un factor de riesgo que pudiera ejercer alguna influencia en la presentación de resultados perinatales adversos en la población general. **Método:** Estudio prospectivo de cohorte, en el cual se incluyeron 282 pacientes que acudieron al Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, México, para atención del parto. Se realizó examen dental clasificándolas como sanas o enfermas. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión,  $\chi^2$  y riesgo relativo (RR) para establecer asociación entre la enfermedad periodontal y las variables de estudio. **Resultados:** La incidencia de EP fue de 15%. La edad promedio de 22,1 años. El RR para parto prematuro fue 0,67 (IC 95% 0,19-2,33; p=0,81), preeclampsia 1,17 (IC 95% 0,45-3,02; p=0,35), ruptura prematura de membranas 0,842 (IC 95% 0,80-0,88; p=0,76), bajo peso al nacer 0,85 (IC 95% 0,33-2,51; p=0,71). **Conclusión:** En nuestro estudio no encontramos asociación entre pacientes con enfermedad periodontal y resultados perinatales adversos.

**PALABRAS CLAVE:** *Enfermedad periodontal, embarazo, resultados perinatales*

## SUMMARY

**Objective:** To determine the relationship between maternal periodontal disease and the development of adverse perinatal outcomes. **Methods:** A prospective cohort study was performed; 282 patients were included, who were assisted for their birth delivery at the Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, Mexico. A dental examination was done classifying them as healthy or sick. A descriptive and statistic study was done looking for the association between periodontal disease and the variables of the study were compared using  $\chi^2$  and relative risk. **Results:** The incidence of periodontal disease was 15%. The average age was 22.1 years. The risk ratio for preterm delivery was 0.67 (CI 95% 0.19-2.33; p=0.81), preeclampsia 1.17 (CI 95% 0.45-3.02; p=0.35), premature rupture of membranes 0.842 (CI 95% 0.80-0.88; p=0.76), low birthweight 0.85 (CI 95% 0.33-2.51; p=0.71). **Conclusion:** No significant association was seen between periodontal disease and the adverse perinatal outcomes.

**KEY WORDS:** *Periodontal disease, pregnancy, perinatal outcomes*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una de las enfermedades crónicas de origen infeccioso más comunes en humanos, con una prevalencia que varía entre 10-60% de acuerdo a los criterios utilizados para definirla. Se puede clasificar como gingivitis (inflamación de los tejidos blandos que rodean al diente) o periodontitis (que involucra la destrucción del tejido que rodea al diente) (1,2,3). El origen de la enfermedad periodontal es un crecimiento acelerado de algunas especies bacterianas en su mayoría Gram negativas y anaerobios, provocando la respuesta inflamatoria produciendo una cantidad significativa de sustancias proinflamatorias, principalmente IL-1 $\beta$ , IL-6, prostaglandina E2 y TNF- $\alpha$ , que pueden tener efecto sistémico en el huésped, con la subsecuente destrucción del tejido de soporte dental, lo que lleva a las manifestaciones clínicas (2,4).

En los últimos 5 años se ha investigado intensamente sobre la enfermedad periodontal y su asociación con enfermedades sistémicas como la aterosclerosis, el infarto agudo al miocardio, eventos vasculares cerebrales, diabetes mellitus y su probable asociación con resultados perinatales adversos (5,6). En 1931, Galloway fue el primero en sugerir que la infección periodontal podría jugar un papel en complicaciones del embarazo como aborto, mastitis, flebitis y toxemia del embarazo (preeclampsia) (2,7).

Algunos de los resultados perinatales adversos con los que se ha asociado la enfermedad periodontal son: parto prematuro (PP), peso bajo al nacer (PBN), ruptura prematura de membranas (RPM) y preeclampsia (1,7,8). Todos ellos de gran importancia por las consecuencias, ya que son las patologías obstétricas más frecuentes y conllevan una elevada morbimortalidad materna y fetal (9,10).

En la actualidad existe un creciente interés en la enfermedad periodontal como posible factor de riesgo independiente para presentar resultados perinatales adversos (parto prematuro, bajo peso al nacer, ruptura prematura de membranas y preeclampsia) y cada vez hay más información que apoya la relación de la enfermedad periodontal como un factor de riesgo independiente para la presentación de estas complicaciones, así como información que no ha logrado evidenciar dicha asociación (5,11,12,13).

Debido a la diferencia de opiniones que existe en cuanto a la participación de la enfermedad periodontal en el desarrollo de enfermedades perinatales adversas, se planteó este estudio para conocer si esta enfermedad es un factor de riesgo para las enfermedades antes descritas en nuestra población (14-17).

## MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio prospectivo de cohorte fue realizado en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "José E. González" de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México, en colaboración con el Servicio de Odontología, en el período comprendido entre agosto de 2005 y marzo de 2006. Se incluyeron todas las pacientes que acudieron a atención de parto ya fuera por vía vaginal o abdominal a nuestra Institución. Se les realizó una historia clínica completa, valorando antecedentes de importancia, evolución de embarazos previos, evolución de embarazo actual y motivo de consulta. Se incluyeron solo aquellas pacientes que presentaran gestación única ya sea de término o pretérmino, excluyendo todas aquellas que presentaran embarazos múltiples, infección materna activa, diabetes, enfermedad materna crónica y tumoraciones pélvicas, tumoración uterina o incompetencia ístmico-cervical, también se excluyeron pacientes que presentaron productos con malformaciones o polihidramnios.

Todas aquellas pacientes con expediente incompleto fueron eliminadas del estudio. Se llenó hoja de recolección de datos basados en la historia clínica gineco-obstétrica realizada por residentes del Departamento de Ginecología y Obstetricia. A las pacientes seleccionadas se les realizó un examen dental evaluando el grado de inflamación gingival, número de dientes presentes, con caries y restaurados.

El diagnóstico de enfermedad periodontal se estableció al encontrar cuatro o más dientes con profundidad de sondeo mayor o igual a 4 mm y pérdida de la inserción mayor o igual a 3 mm en los mismos sitios y sangrado al sondeo.

Se realizó análisis estadístico descriptivo (media, mediana, moda) para las variables sociodemográficas. Los resultados se expresan como promedios  $\pm$  desviación estándar ( $\pm$  DE). Con la finalidad de observar la relación de las variables de estudio con la enfermedad periodontal se realizó la prueba de  $\chi^2$  (menarca, ritmo y duración, edad de inicio de vida sexual, número de compañeros sexuales, método de planificación familiar, fecha de última menstruación, fecha probable de parto, control prenatal y número de consultas, así como la evolución de los embarazos previos (parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, preeclampsia, bajo peso al nacer) y embarazo actual (infecciones, amenaza de aborto, internamientos). Se calculó el riesgo relativo para los diferentes resultados adversos analizados y se comparó con la información obtenida de la literatura.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 282 pacientes de las cuales 48 (15,25%) se diagnosticaron con enfermedad periodontal y 234 (84,75%), se consideraron sanas. El promedio de edad fue  $22,15 \pm 5,43$  años siendo la gran mayoría (65,6%) pacientes entre los 18 y 35 años, y la media para edad gestacional al momento del estudio  $38,2 \pm 2$  semanas. Encontramos diferencia estadísticamente significativa entre la edad de las pacientes con enfermedad periodontal ( $p < 0,001$ ) y sin esta, siendo la media de 21,5 años para las pacientes sanas y de 25,4 años para las pacientes enfermas. Otro resultado significativo fue la edad gestacional (sanas:  $38,4 \pm 3,1$  semanas y enfermas:  $38,6 \pm 2,4$  semanas;  $p=0,01$ ). Más de la mitad de la muestra total de pacientes se encontraban en su primera gestación. Se observó que a mayor número de embarazos, mayor fue la prevalencia de enfermedad periodontal ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencia estadística significativa para el resto de variables demográficas (Tabla I).

En cuanto a los antecedentes heredo-familiares que se observaron con mayor frecuencia en ambos grupos fueron la diabetes mellitus (21,76% y 23,26%, controles y casos, respectivamente ( $p=0,08$ ) y la hipertensión arterial (10,46% y 4,65%, respectivamente ( $p=0,06$ ). El principal antecedente no patológico fue el tabaquismo, que se presentó en 6,69% de las pacientes sanas y 4,65% de los casos con enfermedad periodontal ( $p=0,2$ ) (Tabla I).

La cantidad de pacientes que refirió contar con control prenatal fue muy similar en ambos grupos (pacientes sanos: 93,72% y enfermos: 93,02%). Al evaluar la calidad del control prenatal se observó que 61,51% de las pacientes sanas presentaron un control prenatal adecuado, definiendo este como cinco o más citas, mientras que de las pacientes con

enfermedad periodontal solo el 55,81% presentó un control adecuado ( $p=0,06$ ).

La evaluación del embarazo actual fue normal en la mayoría de las pacientes tanto sanas como con enfermedad periodontal en un 71% vs 74% respectivamente (Tabla II). La principal comorbilidad del embarazo fueron las infecciones (vías urinarias) en 20% para ambos grupos de pacientes ( $p=0,8$ ).

Al realizar el estudio de asociación entre las complicaciones perinatales y la enfermedad periodontal se observó que el 29,65% de las pacientes sanas presentaron alguna complicación perinatal, en comparación con el 25,58% en el grupo de pacientes enfermas ( $p=0,34$ ). Las complicaciones perinatales en pacientes sanas fueron: parto pretérmino 10%, preeclampsia 12%, y parto prematuro acompañado de RPM 0,8%; mientras que para las pacientes con enfermedad periodontal fueron: parto pretérmino 6,9%, preeclampsia 13,9% y parto prematuro acompañado de RPM en el 4,65% (Figura 1).

El porcentaje de partos prematuros fue de 10 y 6,9% respectivamente; en cuanto al peso promedio del recién nacido fue de  $3.146 \pm 649,6$  g, observamos que la gran mayoría de ellos presentaron pesos mayores a 2.500 g ( $p=0,45$ ), seguido de aquellos que presentaron un peso de 1.500 a 2.500 g ( $p=0,30$ ).

Al realizar el cálculo del riesgo relativo de pacientes con enfermedad periodontal y resultados perinatales adversos observamos que el riesgo para parto prematuro fue 0,67 (IC 95% 0,19-2,33;  $p=0,81$ ), bajo peso al nacimiento 0,85 (IC 95% 0,33-2,51;  $p=0,71$ ), preeclampsia 1,17 (IC 95% 0,45-3,02;  $p=0,35$ ), restricción del crecimiento intrauterino 0,84 (IC95% 0,80-0,88;  $p=0,26$ ), ruptura prematura de membranas 0,842 (IC 95% 0,80-0,88;  $p=0,76$ ) y parto prematuro+ruptura prematura de membranas 5,78 (IC95% 0,79-42,1;  $p=0,48$ ) (Tabla III).

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN ENFERMEDAD PERIODONTAL**

	Sano (n=234)	Enfermo (n=48)	Valor p
Edad materna <sup>a</sup>	$21,5 \pm 2,1$	$25,4 \pm 3,4$	<0,001
Gesta <sup>a</sup>	$1 \pm 1,8$	$2 \pm 3,1$	<0,001
Edad gestacional <sup>a</sup>	$38,4 \pm 3,1$	$38,6 \pm 2,4$	0,01
Escolaridad >2ria	54% (128)	60% (26)	0,17
Hipertensión crónica	10,46% (24)	4,65% (2)	0,06
Diabetes	21,76% (50)	23,26% (11)	0,08
Tabaquismo	6,69% (15)	4,65% (2,24)	0,2
Control prenatal adecuado	62% (147)	56% (24)	0,06

<sup>a</sup> Mediana

**Tabla II**  
**VARIABLES OBSTÉTRICAS Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD PERIODONTAL**

		Sano 239 (85%)		Enfermo 43 (15%)		Valor p
Complicaciones del embarazo actual	Normal	169	71	32	74	0,17
	Complicaciones	70	29	11	26	0,34
Edad gestacional (semanas)	< 28	2	1	1	1	0,81
	28-36	41	17	8	19	0,23
	37-41	194	81	33	77	0,31
	≥42	2	1	1	1	0,12
Peso por grupo (gramos)	<1.500	8	3	2	5	0,25
	1.500- 2.499	21	9	4	9	0,30
	≥2.500	210	88	37	86	0,45

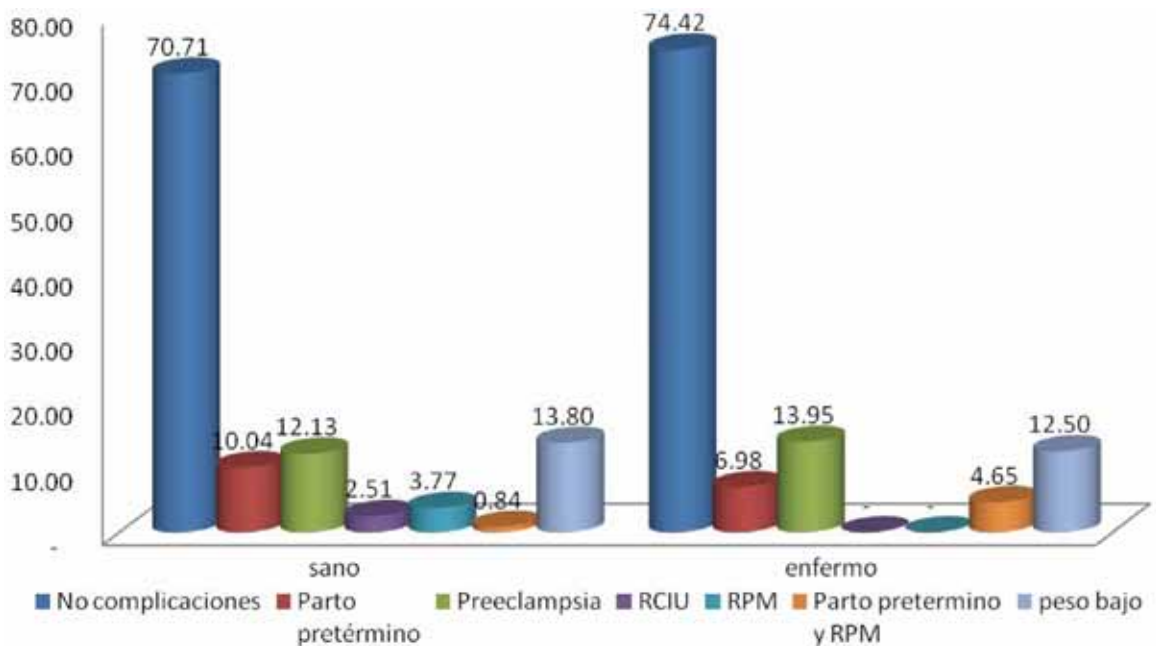


Figura 1. Resultados perinatales adversos en grupo de estudio.

**Tabla III**  
**RIESGO RELATIVO (RR) DE LOS DIFERENTES RESULTADOS PERINATALES EN EL GRUPO DE ESTUDIO**

Resultado	RR	95% IC	Valor p
Parto prematuro	0,67	(0,19-2,33)	0,81
Peso bajo al nacer	0,85	(0,33-2,51)	0,71
Preeclampsia	1,17	(0,45-3,02)	0,35
Restricción de crecimiento intrauterino	0,84	(0,80-0,88)	0,26
Ruptura prematura de membranas (RPM)	0,84	(0,80-0,88)	0,76
Parto prematuro y RPM	5,78	(0,79-42,1)	0,48

**DISCUSIÓN**

Continua existiendo controversia en la literatura sobre la asociación de la enfermedad periodontal con los diferentes resultados perinatales adversos, mientras en algunos estudios realizados en poblaciones socioeconómicamente deficientes se ha observado la asociación, en otros realizados en países desarrollados como en Europa y Canadá no se ha observado dicha asociación (16,17,18). Como ya se ha mencionado existe evidencia que apunta hacia un proceso infeccioso inflamatorio, como factor clave en el desarrollo de resultados perinatales adversos (19,20,21). La manipulación mecánica puede producir bacteriemia (cepillado), además la

**Tabla IV**  
**ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES. ANALISIS DE LA RELACIÓN DE ENFERMEDAD PERIODONTAL CON DIFERENTES RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS**

Autor (referencia)	Pacientes	Resultado	Control de confusores	Conclusión
Offenbacher 2001 (10)	Sanos: 201 EP leve: 566 EP severa: 45	PP: EP leve (OR: 1,23) EP severa (OR: 2,12)	Si	Factor de riesgo para PP y PBN.
López 2002 (9)	Grupo 233 Controles 406	PBPN (RR: 3,5) PP (RR: 2,9) PBN (RR: 3,6)	Si	Posible factor de riesgo para BPN y PP.
Romero 2002 (3)	Casos 69	>severidad de enfermedad, < peso y edad gestacional	N/A	Riesgo para parto prematuro y bajo peso al nacer.
Boggess 2004 (11)	496 leve 125 severa 229 controles	Preeclampsia OR: 2,4	Si	Riesgo aumentado para preeclampsia
Canakci 2004 (12)	Casos 41 Controles 41	Preeclampsia OR: 3,47	Si	Asociación con preeclampsia

enfermedad periodontal crónica puede producir una respuesta inflamatoria sistémica, cuya consecuencia genera niveles elevados de sustancias proinflamatorias (22,23,24).

No existe uniformidad entre los diferentes estudios para definir la enfermedad periodontal, encontrando diferentes índices y cada uno de ellos con diferente sensibilidad y especificidad para definir la enfermedad (16,22,25). Otro posible factor de confusión para el análisis de los diferentes estudios es la falta de control para factores de riesgo ya establecidos (estado socioeconómico bajo, tabaquismo, enfermedad materna crónica, etc.) (11,14,26). De igual manera existe una marcada diferencia para definir efecto perinatal adverso, como son bajo peso al nacer, restricción de crecimiento, parto prematuro, etc. (27,28). Mientras algunos autores han encontrado asociación significativa de la enfermedad periodontal con la presentación de parto prematuro y bajo peso al nacer (3,7,10), mientras que otros, al igual que el estudio realizado en nuestra Institución, no se ha observado dicha asociación (1, 2) (Tabla IV). En cuanto a la relación de la enfermedad periodontal con la presentación de preeclampsia, Boggess y cols (11), observaron un incremento del riesgo de 2,4 veces y Canakci y cols (12) de 3,4 veces, en nuestros resultados el incremento del riesgo fue de 1,17 veces, no significativo para el desarrollo de dicha complicación.

## CONCLUSIÓN

En este estudio la enfermedad periodontal no se asoció a un mayor riesgo de resultados perinatales adversos como parto prematuro, RPM pretérmino, preeclampsia y bajo peso al nacimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Timur T, Dahlen G. Periodontal infection and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005;32:174-181.
2. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005;32:1-5.
3. Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE, Bernardoni CB. Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *J Periodontol* 2002;73:1177-83.
4. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram B, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res* 2002;81:313-8.
5. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006;113:135-43.
6. Jeffcoat MK. Preterm birth, osteoporosis, and periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 2000;30:5-11.
7. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Gol-

- denberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001;132:875-80.
8. Jeffcoat Mk, Geurs Nc, Reddy Ms, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Am Periodontol* 2001;6:183-8.
  9. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* 2002;81:58-63.
  10. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wills SR, Salvi GE, Lawrence H, Socransky SS, Bech JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodont* 1998;3:233-50.
  11. Boggess KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Birth* 2004;31:66-7.
  12. Canakci V, Canakci CF, Canakci H, Canakci E, Cicek Y, Ingeç M, Ozgoz M, Demir T, Dilsiz A, Yagiz H. Periodontal disease as a risk factor for preeclampsia: A case control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:568-73.
  13. Jarjoura K, Devine P, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:513-9.
  14. Goldenberg RL, Culhane JF. Infection as a cause of preterm birth. *Clin Perinatol* 2003;30:677-700.
  15. Ruma M, Boggess K, Moss K, Jared H, Murtha A, Beck J. Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:389.e1-389.e5.
  16. Medianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J Clin Periodontol* 2002;29:22-36.
  17. Medianos PN, Lief S, Murtha AP, Boggess Ka, Auten RI Jr, Beck JD, Offenbacher S. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001;6:175-82.
  18. Champagne CM, Medianos PN, Lief S, Murtha AP, Beck JD, Offenbacher S. Periodontal medicine: emerging concepts in pregnancy outcomes. *J Int Acad Periodontol* 2000;2:9-13.
  19. Dasanayake AP, Boyd D, Medianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between Porphyromonas gingivalis-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol* 2001;72:1491-7.
  20. Goeggert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye Peterson O, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004;104:777-83.
  21. Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F, Kinane DF, Curtis J, Kogon S. Paeriodontal health and systemic disorders. *J Can Assoc* 2002;68:188-92.
  22. Boggess Kim, Beck J, Murtha A, Moss K, Offenbacher S. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small for gestational age infant. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1316-22.
  23. Oettinger-Barak O, Barak S, Ohel G, Oettinger M, Kreutzer H, Peled M, Machtei EE. Severe pregnancy complication (preeclampsia) is associated with greater periodontal destruction. *J Periodontol* 2005;76:134-7.
  24. Shub A, Swain J, Newnham JP. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:521-8.
  25. Clothier B, Stringer M, Jeffcoat MK. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol* 2007;20:1-16.
  26. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. *Ann Periodontol* 2003;8:70-8.
  27. Vergnes J, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:135e 1-7.
  28. McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-wight infants. *J Can Assoc* 2002;68:165-9.
-

## Trabajos Originales

# Beneficios no anticonceptivos de 0,02 mg de etinilestradiol/2 mg de acetato de clormadinona administrados en un régimen de 24+4 días

Hans Peter Zahradnik <sup>1</sup>, Aida Hanjalic - Beck <sup>1</sup>, Andrea Schilling Redlich <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Endocrinología y Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Freiburg, Freiburg, Alemania. <sup>2</sup> Unidad de Atención Integral del Adolescente, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

## RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar la influencia sobre las molestias emocionales y físicas (beneficios no anticonceptivos) experimentadas durante el primer año de uso de un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene 0,02 mg de etinilestradiol (EE) y 2 mg de acetato de clormadinona (ACM) administrado en un régimen de 24 + 4 días de placebo. **Diseño del estudio:** Análisis adicional de las sensaciones subjetivas registradas en los diarios de 1665 participantes de un estudio de Fase III multicéntrico, no controlado, de administración múltiple, después de 13 ciclos de EE/ACM en un régimen de administración de 24 + 4 días, publicado previamente. **Resultados:** Se informó de menor frecuencia de molestias emocionales y físicas en el ciclo de medicación 13 en comparación con los datos en la admisión y en el ciclo 1. La incidencia de ánimo depresivo se redujo en 84,5% y 72,2% respectivamente, y la irritabilidad en 87,3% y 66,0%. Las cefaleas se redujeron en 75,5% y 74,7%, las molestias mamarias en 77,1% y 66,1%, y la dismenorrea preexistente en 77,9% y 67,6% respectivamente. El abandono prematuro del estudio a causa de las molestias fue marginal, y el perfil del sangrado fue aceptable. **Conclusiones:** Un AOC de baja dosis que contiene 0,02 mg de EE + 2 mg de ACM, administrado en un régimen de 24 + 4 días, reduce significativamente la mayor parte de las molestias emocionales y físicas que se presentan durante los ciclos espontáneos de las mujeres, y se combina con un adecuado perfil de sangrado.

**PALABRAS CLAVE:** *Acetato de clormadinona, etinilestradiol en dosis baja, régimen de 24+4 días, beneficios no anticonceptivos, beneficios emocionales, control del ciclo*

## SUMMARY

**Objective:** To demonstrate the influence on physical and psychological complaints during the first year of intake of the combined oral contraceptive (COC) 0.02 mg ethinylestradiol (EE)/2 mg chlormadinone acetate (CMA), administered in a regimen of 24 days of CMA/EE intake followed by 4 days of placebo intake. **Study design:** The subjective feelings of non-contraceptive benefits registered in women's diaries of 1,665 subjects participating in a multicentre, uncontrolled, multiadministration, Phase III trial, published elsewhere, were analyzed post-hoc after 13 cycles of EE/CMA in a 24 +4 days intake regimen. **Results:** Emotional complaints were reported less frequently at medication cycle 13 compared with admission and cycle 1. Depressive mood was reduced by 84.5% and 72.2%, irritability by 87.3% and 66.0%; physical complaints were also reduced: headaches by 75.5% and 74.7%, breast discomfort by 77.1% and 66.1%; pre-existing

dysmenorrhea by 77.9% and 67.6%. Premature termination due to complaints was only marginal, the bleeding profile was accepted. *Conclusions:* The low-dose COC, 0.02 mg EE/2 mg CMA, administered in a 24 +4 day regimen, reduces significantly most of the emotional and physical complaints occurring during spontaneous cycles of women, combined with an adequate bleeding profile.

**KEY WORDS:** *Chlormadinone acetate, low-dose ethinylestradiol, 24 +4-day regimen, non-contraceptive benefits, emotional benefits, cycle control*

## INTRODUCCIÓN

Como actualmente las mujeres tienen un número menor de embarazos y experimentan más ciclos menstruales, los síntomas premenstruales y las molestias cíclicas son un motivo creciente de preocupación en la práctica clínica. Kjerulff y cols (1), calificaron a estos síntomas como "trastornos menstruales" e informaron que son los problemas ginecológicos crónicos de más alta prevalencia entre las mujeres estadounidenses entre los 18 y los 50 años de edad. La incidencia y la intensidad de los síntomas cíclicos hormono-dependientes son especialmente elevadas entre las mujeres jóvenes y las adolescentes (2,3). Los anticonceptivos orales combinados (AOC) suelen utilizarse en forma terapéutica para el manejo de estos síntomas. Sin embargo, los regímenes de administración de AOC de 21+7 días, (diseñados originalmente hace 50 años para imitar el ciclo menstrual natural de la mujer, ofreciendo la tranquilidad de que no se había presentado un embarazo), debido a su intervalo libre de píldora relativamente largo, en ocasiones no son capaces de suprimir lo suficiente la función ovárica necesaria para que se reduzcan las molestias cíclicas hormono-dependientes. La continuación, la persistencia o incluso el empeoramiento de estas molestias típicas con los AOC son las razones más frecuentes para el abandono del método anticonceptivo y por ello tienen un impacto negativo sobre el cumplimiento y la eficacia de la anticoncepción. Mejorar las tasas de cumplimiento, sobre todo entre las adolescentes, es hoy el principal objetivo de los nuevos diseños de la anticoncepción hormonal.

Un abordaje terapéutico dirigido a eliminar estos síntomas es el uso de un régimen de toma continua (4,5,6), que ha sido adoptado por algunas mujeres, principalmente en Europa y EEUU, pero no por un alto número de usuarias en el resto del mundo. Las razones para esto, pueden tener que ver con creencias existentes sobre la salud, razones antropológicas o religiosas o la falta de la seguridad de la ausencia de un embarazo, que proporciona un sangrado mensual por privación. Un abordaje alternativo para reducir los síntomas cíclicos hormo-

no-dependientes, sin perder con ello el sangrado mensual tranquilizador, es reducir el intervalo libre de hormonas mediante la prolongación del periodo de toma de la píldora activa a 24 días.

Los regímenes de 24+4 días han demostrado una supresión ovárica más pronunciada en comparación con el régimen estándar de 21+7 días, disminuyendo el efecto de rebote de la hormona foliculo-estimulante y el 17-β-estradiol, reduciendo las probabilidades de desarrollo folicular, y tienen por ello un bajo índice de Pearl (7-10).

Además, con la toma de la píldora continua durante 28 días, se reduce la posibilidad de que sobrevenga una ovulación de escape debido a la omisión de píldoras al comienzo o al final del periodo de píldora activa. Por otro lado, la dosis de estrógeno de los AOC ha venido disminuyendo de forma sostenida desde su creación. Las denominadas formulaciones de "baja dosis" de los AOC, en las cuales el contenido de etinilestradiol (EE) se reduce a 0,02 mg, han demostrado buena eficacia y mejoría en la seguridad (11), lo cual ha llevado a los grupos de trabajo europeos a recomendar su uso (12,13).

Las dos estrategias de acortar el intervalo libre de hormonas y de bajar la dosis de EE se emplearon para desarrollar una nueva formulación compuesta por 0,02 mg de EE/2 mg de acetato de chlormadinona (ACM) que se toma durante los primeros 24 días de un ciclo artificial, seguidos de 4 días de placebo. Los resultados del estudio de Fase III de eficacia y seguridad, de 13 ciclos de seguimiento, fueron publicados por Brucker y cols en el 2010 (14).

El objetivo de la actual investigación fue describir la influencia sobre las molestias emocionales y físicas (beneficios no anticonceptivos) de un AOC de baja dosis que contiene 0,02 mg de EE/2 mg de ACM en un régimen de 24+4 días experimentadas por las participantes del estudio de Fase III a través de un análisis adicional, a lo previamente publicado, de los datos obtenidos de los primeros 13 ciclos de medicación.

La combinación de EE y ACM, en un régimen de 21 días ya se ha usado con éxito desde inicios de los años noventa. La eficacia anticonceptiva y la seguridad de esta formulación, así como sus beneficios



terapéuticos adicionales no anticonceptivos, están bien documentados (15-21).

## PACIENTES Y MÉTODO

*Diseño del estudio.* Los datos pertinentes para esta publicación se derivan de análisis estadísticos adicionales de los datos subjetivos e individuales, registrados sin influencia del investigador, contenidos en los diarios personales de los primeros 13 ciclos de medicación de un estudio de Fase III multicéntrico, no controlado, de administración múltiple, de eficacia y seguridad a largo plazo, llevado a cabo en 68 centros en nueve países europeos (14).

El estudio estuvo compuesto por un estudio principal en el cual se exploraron la eficacia anticonceptiva y la seguridad, y un estudio secundario dermatológico en el cual se investigaron los efectos de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM sobre el acné y la seborrea. Los análisis actuales no fueron parte del plan original del estudio, no se definieron como objetivos y no se han publicado previamente.

*Participantes del estudio.* El estudio incluyó participantes sanas con edades de 18-35 años (fumadoras) o 18-40 años (no fumadoras) con un índice de masa corporal (IMC)  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> y con tres ciclos menstruales regulares antes de la admisión, y que habían expresado su necesidad de anticoncepción. Se excluyeron del estudio las madres lactantes, las mujeres embarazadas, aquellas que tuvieran alguna dependencia a drogas o hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del medicamento, las que hubieran utilizado AOC en los tres meses previos y las que hubieran participado en algún estudio de investigación de medicamentos y/o dispositivos dentro de los 30 días anteriores a la visita de admisión.

*Definiciones y análisis estadístico.* El conjunto de seguridad incluyó a todas las participantes que tomaron por lo menos una dosis de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM. Todos los resultados que aparecen en este artículo se presentan en comparación con los datos obtenidos en la admisión y los datos del primer ciclo. Los antecedentes obtenidos en el momento de la admisión se recopilaron y valoraron de forma retrospectiva para los últimos tres meses que precedieron inmediatamente a la fase de la medicación. Se dan los datos de la admisión y los de los ciclos 1, 3, 6, y 13.

Los eventos adversos (EA) que se presentaron durante la fase de la medicación se valoraron usando un diario para cada ciclo.

El porcentaje de mujeres que sufría de un síntoma en particular siempre se relacionó con el número presente en la admisión (n=1665). Además se suministra la información relacionada con el

ciclo sobre el número de deserciones del estudio —debido al síntoma específico bajo análisis o por otras razones—, así como la cantidad de información faltante relacionada con síntomas. A partir de esta información se calculó el deterioro sintomático absoluto dentro del grupo completo y tomaron en consideración las 1665 mujeres en cada fase de medicación. La presencia de síntomas en el ciclo 13 se compara con el antecedente de síntomas en la admisión en aras de la integridad de la inclusión de los datos, pero se reconoce que los datos de la admisión empleados para estos cálculos pueden estar sesgados, porque ellos son un acumulado de los 3 ciclos que transcurrieron sin medicación antes del tratamiento.

Todos los datos se analizaron usando parámetros de localización y medidas de dispersión o frecuencias absolutas y relativas, de acuerdo con la pertinencia. Los eventos adversos se codificaron por término preferido (MedDRA versión 8.1).

El control del ciclo se analizó usando el método del periodo de referencia (PR) de 90 días recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y fue publicado por Brucker y cols (14). Aquí, los datos de sangrado se han sometido a análisis ulteriores para calcular probabilidades de aparición y duración de sangrado cíclico. El sangrado por privación se definió como el primer sangrado vaginal de uno o más días de duración que se inició dentro de los 7 días siguientes a la toma de la última tableta con sustancia activa y fue seguido por 2 días consecutivos sin sangrado. Se consideró deserción o retiro del estudio antes de tiempo cualquier salida antes de completar los 13 ciclos.

Todos los datos presentados en Figuras 1, 2, 3 y 4 (reducción de las molestias psicológicas cíclicas, reducción de las molestias físicas, reducción de la dismenorrea y motivos de interrupción de la fórmula), se expresan como el porcentaje de mujeres en relación con el número total de mujeres del conjunto de seguridad (n=1665). Los datos de incidencia de los síntomas y los datos desconocidos de síntomas son específicos del ciclo. Los datos de deserción son acumulativos, es decir, hasta un ciclo en particular inclusive. *Admisión:* Datos retrospectivos agrupados de 3 meses. *Incidencia:* Porcentaje total de mujeres que informan de un síntoma específico en un ciclo de medicación específico, cualquiera que sea la intensidad. *Desconocido:* Participantes con datos faltantes para un síntoma específico en un ciclo de medicación específico. *Deserciones:* Participantes que se retiraron del estudio antes de tiempo a causa de un síntoma específico hasta un ciclo de medicación inclusive (acumulativo).

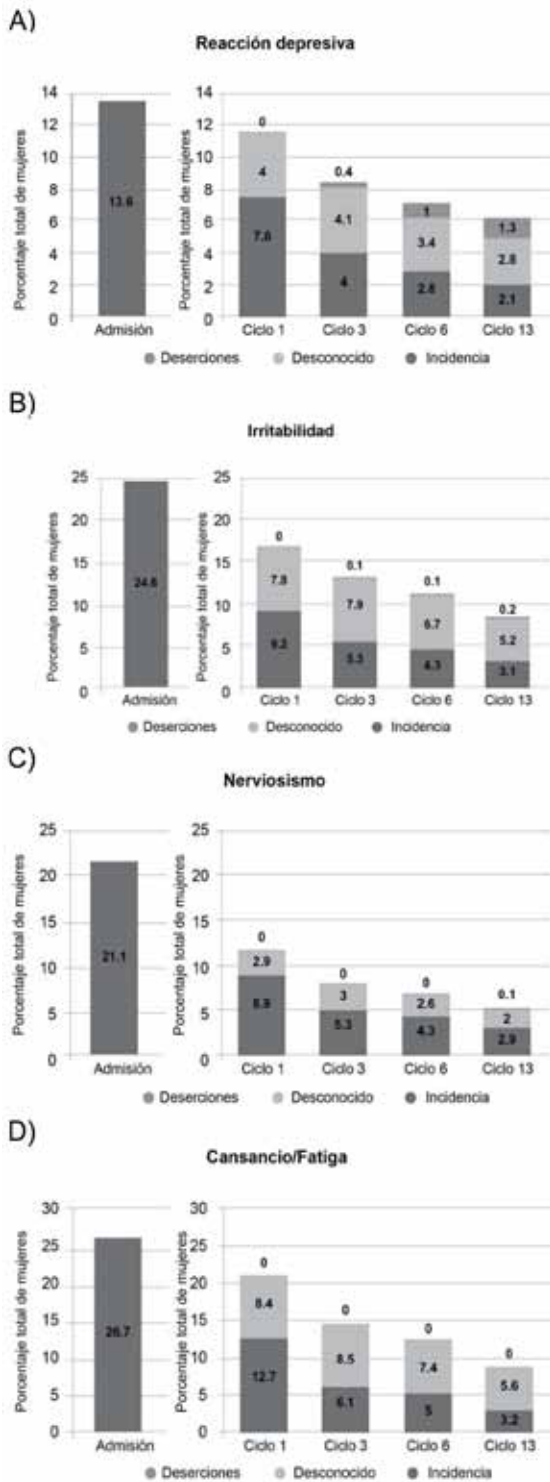


Figura 1 (A, B, C, D). Reducción de las molestias psicológicas cíclicas, hormono-dependientes (molestias registradas subjetivamente)

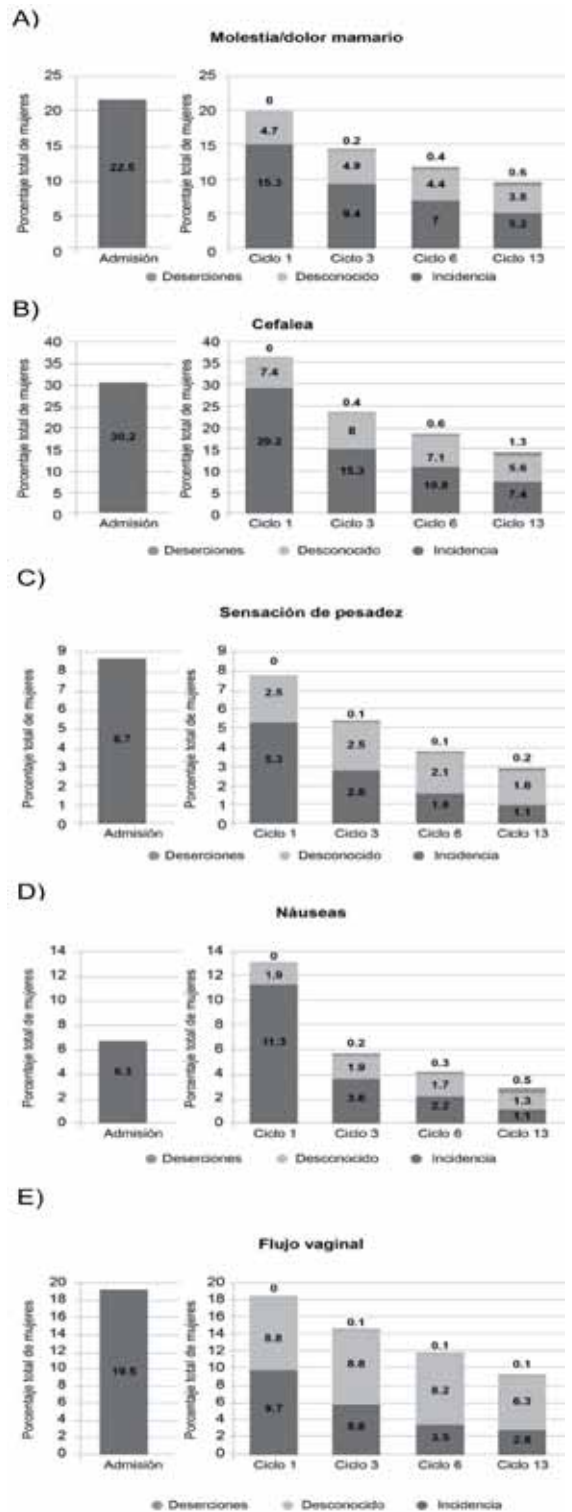


Figura 2 (A, B, C, D, E). Reducción de las molestias físicas típicas hormono-dependientes

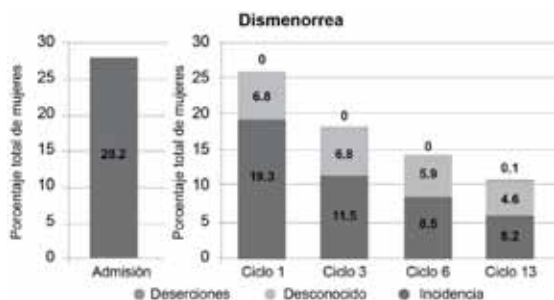


Figura 3. Reducción de la dismenorrea.

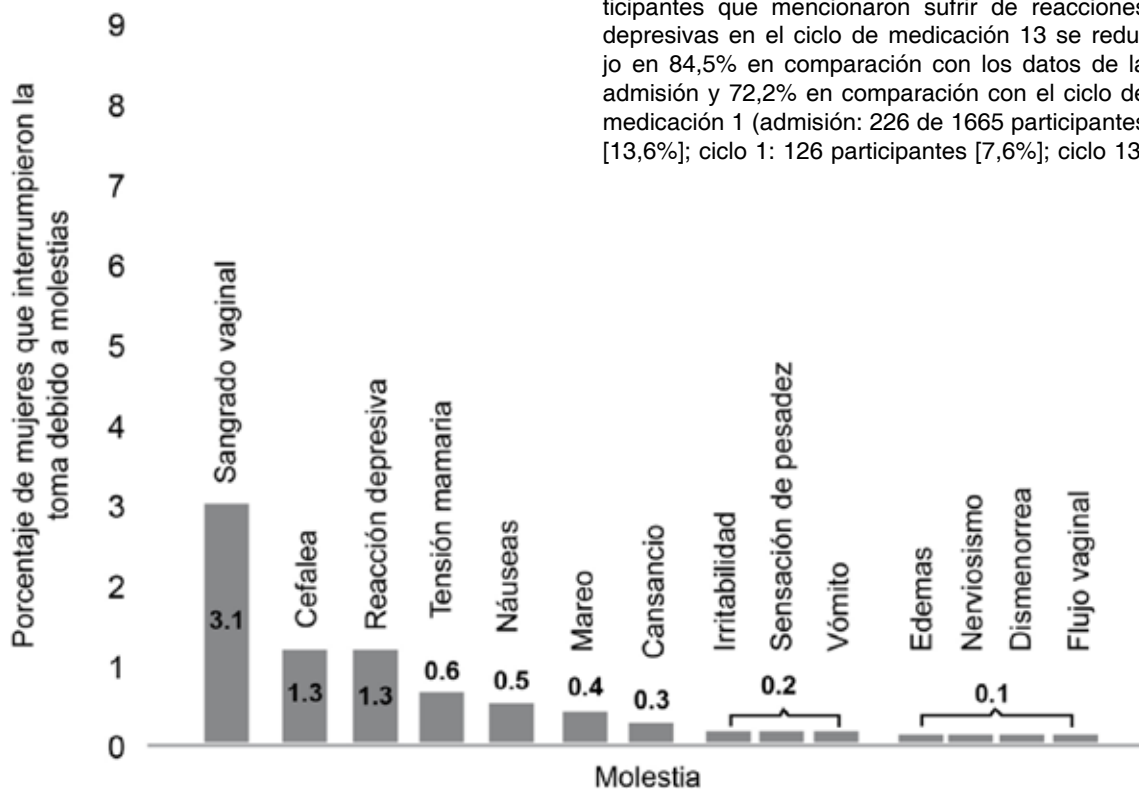


Figura 4. Motivos de interrupción del uso de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM hasta el ciclo 13 de medicación inclusive.

## RESULTADOS

**Población del estudio.** El conjunto de seguridad estuvo compuesto por 1665 participantes que tomaron por lo menos una tableta activa. Las participantes del estudio tenían una edad promedio de 26 años y un IMC promedio de 22 kg/m<sup>2</sup> (14).

**Seguridad.** El AOC fue bien tolerado, y la mayoría de los EA fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los EA fueron observados en los ciclos 1 y 2 y disminuyeron a lo largo del período de observación (14). Reducción de las molestias emocionales típicas durante el ciclo hormonal. El número de participantes que experimentaron molestias emocionales de reacción depresiva, irritabilidad, nerviosismo, mareo y cansancio/fatiga durante el ciclo hormonal, se redujo de forma gradual y continua desde la admisión hasta el ciclo de medicación 13 y desde el ciclo de medicación 1 hasta el ciclo de medicación 13. (Figura 1, paneles A-D)

**Reacciones depresivas.** La proporción de participantes que mencionaron sufrir de reacciones depresivas en el ciclo de medicación 13 se redujo en 84,5% en comparación con los datos de la admisión y 72,2% en comparación con el ciclo de medicación 1 (admisión: 226 de 1665 participantes [13,6%]; ciclo 1: 126 participantes [7,6%]; ciclo 13:

35 participantes [2,1%]; 21 de 1665 participantes (1,3%) se retiraron del estudio antes de tiempo debido a una reacción depresiva.

**Irritabilidad, nerviosismo, y/o cansancio/fatiga.** Las declaraciones concernientes a los siguientes síntomas se redujeron en el ciclo de medicación 13 en comparación con los datos de la admisión y los

del ciclo 1, respectivamente:

1. Irritabilidad: reducción de 87,3% y 66% (admisión: 410 de 1665 participantes [24,6%]; ciclo 1: 153 participantes [9,2%]; ciclo 13: 52 participantes [3,1%]);

2. Nerviosismo: reducción de 86,1% y 66,9% (admisión: 352 de 1665 participantes [21,1%]; ciclo 1: 148 participantes [8,9%]; ciclo 13: 49 participantes [2,9%]).

3. Cansancio/fatiga: 87,8% y 74,5% (admisión: 444 de 1665 participantes [26,7%]; ciclo 1: 212 participantes [12,7%]; ciclo 13: 54 participantes [3,2%])

El número de participantes que se retiraron del estudio antes de tiempo como resultado de irritabilidad y/o nerviosismo fue de tres (0,2%) y una (0,1%), respectivamente. Ninguna participante terminó el estudio antes de tiempo debido a cansancio/fatiga.

*Reducción de las molestias físicas típicas durante el ciclo hormonal.* El número de participantes que registró molestias físicas como cefalea, molestias/dolor mamario, sensación de pesadez, náuseas y/o flujo o descarga vaginal, típicas de la supresión hormonal, se redujo de forma gradual y continua desde la admisión hasta el ciclo de medicación 13 y desde el ciclo de medicación 1 hasta el ciclo de medicación 13. (Figura 2, paneles A-E)

1. Cefalea: Las participantes que informaron sufrir de cefalea en el ciclo de medicación 13 se redujeron en 75,5% en comparación con los datos de la admisión y 74,7% en comparación con los datos del ciclo de medicación 1 (admisión: 502 de 1665 participantes [30,2%]; ciclo 1: 487 participantes [29,2%]; ciclo 13: 123 participantes [7,4%]). El número de participantes que se retiró del estudio antes de tiempo debido a cefalea fue de 22 de las 1665 participantes (1,3%).

2. Molestias mamarias, sensación de pesadez, náuseas y/o flujo vaginal: Se informó que estos síntomas se habían reducido en el ciclo de medicación 13 en comparación con la admisión y el ciclo 1 respectivamente: molestias mamarias con reducción de 77,1% y 66,1% (admisión: 375 de 1665 participantes [22,5%]; ciclo 1: 254 participantes [15,3%]; ciclo 13: 86 participantes [5,2%]). Sensación de pesadez: reducción de 87,6% y 79,8% (admisión: 145 de 1665 participantes [8,7%]; ciclo 1: 89 participantes [5,3%]; ciclo 13: 18 participantes [1,1%]). Náuseas: reducción de 81,9% y 89,9% (admisión: 105 de 1665 participantes [6,3%]; ciclo 1: 188 participantes [11,3%]; ciclo 13: 19 participantes [1,1%]). Flujo vaginal: reducción de 85,8% y 71,6% (admisión: 324 de 1665 participantes [19,5%]; ciclo 1: 162 participantes [9,7%]; ciclo 13: 46 participantes [2,8%]). Las participantes que se retiraron del estudio antes de tiempo como resultado de molestias mamarias, sensación de pesadez, náuseas y/o flu-

jo fueron 10 (0,6%), 3 (0,2%), 8 (0,5%) y 2 (0,1%), respectivamente

*Dismenorrea* (Figura 3). La queja de dismenorrea por parte de las participantes del estudio se redujo de forma gradual y continua a lo largo de los 13 ciclos de medicación. Experimentaron dismenorrea 77,9% y 67,6% menos participantes en el ciclo de medicación 13 en comparación con los datos de la admisión, y los del ciclo de medicación 1, respectivamente (admisión: 470 de 1665 participantes [28,2%]; ciclo 1: 321 participantes [19,3%]; ciclo 13: 104 participantes [6,2%]; Figura 3). Sólo una participante se retiró del estudio antes de tiempo a causa de dismenorrea (0,1%)

*Perfil del sangrado.* La mayoría de los sangrados por privación (73,4%) fueron descritos como leves a moderados; el número promedio de días entre la ingesta de la última pastilla activa en un ciclo y el inicio del sangrado fue de 3 días. Con una probabilidad de 84%, las mujeres pueden esperar tener un episodio de sangrado cíclico al final de la fase de tratamiento con 0,02 mg de EE/2 mg de ACM, en un régimen de 24+4 días, entre el día 18 del ciclo actual y el día 4 del siguiente ciclo de tratamiento. Con una probabilidad de 85%, las mujeres pueden esperar tener por lo menos un día de sangrado durante el periodo de tiempo usualmente esperado es decir, del día 24 del ciclo actual al día 4 del siguiente ciclo de tratamiento (Tabla I). Tener un comienzo regular pero individual de los episodios de sangrado importante en el mismo día ( $\pm 2$  días) de cada período de tratamiento tiene una probabilidad de 71%.

*Abandono prematuro del estudio* (Figura 4). Sólo tuvo lugar una interrupción marginal del uso de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM dentro de los primeros 13 ciclos: 52 participantes (3,1%) se retiraron del estudio debido a anomalías del sangrado y 129 (7,7%) debido a eventos adversos atribuidos al AOC (principalmente cefalea [22 participantes; 1,3%] y ánimo depresivo [21 participantes; 1,3%]).

## DISCUSION

La eficacia anticonceptiva de los AOC de un régimen de administración de 24+4 días está ampliamente descrita en la literatura, pero no así los beneficios sobre los típicos síntomas hormono-dependientes con respecto a datos basales.

El análisis adicional que presentamos aquí sirve como adjunto a los datos de seguridad y eficacia de Brucker y cols (14), por cuanto arroja información sobre la incidencia de los síntomas emocionales y físicos, generalmente hormono-dependientes, durante los primeros 13 ciclos de medicación.

Los datos de la admisión, que se evaluaron de

**Tabla I**  
**EPISODIOS DE SANGRADOS CÍCLICOS**

Ciclo de medicación	Número general de ciclos	Número de ciclos evaluables	Participantes con exactamente un sangrado importante entre el día 18 (envase actual) y el día 4 (envase siguiente)		Participantes con por lo menos un día de sangrado entre el día 24 (envase actual) y el día 4 (envase siguiente)	
			n	%	n	%
1	1.629	1.581	1.344	85	1.396	88,3
2	1.561	1.542	1.332	86,4	1.355	87,9
3	1.527	1.506	1.301	86,4	1.320	87,6
4	1.485	1.449	1.222	84,3	1.226	84,6
5	1.422	1.409	1.172	83,2	1.179	83,7
6	1.392	1.368	1.157	84,6	1.161	84,9
7	1.351	1.322	1.128	85,3	1.121	84,8
8	1.294	1.275	1.058	83	1.055	82,7
9	1.265	1.258	1.075	85,5	1.077	85,6
10	1.245	1.221	1.000	81,9	998	81,7
11	1.213	1.202	998	83	993	82,6
12	1.199	1.184	986	83,3	985	83,2
13	1.167	1.140	939	82,4	938	82,3
General	17.750	17.457	14.710	84,3	14.804	84,8

forma retrospectiva a partir de los 3 meses previos al tratamiento dan una impresión muy interesante sobre la experiencia subjetiva de las mujeres, cuando se les pregunta sobre las molestias que experimentan durante el ciclo, aunque pudieran estar sesgadas para el establecimiento de la comparación directa con la valoración diaria de las molestias acaecidas durante los ciclos de medicación posteriores, ya que los datos obtenidos durante la fase de la medicación se valoraron de forma prospectiva usando un diario ( todos los ciclos son comparables ya que fueron registrados durante un marco temporal equivalente (ej: ciclo 1 vs. ciclo 13).

La prevalencia de los síntomas se redujo en grado sustancial en el ciclo de medicación 13 en comparación tanto con los datos agrupados de la admisión y los datos del ciclo de medicación 1. El grado de reducción de los síntomas varió dependiendo del síntoma, pero todos se redujeron en por lo menos 66%; la mayor reducción se observó en relación a las náuseas, que se redujeron en casi 90%.

El número de participantes que experimentaron las molestias emocionales de reacción depresiva, irritabilidad, nerviosismo mareos y cansancio/fatiga, durante el ciclo hormonal, se redujeron en forma gradual y continua desde la admisión y ciclo 1 al ciclo de medicación 13. Las reacciones depresivas en el ciclo de medicación 13 se redujeron en 84,5% en comparación con los datos de la admisión y

72,2% en comparación con el ciclo de medicación 1. Esto está en concordancia con estudios acerca de EE 30 mcg + ACM, que mostraron que la mayoría de las mujeres con síntomas de ánimo depresivo al momento basal, experimentaron una mejoría después de la administración de EE+ACM. Sólo un muy pequeño número de pacientes reportaron un empeoramiento o la aparición de problemas psicológicos durante el tratamiento con 30 mcg EE + ACM (15,16,17,22).

Un estudio doble ciego, placebo vs control, investigó la ansiedad y depresión que comúnmente ocurre en el trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Comparado con placebo, clormadinona (ACM), clínica y estadísticamente redujo la severidad de la depresión, ansiedad, antojos de comer, cambios anímicos y cólicos. ACM disminuyó el puntaje en la escala de Depresión de Hamilton en forma significativa, sin efectos clínicamente relevantes en el perfil hormonal (23).

Los datos sobre la influencia de allopregnenolona y  $\beta$ -endorfinas sobre el ánimo, y/o los modelos experimentales neuro-endocrinológicos en ratas, podrían dar la explicación farmacodinámica del efecto estabilizador sobre el ánimo que tiene el ACM combinado con EE en formulaciones anticonceptivas (24).

La incidencia de dismenorrea preexistente se redujo de 470 (28,2%) y 321 (19,3%) participantes

en la admisión y el ciclo 1, respectivamente, a 104 (6,2%) participantes en el ciclo 13. El beneficio de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM en un régimen de 24+4 días sobre la dismenorrea que se presenta aquí respalda todavía más los datos existentes que sugieren que los anticonceptivos hormonales en general, ofrecen un beneficio clínico a las mujeres que sufren de dismenorrea y que las formulaciones de AOC que contienen EE y ACM les confieren un beneficio más pronunciado (25,26). La explicación estaría dada porque el ACM muestra un efecto antiinflamatorio en el nivel del endometrio comparable al de la dexametasona. A este efecto se le puede atribuir la reducción de la síntesis de las prostaglandinas y, por consiguiente, la reducción de la contractilidad uterina, los dos fenómenos responsables de la dismenorrea (27,28).

En este estudio, 129 participantes (7,7%) citaron los síntomas típicos hormono-dependientes que se valoraron aquí como la razón para el abandono prematuro del estudio; esta tasa de deserción es similar a la observada con otras formulaciones de régimen prolongado (6,29,30,31).

Los AOC clásicos que tienen una toma de 21 días de progestágenos y EE combinada con un intervalo de 7 días libre de hormonas fueron diseñados para producir perfiles de sangrado parecidos a la "menstruación" al asegurar un marco de tiempo suficiente para una reducción del nivel de hormonas. Los AOC contemporáneos ofrecen ahora a las mujeres regímenes de toma sustancialmente diferentes. Las formulaciones en régimen de 23+5 días o en régimen de 24+4 días siguen ofreciendo un sangrado por privación en cada ciclo de medicación. Las mujeres que usan un régimen de ciclo prolongado con una toma de 84+7 días experimentan un sangrado por privación sólo cada tres ciclos, y no es de esperar que sobrevenga un sangrado por privación en los regímenes de toma continua de píldora activa. Como resultado, los datos de sangrado cíclico han dejado de ser comparables entre estos diversos regímenes de administración. Con el propósito de salvar estas diferencias, la OMS ha recomendado que se usen periodos de referencia (PR) de 90 días para la cuantificación de la incidencia del sangrado vaginal durante el uso de los anticonceptivos (32,33), lo cual facilita el establecimiento de comparaciones directas de los patrones de sangrado vaginal entre diferentes productos y regímenes anticonceptivos.

Brucker y cols (14), demostraron que el número de días y la profusión del sangrado por PR experimentados por las participantes que toman 0,02 mg

de EE/2 mg de ACM en un régimen de 24+4 días son comparables con los de otros AOC de dosis bajas con un régimen de administración de 24+4 días (6). Además, este perfil del sangrado es bien tolerado, como se evidencia por una tasa de deserción de sólo 3,1% debida a irregularidades del sangrado durante el curso total del estudio (52 de 1665 participantes) (14).

A pesar de los beneficios prácticos del uso de periodos de referencia (PR) para describir los perfiles del sangrado de los AOC con diferentes regímenes de administración, las mujeres y muchos profesionales de la salud siguen comparando los perfiles del sangrado estrictamente relacionados al "ciclo" de diferentes AOC. Tomando en consideración este aspecto, aquí informamos que las mujeres que toman 0,02 mg de EE/2 mg de ACM en un régimen de 24+4 días pueden esperar un sangrado de privación al final de un "ciclo de tratamiento" con una probabilidad de 84%; que ese sangrado se presente dentro del periodo habitualmente esperado tiene una probabilidad de 85% y que sea en el mismo día de cada "ciclo" tiene una probabilidad del 71%.

## CONCLUSIONES

El análisis adicional de los datos de los diarios del estudio descrito por Brucker y cols (14), demuestra la percepción de los beneficios no anticonceptivos de un anticonceptivo hormonal que contiene baja dosis de EE (0,02 mg) y el progestágeno ACM (2 mg) administrado en un régimen de 24 + 4 días con placebo. Las molestias emocionales y físicas, típicos de las fluctuaciones hormonales, se redujeron continuamente del primer ciclo de tratamiento en adelante, y las tasas de deserción y los perfiles del sangrado estuvieron en consonancia con los de otros regímenes de administración prolongada. Por las razones aquí expuestas, esta nueva formulación ofrece el potencial de mejorar el cumplimiento entre las mujeres usuarias de AOC porque mejora su salud emocional y física. Estos convincentes datos fueron obtenidos de los registros individuales y subjetivos de los diarios de una población seleccionada de un estudio Fase III. Sería útil contar con estudios con mujeres no seleccionadas que abarquen todo el intervalo de la edad reproductiva.

---

Reconocimientos. Este estudio fue realizado y financiado por Grünenthal GmbH, Aquisgrán, Alemania. Los autores expresan su agradecimiento a Zaicom MMC Ltd, Horsham, Reino Unido, por su asistencia editorial.

---

## REFERENCIAS

1. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996;86:195-9.
2. Parker MA, Sneddon AE, Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *BJOG* 2010;117:185-92.
3. Cakir M, Mungan I, Karakas T, Giriskan I, Okten A. Menstrual pattern and common menstrual disorders among university students in Turkey. *Pediatr Int* 2007;49:938-42.
4. Sulak PJ, Cressman BE, Waldrop E, Holleman S, Kuehl TJ. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 1997;89:179-83.
5. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1142-9.
6. Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception* 2003;67:9-13.
7. Spona J, Elstein M, Feichtinger W, et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996;54:71-7.
8. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999;72:115-20.
9. Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, Benda N, Marr J. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004;70:191-8.
10. Nakajima ST, Archer DF, Ellman H. Efficacy and safety of a new 24-day oral contraceptive regimen of norethindrone acetate 1 mg/ethinyl estradiol 20 microg (Loestrin 24 Fe). *Contraception* 2007;75:16-22.
11. Gallo M, Nanda K, Grimes D, Schulz K. 20 mcg versus >20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003989.
12. Birkhauser M, Braendle W, Breckwoldt M, Keller PJ, Kuhl H, Runnebaum B. [Recommendations for oral contraception. 20th Professional Meeting of the Zurich Discussion Group, April 1998]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1998;38:164-5.
13. Birkhauser M, Braendle W, Breckwoldt M, Keller PJ, Kuhl H, Runnebaum B. [Recommendations for oral contraception. 24th meeting of the "Zurich Discussion Circle"]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2000;40:172-5.
14. Brucker C, Hedon B, The HS, Hoeschen K, Binder N, Christoph A. Contraceptive efficacy and safety of the long-term administration of a monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate. *Contraception* 2010;81:501-9.
15. Zahradnik H, Goldberg J, Andreas J. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara. *Contraception* 1998;57:103-9.
16. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara®). Results of a post-marketing surveillance study. *Clin Drug Invest* 2002;22:221-31.
17. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* 2003;67:305-12.
18. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles)--an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception* 2008;77:337-43.
19. Winkler U, Daume E, Sudik R, et al. A comparative study of the hemostatic effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mu(g) ethinylestradiol and either 2 mg chlormadinone acetate or 150 mu(g) desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4:145-54.
20. Worret I, Arp W, Zahradnik H, Andreas J, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001;203:38-44.
21. Schilling A. Experiencia chilena con el uso de un anticonceptivo oral combinado de acetato de clormadina/etinilestradiol: estudio no intervencional. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:293-8.
22. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig* 2008;28:783-91.
23. Contreras C, Azamar-Arizmendi G, Saavedra M, Hernandez-Lozano M. A five-day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study. *Arch Med Res* 2006;37:907-13.
24. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, Giannini A, Cubeddu A, Casarosa E, Begliuomini S, Luisi M, Cela V, Genazzani AR. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception* 2009;80:53-62.
25. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception* 2007;76:84-90.
26. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Non-contraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007;76:342-7.
27. Hanjalic-Beck A, Zahradnik HP. Chlormadinone acetate: Effects on phospholipid / arachidonic acid metabolism. Poster presented at the 8th Congress The European Society of Gynecology Sept 2009 Roma, Italy.

28. Schafer WR, Fischer L; Roth K, Jullig AK, Stuckenschneider JE, Schwartz P, et al. Critical evaluation of human endometrial explants as an ex vivo model system: a molecular approach. *Mol Hum Reprod* 2011; 17:255-65.
  29. Endrikat J, Cronin M, Gerlinger C, Ruebig A, Schmidt W, Dusterberg B. Double-blind, multicenter comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of a 23-day versus a 21-day low-dose oral contraceptive regimen containing 20 microg ethinyl estradiol and 75 microg gestodene. *Contraception* 2001;64:99-105.
  30. Endrikat J, Cronin M, Gerlinger C, Ruebig A, Schmidt W, Dusterberg B. Open, multicenter comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of a 23-day oral contraceptive regimen with 20 microg ethinyl estradiol and 75 microg gestodene and a 21-day regimen with 20 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel. *Contraception* 2001;64:201-7.
  31. Gestodene, Study, Group, 322. The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose oral contraceptive regimen containing gestodene 60 mcg and ethinylestradiol 15 mcg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999a;4(Suppl. 2):9-15.
  32. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986;34:253-60.
  33. Belsey EM, Carlson N. The description of menstrual bleeding patterns: towards fewer measures. *Stat Med* 1991;10:267-84.
-



## Casos Clínicos

# Traumatismo materno grave y cirugía múltiple con resultado perinatal exitoso

Jorge Hasbun H. <sup>1</sup>, Susana Benitez S. <sup>2</sup>, Rodrigo Cornejo R. <sup>3</sup>, Ramón Asencio C. <sup>1</sup>, José Luis Navarro A. <sup>3</sup>, Stefan Danilla E. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup> Departamento de Cirugía, <sup>3</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universidad de Chile.

## RESUMEN

El traumatismo mayor de la embarazada es frecuente, tiene riesgo de muerte y agrega a sus complicaciones propias, las generadas por el embarazo como prematuridad, desprendimiento placentario y daño perinatal. Presentamos el caso de una embarazada de 27 semanas, con traumatismo grave por atropello, fracturas óseas y desforramiento extenso de extremidad inferior derecha, que fue sometida a tratamiento quirúrgico con reducción y corrección de luxofracturas, aseo e injertos cutáneos. Se complica con infección grave de foco cutáneo, persistente, permaneciendo 24 días en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) en tratamiento antibiótico, 10 drenajes quirúrgicos, nutrición enteral y manejo continuo del dolor, antes del parto. Inicia síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y se efectúa operación cesárea. El recién nacido prematuro pesó 1500 gramos y evolucionó favorablemente. En su puerperio permanece 60 días hospitalizada en UCI con 14 cirugías de reparación y mejoría completa. Se analiza las características singulares de morbilidad materna del caso, discutiendo los aspectos obstétricos, quirúrgicos y de cuidado intensivo, la evolución materna, el manejo de la infección y el rol de la cirugía en la prolongación del embarazo y su influencia en el resultado perinatal exitoso. Se concluye la importancia de la integración multidisciplinaria en la toma de decisiones médicas y quirúrgicas en el manejo del trauma materno grave.

**PALABRAS CLAVE:** *Embarazo, trauma, desforramiento, infección, cuidado intensivo*

## SUMMARY

Maternal trauma is a leading cause of morbidity and mortality for both, fetus and mother. In addition, trauma can generate risks as premature delivery, abruptio placentae and fetal damage. A pregnant women, at 27 gestational weeks had a car accident with dislocation and fractures and extensive skinning of right leg. The first surgery for fracture-dislocations, cleaning and muscle skin flap were complicated with infection from cutaneous focus, serious and persistent. She remained for 24 days in Intensive Care Unit (ICU) with antibiotic therapy; she had 10 procedures of surgical drainage with anesthesia, catheter enteral nutrition and continuous pain medication before delivery. Then, she presented systemic inflammatory syndrome maternal and a cesarean section was done; the newborn weighted 1500 grams and had a favorable evolution. After delivery the mother stayed 60 days in ICU, with 14 reparatives surgeries and complete recovery. In this special patient with severe maternal morbidity we discuss the etiology of the oligoamnios observed, the maternal evolution in ICU, the handling of infection, the significance of surgical treatment in prolonging pregnancy and its influence on a successful perinatal outcome. We emphasize on the importance of a multidisciplinary approach in making the medical and surgical decisions in severe maternal trauma.

**KEY WORDS:** *Pregnancy, trauma, skinning, infection, intensive care*

## INTRODUCCIÓN

El traumatismo mayor de la embarazada ocurre en el 8-10% de las gestantes y con resultado de muerte materna hasta en el 46% de los casos (1). Puede ser accidental o intencional y sus mecanismos más frecuentes son el accidente automovilístico (49%), caídas (25%), asaltos (18%), balazos (4%) y quemaduras (1%) (2,3).

En la embarazada, a las complicaciones del trauma, variables según origen, mecanismo y severidad, se agregan complicaciones únicas, propias de su condición, como parto prematuro, desprendimiento de placenta, daño fetal directo, muerte fetal y muerte materna (3,4,5).

Presentamos el caso de una embarazada con traumatismo materno grave por atropellamiento, con múltiples cirugías y permanencia prolongada en UCI, y manejo de sus complicaciones materno-fetal con resultado materno y perinatal exitoso.

## Caso clínico

Paciente de 40 años cursando 27 semanas de gestación, atropellada por microbús y que ingresa con politraumatismo, desforramiento extenso de muslo y pierna derecha, luxofractura expuesta de tobillo, luxación de rodilla, y luxofractura de hallux valgus.

La evaluación obstétrica inicial demostró la unidad fetoplacentaria indemne con parámetros normales de crecimiento y bienestar.

Por el tipo de trauma la paciente fue intervenida por equipo quirúrgico combinado (traumatólogo-plástico) efectuándose un primer aseo quirúrgico con resección exclusiva del tejido necrótico, conservando la piel de aspecto vital. En la misma intervención se realizó reducción de luxofracturas, fijación con tutores externos, tratamiento antibiótico y analgesia.

En el postoperatorio evoluciona con pérdida total de la piel lesionada de la extremidad inferior, infección de áreas cruentas, pérdida total de colgajos, sepsis de foco cutáneo con cultivos positivos a *acinetobacter baumannii*, *enterococcus faecalis*, *pseudomona aeruginosa* y *estenotrofomona maltophilia*, requiriendo tratamiento antibiótico prolongado de amplio espectro en diferentes esquemas (monoterapia, biasociado, combinado y múltiple).

Hubo supuración extensa en superficie y profundidad, persistente, que determinó una secuencia quirúrgica de 10 intervenciones prenatales de aseo, drenaje y cobertura bajo anestesia general en seis oportunidades y regional en cuatro.

El dolor perioperatorio fue de gran intensidad,

de difícil manejo y evolución tórpida, que requirió analgesia parenteral y anestesia peridural, ambas continuas. Recibió por vía oral metamizol en dosis altas, AINES y paracetamol, con refuerzo de opiáceos parenterales (Fentanyl), asociado a pregabalina para el dolor neuropático (Tabla I).

**Tabla I**  
**RESUMEN DEL MANEJO MATERNO DEL DOLOR**

### 1. Analgesia continua:

BIC: Metamizol 7 g/día (x 23 días) - Ketoprofeno 200 mg/día (x 10 días) - Tramadol 300 mg/día (x 10 días) - Morfina 5g/día (x 4 días) - Fentanil 75 mcg/día (x 5 días)

Peridural continua (x 23 días): Bupivacaina - Fentanil - Lidocaína

### 2. Analgesia horaria:

Vía oral: Pregabalina 75 mg/día (x 23 días) - Paracetamol 3 g/día (x 23 días)

Vía endovenosa: Ketoprofeno 100 mg x 2 veces - Ketamina 50 mg x 4 veces - Fentanil 15 mg x 15 veces.

Por intolerancia alimentaria, deterioro nutricional e hipoalbuminemia severa se utilizó alimentación enteral continua a través de sonda nasoyeyunal.

Desde el punto de vista obstétrico en el día 12 de evolución se detectó un oligoamnios absoluto, se descartó la rotura prematura de membranas y una malformación renal fetal, manteniendo vigilancia fetal continua (monitoreo electrónico, ultrasonido). Se efectuó profilaxis de membrana hialina neonatal ante una eventual interrupción abrupta del embarazo.

A los 24 días de hospitalización, pese a los aseos quirúrgicos exhaustivos, el tratamiento antibiótico y de sostén en UCI, la madre se agrava con compromiso séptico (fiebre alta, taquicardia e hipotensión) por lo que se interrumpe el embarazo por cesárea obteniendo recién nacido masculino de 1500 gramos que evoluciona favorablemente. Inmediatamente al parto, en la madre ocurre mejoría rápida del componente séptico con estabilización hemodinámica y luego recuperación nutricional.

Posteriormente permanece hospitalizada 67 días en UCI siendo sometida a 14 nuevas intervenciones (aseo, escarectomía, capitonaje y cobertura mediante injertos de piel parcial), evolucionando finalmente

en forma satisfactoria, con egreso a los cinco meses de hospitalización.

## DISCUSIÓN

Es un caso de morbilidad materna grave que por la naturaleza de su lesión requirió un manejo multidisciplinario. Analizaremos tres aspectos superpuestos: obstétrico, quirúrgico y del cuidado intensivo.

Desde el punto de vista obstétrico el traumatismo en la embarazada ha aumentado en frecuencia y gravedad siendo actualmente la causa no obstétrica más importante de muerte materna y morbilidad perinatal (6,7) y sus complicaciones más frecuentes son parto prematuro y desprendimiento placentario secundarios a contusión uterina (8,9,10), ausentes en este caso ya que no tuvo trauma abdominal.

Pese a las numerosas cirugías y al prolongado proceso de supuración, es llamativo que no se haya presentado activación de los mecanismos del parto (aumento de contractilidad uterina) y su explicación es que por la eficacia del tratamiento (antibiótico y aseos quirúrgicos) y finalmente por la interrupción oportuna del embarazo, la infección no comprometió la unidad feto-placentaria (corioamnionitis) según se demostró por el estudio histopatológico normal de la placenta.

El oligoamnios se asocia a mayor riesgo perinatal, y su hallazgo en la semana 24 excluyó las causas más frecuentes, como malformaciones neurológicas del feto y rotura inadvertida de membranas, interpretándose como oligoanuria fetal por el uso prolongado en la madre de medicamentos que influyen en la función y la estructura renal en desarrollo como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 y los antiinflamatorios no esteroideos que cruzan la placenta alterando la función y la génesis de nefrones y túbulos (11,12).

El flujo sanguíneo renal del feto es bajo por alta resistencia arteriolar y un balance sutil entre mediadores vasoconstrictores (angiotensina II) y vasodilatadores (prostaglandinas), que controlan el tono vascular renal, la filtración glomerular y la diuresis fetal, mecanismo que se puede alterar farmacológicamente (11).

De los medicamentos con potencial efecto sobre el riñón, la madre recibió indometacina por cuatro días para suprimir actividad contráctil del útero secundaria a liberación de mediadores en la primera intervención y luego uso mantenido o continuo de Paracetamol, Ketoprofeno y Metamizol en el manejo del dolor (Tabla I). También influyen en la nefrogénesis los hipotensores antagonistas de la

angiotensina II (Losartan) (13), antineoplásicos e inmunosupresores, debiendo evitarse la exposición fetal a estos y otros factores moduladores como deficiencia de vitamina A y malnutrición materna (11).

El neonato presentó diuresis espontánea, con creatinina plasmática y ecografía renal normales, concordantes con las imágenes previas al parto, confirmando un efecto funcional y reversible sobre el riñón fetal, como interpretación de la oligoanuria fetal observada.

Desde el punto de vista quirúrgico las lesiones por desforramiento de extremidades son generalmente graves y de manejo difícil, por la disyuntiva terapéutica de reposicionar el colgajo cutáneo o resecarlo completo con opción de reutilizar la piel removida como injerto dermo-epidérmico para cobertura inmediata o diferida (14,15,16). En el caso, por lo extenso del desforramiento de extremidad inferior en mujer embarazada, se optó por un manejo inicial más conservador, con secuencias de aseos y escarotomía limitada a las zonas de necrosis cutáneas determinadas clínicamente. A los dos días, se opta por la instalación de VAC (vacuum-assisted closure) (17,18) y el estudio vascular de la extremidad con doppler y angio-TAC, que demuestran territorio permeable con ejes vasculares normales, sin lesiones distales por lo que se mantiene el manejo inicial.

A la primera semana se efectuó una cobertura con injertos de piel parcial y un colgajo muscular de extensor hallucis longus a una zona de exposición peronea distal (Figura 1 y 2). A pesar de la cobertura temprana en un lecho sin signos de infección clínica con ejes vasculares indemnes, la paciente evoluciona con una sepsis de origen cutáneo y pérdida casi total de los injertos y del colgajo muscular (Figura 3 y 4).

Desde el punto de vista del cuidado intensivo, la sepsis grave en pacientes obstétricas tiene una incidencia de 0,96 a 7,04/1000 (19) y sus causas más frecuentes son la pielonefritis, la corioamnionitis y el aborto séptico, con un pronóstico discretamente mejor que en la población general (3).

El manejo de estos casos durante el embarazo debe ser cuidadoso porque sus cambios fisiológicos pueden enmascarar el inicio de una sepsis y/o pueden agravar el compromiso de la perfusión tisular (20). Así, el aporte de fluidos debe ser acotado por la mayor predisposición al edema agudo de pulmón (21) como también el uso de vasopresores para proteger la perfusión regional de la unidad feto-placentaria, siendo de elección la norepinefrina (22).

La situación metabólica de la paciente evolucionó con acentuado catabolismo y descenso de la albumina a 2 g%, acusando el efecto continuo



*Figura 1.* Semana 1. Escarectomía de necrosis cutánea establecida a nivel del antepie. Se observa zona cruenta cubierta por VAC. Colgajo del resto de la extremidad con gran equimosis y zona de epidermiolisis que compromete hasta el tercio medio de la pierna derecha.



*Figura 2.* Semana 1. Desforramiento circunferencial de extremidad inferior derecha desde la raíz del muslo hasta el antepie con exposición ósea a nivel de maléolo externo.



*Figura 3.* Semana 4. Bolsillo cutáneo infectado a nivel de la raíz del muslo derecho. Se observa abundante exudado fibrino purulento.



*Figura 4.* Semana 4. Pérdida del 90% de injertos dermo-epidérmicos, pérdida total de colgajo muscular, pérdida de gastrocnemio medial y abundante tejido necrótico con exudado purulento.

de una gran demanda por infección, requerimientos del embarazo y por el proceso de reparación tisular que se manejó con nutrición central.

Además de la terapia antibiótica compleja, la sepsis se trató con drenajes quirúrgicos amplios y frecuentes que no lograron la erradicación del foco por la exuberancia persistente de la supuración, con riesgo inminente de amputación de la extremidad, pero si permitieron ganar 24 días de prolongación del embarazo, necesarios para crecimiento y maduración del feto prematuro, ya que la edad gestacional es determinante del pronóstico.

La evolución final a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica determinó la decisión consensuada de la interrupción y su momento. La mejoría evidente que siguió a continuación permitió completar la cirugía reparadora de cobertura completa con nuevos injertos logrando la conservación de la extremidad con funcionalidad y buen resultado cosimético (Figura 5) .

A estas razones se puede agregar que en un caso clínico, en si único, pero con dos pacientes y doble objetivo terapéutico, la sobrevivencia indenne del neonato también demuestra que la indicación fue oportuna.



Figura 5. Semana 20. Paciente en rehabilitación con extremidad funcional y cobertura completa con injertos dermo-epidérmicos prendidos 100%.

Una consecuencia inconveniente de la complicación es que la madre infectada permaneció 60 días en UCI después del parto, con aislamiento de contacto, completando tratamiento reparador, pero perdiendo el vínculo madre-hijo en un período importante por el desarrollo del sistema límbico y la memorización de emociones en el neonato, con eventuales consecuencias neurofisiológicas (23)

## CONCLUSIÓN

Es un caso de morbilidad materna grave de manejo complejo que requirió hospitalización prolongada en UCI y el resultado perinatal exitoso está relacionado al cuidado médico continuo e integral en esa unidad y a las decisiones de tratamiento, médicas y quirúrgicas, guiadas por un equipo multidisciplinario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. El Kady D, Gilbert WM, Anderson J, Danielsen B, Towner D, Smith LH. Trauma during pregnancy: An analysis of maternal and fetal outcomes in a large population. *Am J Obst Gynecol* 2004;190:1661-8.
2. Fildes J, Reed L, Jones N, Martin M, Barrett J. Trauma: the leading cause of maternal death. *J Trauma* 1992;32:643-5.
3. John PR, Shiozawa A, Haut E, Efron DT, Haider A, Cornwell E 3rd, Chang D. An assesment of the impact of pregnancy on trauma mortality. *Surgery* 2011;149: 94-8.
4. Weiss HB, Songer TJ, Fabio A. Fetal deaths related to maternal injury. *JAMA* 2002;286:1863-8.
5. Connolly A, Katz VL, Bash KL, McMahon MJ, Hansen WF. Trauma and pregnancy. *Am J Perinatol* 1997;14:331-6.
6. Shah KH, Simons RK, Holbrook T, Fortlage D, Winchell RJ. Trauma in pregnancy. *J Trauma* 1998;45:83-6.
7. Schiff MA, Holt VL, Daling JR. Maternal and infant outcomes after injury during pregnancy in Washington state from 1989 to 1997. *J Trauma* 2002;53:939-45.
8. Chames MC, Pearlman MD. Trauma during pregnancy: Outcomes and clinical management. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51:398-408.
9. El Kady D, Gilbert WM, Xing G, Smith LH. Association of maternal fractures with adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:711-6.
10. Warner MW, Salfinger SG, Rao S, Magann EF, Hall JC. Management of trauma during pregnancy. *ANZ J Surg* 2004;74:125-8.
11. Boubred F, Vendemmia M, García-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf* 2006;29:397-419.
12. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Teratogen Update. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:123-30.
13. Hasbun J, Valdés E, San Martín A, Catalán J, Salinas S, Parra M. Efectos sobre la función renal fetal y neonatal del tratamiento con antagonista del receptor de angiotensina II en el embarazo. *Rev Méd Chil* 2008;136:624-30.
14. Mandel MA. The management of lower extremity degloving injuries. *Ann Plast Surg* 1981;6:1-5.
15. Hidalgo DA. Lower extremity avulsion injuries. *Clin Plast Surg* 1986;13:701-10.
16. Jeng SF, Wei FC. Technical refinement in the management of circumferentially avulsed skin of the leg. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:1434 -41.
17. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 1997;38:563-76.
18. Meara J, Guo L, Smith JD, Pribaz JJ, Breuing KH, Orquill DP. Vacuum-assisted closure in the treatment of degloving injuries. *Ann Plast Surg* 1999;42:589-94.
19. Dolea C, Stein S. Global burden of a maternal sepsis in the year 2000. Evidence and information for policy (EIP). Geneva: World Health Organization 2003. Disponible en: [http://www.who.int/entity/healthinfo/statistic/bod\\_maternal\\_sepsis](http://www.who.int/entity/healthinfo/statistic/bod_maternal_sepsis).
20. Fernández-Pérez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(Suppl):S 286-93.
21. Trikha A, Singh P. The critically ill obstetric patient-recent concepts. *Indian J Anaesth* 2010;54:421-7.
22. Guinn D, Abel D, Tomlinson M. Early goal directed therapy for sepsis during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:459-79.
23. Hasbun J, Muñoz H. Humanización del nacimiento y prevención de la violencia: una mirada desde la neurofisiología. Eghon Guzman B (Ed). Selección de Temas en Ginecoobstetrica. Tomo II. 1ª ed. Santiago. Chile. Ediciones Publimpacto. 2007. Capítulo 18. Pág 237-42.

## Documentos

# Influencia de componentes de la matriz extracelular en la agresividad y potencial invasor del cáncer cérvicouterino. ¿Qué hay de nuevo?

Paula Segura H. <sup>1</sup>, Leonor Moyano S. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile.

## RESUMEN

El cáncer cérvico uterino (CCU) es una patología de alta incidencia y mortalidad. La investigación hasta ahora se ha enfocado en estudiar su asociación con virus papiloma. Sin embargo, el estudio de la matriz extracelular (MEC) ha dado una nueva perspectiva para el estudio de factores inductores o perpetuadores de las neoplasias. En las neoplasias epiteliales como CCU el estroma tumoral presenta una composición dinámica de elementos celulares, destacando la presencia de miofibroblastos positivos a alfa actina de músculo liso ( $\alpha$ SMA+) y fibrocitos CD34+. La MEC tiene un papel fundamental, ya que no sólo otorga las condiciones apropiadas para el desarrollo del tumor, sino que además condiciona el fenotipo de la población celular del estroma, donde la pérdida de fibrocitos CD34+ asociada a una ganancia de miofibroblastos  $\alpha$ SMA+ podría ser un indicador muy sensible de invasión estromal, incluso en estadios iniciales. De la misma forma lo hace TGF- $\beta$ 1, ya que su presencia es un reflejo de la síntesis de  $\alpha$ SMA. Un nuevo elemento es versicán, un proteoglicano cuyas isoformas V0 y V1 se expresan también en tejidos neoplásicos de tumores ováricos, mama y cerebro, entre otros. Desempeña un papel muy importante en los fenómenos de adhesión celular, proliferación, migración y ensamblaje a la MEC. Por lo tanto, el análisis del estroma adyacente a las lesiones epiteliales del cuello uterino puede complementar el conocimiento sobre la conducta biológica de éstas, constituyendo una poderosa herramienta diagnóstica, de forma complementaria a los elementos utilizados hasta ahora.

**PALABRAS CLAVE:** *Matriz extracelular, CD34,  $\alpha$ SMA, TGF- $\beta$ 1, versican*

## SUMMARY

Squamous cell carcinoma of the cervix (SCC) is a pathology that has high incidence and mortality. So far, research has been focused in the study of its association with papilloma virus. However, knowledge about extracellular matrix (ECM) has given a new perspective for the study of factors that induce or perpetuate neoplasms. In epithelial neoplasms like SCC, the tumoral stroma exhibits a dynamic composition of cellular elements, highlighting the presence of alpha actin of smooth muscle positive myofibroblasts ( $\alpha$ SMA+) and CD34+ fibrocytes. ECM has an essential role, because it not only provides the appropriate conditions for tumor's development, but also affects stromal cell population phenotype, where a loss of CD34+ fibrocytes associated with a gain of  $\alpha$ SMA+ myofibroblasts could be a sensitive indicator of stromal invasion, even in early stages. TGF- $\beta$ 1 does it in the same way, as its presence is a reflection of the synthesis of  $\alpha$ SMA+. A new element is versican, a proteoglycan whose V0 and V1 isoforms expression is also observed in neoplastic tissues of ovary, breast and brain tumors, among others. It plays an important role in the phenomena of

cellular adhesion, proliferation, migration and assembly of the ECM. Therefore, the analysis of the stroma adjacent to epithelial injuries of the cervix can complement the knowledge about the biological conducts of these, constituting a powerful diagnostic tool, as a complement to the elements used nowadays.

**KEY WORDS:** *Extracellular matrix, CD34, alpha SMA, TGF- $\beta$ 1, versican*

## **CÁNCER CÉRVICOUTERINO. UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DEL VIRUS PAPILOMA**

Las estadísticas mundiales indican que anualmente se producen alrededor de 500.000 muertes por CCU. En países en desarrollo, su incidencia alcanza 40 por cada 100.000 mujeres (1). En Chile los estudios demuestran una incidencia aproximada de 30 por 100.000 mujeres, con 1.500 nuevos casos anuales y 900 muertes por dicha causa, con una tasa de mortalidad de 8,5 por 100.000 (1,2).

El virus papiloma constituye un factor medular en el desarrollo de CCU. La investigación sobre dicha patología se ha centrado principalmente en caracterizar su rol en el desarrollo de neoplasia intraepitelial y carcinoma invasor de cuello uterino. Sin embargo, existen otros elementos muy importantes en esta patología cuyo estudio puede complementar el conocimiento sobre su conducta biológica.

El objetivo de la presente comunicación es entregar un enfoque innovador sobre las influencias del estroma circundante a las lesiones neoplásicas del cuello uterino y como éstas pueden ser determinantes en su agresividad y potencial invasor.

## **EL ESTROMA, MÁS QUE UN TEJIDO DE SOPORTE**

El estroma es esencial en la mantención de los tejidos epiteliales. Cuando éstos cambian, el estroma inevitablemente lo hace. Lo mismo sucede si los cambios son alteraciones oncogénicas. Por esta razón, en el último tiempo ha habido un significativo aumento de las investigaciones respecto a la importancia de la reacción estromal en neoplasias y su significado pronóstico. Durante la transformación a carcinoma invasor, las células neoplásicas activan al estroma subyacente, que promueve la progresión tumoral, aportando estructura y microvasculatura a las células tumorales, permitiendo el transporte de fluidos intersticiales y nutrientes. Esto además limita el flujo de células inflamatorias, para dar protección contra el sistema inmune del huésped.

Durante la evolución de las neoplasias epiteliales, el estroma tumoral presenta una composición dinámica de elementos celulares que ejercen un

efecto modulador mayor, y efectúan una importante contribución en el proceso de progresión tumoral. Fibroblastos activados y miofibroblastos sintetizan colágeno y proteínas de la matriz extracelular (MEC), generando una marcada respuesta fibrótica con vasos de neoformación denominada desmoplasia. Además, secretan enzimas proteolíticas, participando consecuentemente en el proceso de degradación de la MEC, que es una de las principales influencias que impulsan la invasión y metástasis por las células neoplásicas.

Las células de origen de los miofibroblastos y el mecanismo que gatilla su formación no están aún completamente comprendidos. Podrían derivar de células dendríticas progenitoras CD34+, células musculares lisas o pericitos. Se propuso que la aparición de los miofibroblastos precede el inicio de la invasión y contribuye al crecimiento y progresión tumoral (3,4,5).

Por otra parte, la MEC es un compartimento dinámico que refleja las alteraciones celulares observadas en procesos patológicos como las neoplasias. La reacción desmoplásica representa un curioso cambio fenotípico que genera un estroma alterado morfológica y funcionalmente. Dos posibles candidatos en la inducción de la respuesta desmoplásica son TGF- $\beta$ , producido por las células neoplásicas y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un potente mitógeno y quimiotáctico para células mesenquimáticas. Además, en los fibroblastos desmoplásicos hay niveles alterados de expresión de la alfa actina de músculo liso ( $\alpha$ SMA), que ha sido detectada en el estroma de adenocarcinomas colorectales, pancreáticos, hepáticos y de vías biliares, carcinomas ductales de mama y carcinomas invasores de cuello uterino, cavidad oral, laringe e hipofaringe (3,4,6,7,8). El fenómeno inverso sucede con la expresión del marcador CD34, cuya pérdida en el estroma está asociada a presencia de carcinomas invasores (3).

Además de estos marcadores ya conocidos, existen nuevas moléculas implicadas en este proceso. Es el caso de Versicán, proteoglicano cuya expresión está aumentada en la MEC de melanomas y tumores malignos de cerebro, mama, próstata, colon, pulmón, páncreas, endometrio, cavidad oral y ovario (9).

Como se puede ver, hay muchos elementos en el estroma tumoral cuyo análisis abre un nuevo campo de estudio que puede aportar elementos innovadores que permitan predecir la agresividad de tumores malignos.

### FIBROCITOS Y MIOFIBROBLASTOS. ¿NACEN O SE HACEN?

Con respecto a su composición, los tumores con presencia de estroma y los tumores libres de éste son claramente distintos. Estas diferencias son ampliamente independientes del sitio anatómico y el tipo histológico del carcinoma y consisten en la pérdida de fibrocitos CD34+ y un aumento subsecuente de miofibroblastos  $\alpha$ SMA+, hecho que ha sido demostrado en múltiples tejidos (6,10), probablemente reflejando diferentes estadios funcionales. De hecho, se ha sugerido que la distribución de las células intersticiales CD34+ y miofibroblastos en los márgenes tumorales podrían estar asociadas a regulación del crecimiento tumoral (3).

Los fibrocitos CD34+, conocidos también como células dendríticas intersticiales, se encuentran en el tejido conectivo de muchos sitios anatómicos como piel, tracto gastrointestinal y urogenital, mama, páncreas, tiroides, glándulas salivales y sistema nervioso periférico. Morfológicamente presentan delgados procesos citoplasmáticos estrechamente entrelazados con otros fibrocitos vecinos, generando la denominada malla reticular CD34+.

Ultraestructuralmente, tanto fibrocitos como células mononucleares revelan una cercana asociación espacial, generando la hipótesis de que los fibrocitos CD34+ deben estar involucrados en procesos inmunes específicos. Esta última premisa se basa en que al menos una subpoblación de fibrocitos CD34+ expresa moléculas MHCII y CD80. Además, el estroma de los carcinomas invasores carece de fibrocitos CD34+, mientras que el estroma de los correspondientes tejidos normales exhibe gran cantidad de células de esta especie.

Los miofibroblastos, en tanto, además de ser soportes en la maduración y proliferación del tejido mesenquimático adyacente y las *stem cells* epiteliales, tendrían un rol en la respuesta inmune en el hígado, se ha demostrado que derivan de células estrelladas y de células Ito. Se detectan en colangiocarcinomas, carcinomas hepáticos metastásicos y hepatocarcinomas, donde estarían asociados a la formación capsular de colágeno. En tejidos extrahepáticos, sin embargo, el origen de los miofibroblastos aún es motivo de controversia (8).

El estroma del cuello uterino presenta fibrocitos CD34+. En cambio, en el CCU el estroma está vir-

tualmente libre de fibrocitos, y tiene gran cantidad de miofibroblastos  $\alpha$ SMA+ que están prácticamente ausentes en el estroma cervical normal. De hecho, hay evidencias que señalan que estos aumentarían en número e intensidad de inmunotinción a medida que aumenta el grado de malignidad de la lesión (3).

La pérdida de fibrocitos en carcinomas invasores no es específica del cérvix. Si bien el fenómeno parece ser omnipresente, los mecanismos que median dicho fenómeno están muy lejos de ser comprendidos a cabalidad. Dos mecanismos alternativos podrían ser los responsables de las alteraciones inmunofenotípicas del estroma asociado a carcinomas invasores. Uno de ellos es la inducción de apoptosis de los fibrocitos por parte del tumor, para ser reemplazados por miofibroblastos  $\alpha$ SMA+. Al ocurrir este fenómeno, una población que disminuye su expresión de CD34 y gana  $\alpha$ SMA. Esto se basa en el hallazgo en cultivos celulares de inducción de apoptosis por parte de tumores pulmonares endocrinos, en células intersticiales dendríticas, que parecen estar estrechamente relacionadas con los fibrocitos CD34+. Lo discutible es la reproducibilidad in vivo de hallazgos demostrados in vitro. Otra teoría es la que plantea que los fibrocitos pierden CD34 y ganan expresión de  $\alpha$ SMA mediante un fenómeno de *down regulation*, apoyado en que la expresión de CD34 y  $\alpha$ SMA no son estrictamente exclusivos, dado que hay coexpresión demostrada de ambos marcadores en células subepiteliales adyacentes a NIE III. Estas células parecen constituir un estadio intermedio entre fibrocitos CD34+ y miofibroblastos  $\alpha$ SMA+.

Mientras el mecanismo que gatilla la reducción y pérdida completa de los fibrocitos se dilucida, las ventajas prácticas de los hallazgos presentados aquí son obvias. Las biopsias por legrado de cuello uterino muchas veces pueden presentar dificultades para el diagnóstico de infiltración estromal por su tamaño y la presencia de elementos como inflamación y compromiso de pliegues endocervicales.

La pérdida de expresión de CD34 asociada a una ganancia de expresión de  $\alpha$ SMA podría ser un indicador muy sensible de invasión estromal que constituiría una valiosa herramienta en su detección, incluso en estadios iniciales.

### CD34 Y $\alpha$ SMA... ¿HÉROES O VILLANOS?

CD34 es una proteína glicosilada transmembrana de 110 kDa, ha sido usada como marcador de *stem cells* hematopoyéticas. En endotelio opera como un ligando para L-Selectina, pero en el caso de las *stem cells*, su función sigue siendo poco clara. En muchos órganos se piensa que el tipo celular que



expresa CD34+ es neutro, con una potencial diferenciación mesenquimática multidireccional (11, 12).

Además de su función productora de MEC y como células presentadoras de antígenos, los fibrocitos CD34+ secretan PDGF, que también está involucrado en diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, es decir, existiría un paradójico mecanismo de *up regulation* (6).

Existen seis formas de SMA, cuatro de las cuales son específicas de músculo liso y dos se encuentran prácticamente en todas las células. Tienen 90% de secuencias homólogas que se reducen a 50-60% en sus dieciocho residuos amino terminales, regiones antigénicas mayores involucradas además en la interacción con miosina. Las seis isoformas están presentes en distintas proporciones en diversos órganos, cambiando en condiciones fisiológicas y patológicas.  $\alpha$ SMA está relacionada con miofibroblastos presentes en la MEC de neoplasias malignas (8).

### TGF- $\beta$ , UN INTELIGENTE INDUCTOR DEL FENOTIPO FIBROBLÁSTICO

La superfamilia de TGF- $\beta$  es un grupo de citocinas multifuncionales que regulan crecimiento y diferenciación celular, remodelación, respuesta inmune y angiogénesis. La familia TGF- $\beta$  directa consiste en tres formas mayores, 1, 2 y 3. En la mayoría de los tejidos las tres formas comparten actividades biológicas similares. Actúan a través de dos tipos de receptores Serina/Treonina quinasa, tipo I y II. Al unirse el ligando, ambos receptores forman tetraheterómeros que fosforilan mediadores Smad2 y/o Smad3, formando complejos con Smad4, translocándose finalmente al núcleo para actuar como factores de transcripción. Smad6 y 7 inhiben la cascada de señales de TGF- $\beta$  bloqueando la fosforilación y subsecuente translocación nuclear de Smads receptor-específicos o aumentando la degradación del receptor TGF- $\beta$  por vías específicas ubiquitina-proteosoma. Esta vía de transducción de señales es uno de los mecanismos más importantes de supresión tumoral, y su relevancia en el desarrollo de tumores epiteliales primarios ha sido validada adicionalmente por el descubrimiento de mutaciones en el receptor y Smads (13).

TGF- $\beta$ 1 es fundamental en la inducción del fenotipo miofibroblástico, porque es capaz de producir *up regulation* de  $\alpha$ SMA fibroblástica y colágeno, tanto in vitro como in vivo. Por esta razón es de interés establecer su significado diagnóstico en lesiones escamosas intraepiteliales y carcinoma escamoso del cuello uterino (3,4,11).

### VERSICÁN, VERSATILIDAD EN LA MEC EN PROCESOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS

El Versicán pertenece a una familia de proteoglicanos llamada colectivamente "*Hialectinas*". Son componentes de la MEC que se encuentran en gran cantidad de tejidos. Dentro de sus características estructurales, destaca la presencia de dos dominios globulares terminales: Un grupo amino (G1) que se une al glicosamínoglicano (GAG) hialuronán y un carboxilo (G3), similar a selectina compuesto por lectinas adyacentes a dos dominios EGF y una región reguladora del complemento. La combinación de G1 y G3 con los GAGs unidos a su región central, genera una molécula altamente versátil y ese es el origen de su nombre.

G1 y G3 promueven la proliferación de fibroblastos NIH-3T3 y células neoplásicas. Ambos ejercen su efecto por mecanismos diferentes: G1 desestabiliza la adhesión celular y G3 estimula receptores EGF. La evidencia demuestra que si bien en algunos tumores como astrocitomas la sobreexpresión de G3 estimularía crecimiento tumoral y angiogénesis, estudios hechos en sarcomas describen que mayor presencia de G1 aumentaría la resistencia a la apoptosis, y por esta razón su sobreexpresión generaría tumores más invasivos.

En resumen, G1 y G3 ejercen controles diferenciados y tienen roles interactivos en el crecimiento tumoral, pero los mecanismos específicos aún están poco claros (14).

La región central de Versicán es codificada por dos largos exones que especifican las regiones de unión a condroitín sulfato, y define cuatro isoformas (V0, V1, V2 y V3), implicadas en diversos procesos, donde V0 y V1 predominan en tejidos neoplásicos. Versicán V0 posee dos segmentos de transporte condroitín sulfato, GAG- $\alpha$  y GAG- $\beta$ , mientras las isoformas más pequeñas, V1 y V2 carecen de GAG- $\alpha$  o GAG- $\beta$  respectivamente. V3 no tiene módulos GAG y por lo tanto, no es un proteoglicano verdadero (15). Hay estudios que han demostrado la presencia de una quinta isoforma (V4), aumentada en el cáncer mamario (16).

Las cadenas laterales de las isoformas de mayor tamaño, además, difieren en longitud y composición dependiendo del tejido de origen (15,17). Se estima que el número de sitios de unión potenciales es de 17 a 23 en la isoforma V0, 12 a 15 en V1, y 5 a 8 en V2. Debido a la ausencia de ambos dominios, V3 carece de sitios de unión.

En resumen, Versicán no sólo ejerce un rol biomecánico y ultraestructural en gran cantidad de tejidos, sino además una influencia biológica de muchos eventos que constituyen la base de procesos

fisiológicos y patológicos.

Esto es muy evidente en el cuello uterino, donde desempeña un papel en la extensa remodelación tisular de la MEC que sucede durante la gestación. Versicán aumenta en este tejido durante el embarazo, alcanzando su máxima concentración en el cuello maduro inmediatamente después del parto, decayendo dramáticamente durante la involución. Estos cambios en Versicán son opuestos a los que se encuentran en colágeno I y II y los pequeños proteoglicanos ricos en leucina de EcoRln, biglicano y fibromodulina. Así, Versicán caracteriza una MEC con una organización provisoria más laxa que se acomoda a las necesidades del tejido (15).

Por otra parte, en este mismo tejido, pero en presencia de un proceso neoplásico, Versicán se expresa predominantemente en el estroma, específicamente en la periferia tumoral y su expresión se asocia a miofibroblastos y células inflamatorias. Este hecho sugiere además que la modulación de la composición de la MEC en el área estromal periférica de CCU influenciaría la migración de linfocitos T citotóxicos, estimulando la invasión local por células neoplásicas (9,18). Entonces, cumple un rol clave en fenómenos de adhesión celular con significados que incluso pueden parecer contradictorios. Su rol anti adhesivo aparentemente reside en el dominio G1, pero simultáneamente, a través de secuencias específicas sobre sulfatadas en las cadenas de condroitín sulfato que quimioquinas involucradas en el reclutamiento de leucocitos mononucleares. Es decir, la MEC resultante presenta múltiples sitios de unión para células inflamatorias. Tales interacciones deben sostener la respuesta inflamatoria y la transforman en un blanco en el control de la inflamación.

La expresión de Versicán promueve el crecimiento tumoral desestabilizando el contacto celular, obstaculizando la adhesión celular y favoreciendo la angiogénesis. Se ha reportado altos niveles en diferentes tipos de neoplasias como adenocarcinomas, carcinomas escamosos, sarcomas, melanomas y mesoteliomas. Además, se ha asociado con progresión tumoral y menor sobrevida en varios tipos de neoplasia (18-23)

Mitógenos como el PDGF regulan positivamente la expresión de Versicán en células musculares lisas y contribuyen a la expansión pericelular de la MEC necesaria para la proliferación y migración de éstas. Estudios efectuados en cultivos celulares sugieren que niveles elevados de Versicán resultan de la inducción de células neoplásicas en el huésped por mecanismos paracrinos involucrando TGF- $\beta$ 1. Adicionalmente, una correlación positiva similar fue encontrada entre el Versicán peritumoral en pa-

cientes en periodos libres de neoplasia, donde niveles bajos predijeron sobrevida libre de recidivas.

La estructura del Versicán se presta a diversos tipos de interacciones proteína-proteína o proteína-carbohidrato. Quizá la más conocida de estas interacciones involucra una interacción específica de G1 y Hialuronán, que es estabilizada por otra unión proteína-proteína, que posee especificidad selectiva para ambas macromoléculas. En adición a Hialuronán, interactúa con otras moléculas de la MEC como tenascina R. Esta interacción se lleva a cabo a través del dominio de unión a lectina, que participa en otras interacciones, que forman estructuras multimoleculares altamente ordenadas, importantes para el ensamblaje de las fibras elásticas.

Se ha descrito que una sobre expresión de la variante V3 altera el fenotipo de las células musculares lisas arteriales realzando la adhesión celular, estimulando la expresión de tropoelastina y disminuyendo crecimiento y migración. La ubicación de las células musculares lisas arteriales en los vasos dañados con V3 transducido genera láminas elásticas múltiples durante la reparación del daño. Así, al sobre expresarse V3, ésta compete por los sitios de unión en la superficie de la célula contra el resto de las isoformas. Esto podría permitir que las proteínas que se unen a elastina se unan a la superficie celular y promuevan el ensamblaje de fibras elásticas.

Las características estructurales y las interacciones de Versicán hacen que su rol sea confuso y contradictorio. Dependiendo del enfoque, aparece como una molécula que aumenta o disminuye la proliferación, migración y adhesión celular. Esto plantea un desafío a entender sus isoformas, estructura modular y moléculas de unión. Además, las vías de transducción de señales en que participa hacen que sea una molécula muy flexible en su rango de roles biológicos (24).

## PERSPECTIVA

La evidencia disponible señala categóricamente la importancia del estroma en el pronóstico de diversas neoplasias, entre otras el CCU. Se ha estudiado posibles contribuciones al pronóstico de diversas moléculas como CD34,  $\alpha$ SMA, TGF- $\beta$ 1 y Versicán. En CCU no existe hasta el momento un estudio que asocie las cuatro moléculas involucradas y las relacione estableciendo patrones de comparación según agresividad de la lesión. Por otra parte, la importancia de la interfase con el tejido adyacente en la progresión de lesiones malignas no solo es real en carcinomas escamosos, ya que en adenocarcinomas endocervicales se ha demostra-

do una relación entre la presencia de Ciclina D1 en glándulas neoplásicas, cuya tinción es más intensa a medida que se acerca al margen de la lesión, es decir, a este nivel se producirían fenómenos de regulación del ciclo celular (25). Este hecho reafirma de paso que, si bien la importancia del virus papiloma en el desarrollo de CCU es evidente, hay una gran cantidad de factores que pueden llegar a ser determinantes en la agresividad y progresión de las lesiones, y estudiados en conjunto, pueden constituir una poderosa herramienta diagnóstica, tanto en CCU como en neoplasias escamosas originadas en otros tejidos.

## REFERENCIAS

- Serman F. Cáncer cérvico uterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;67:318-23.
- Donoso E. Reducción de la mortalidad por cáncer cérvico uterino en Chile 1990-2003. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:307-12.
- Li Q. Expression of CD34,  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin and transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma of the cervix. *J Int Med Res* 2010;37:446-54.
- Kojc N. Expression of CD34,  $\alpha$ -smooth muscle actin, and transforming growth factor B1 in squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Hum Pathol* 2005;36:16-21.
- De Wever O. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol* 2003;200:429-47.
- Barth P. CD34+ fibrocytes,  $\alpha$ -smooth muscle antigen-positive myofibroblasts, and CD117 expression in the stroma of invasive squamous cell carcinomas of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Virhows Arch* 2004;444:231-34.
- Pupa S. New insights into the role of extracellular matrix during tumor onset and progression. *J Cell Physiol* 2002;192:259-67.
- Nakayama H. Differential expression of CD34 in normal colorectal tissue, peritumoral inflammatory tissue, and tumour stroma. *J Clinical Pathol* 2000;53:626-9.
- Gorter A, Zijlmans HJ, van Gent H, Trimbos JB, Fleuren GJ, Jordanova ES. Versican expression is associated with tumor-infiltrating CD8-positive T cells and infiltration depth in cervical cancer. *Mod Pathol* 2010;23:1605-15.
- Barth P. CD34+ fibrocytes in normal cervical stroma, cervical intraepithelial neoplasia III, and invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri. *Virhows Arch* 2002;441:564-568.
- Espana E. CD-34 expression by cultured human keratocytes is downregulated during myofibroblast differentiation induced by TGF- $\beta$ 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2985-91.
- Chahuan, H. There is more than one kind of myofibroblast: analysis of CD34 expression in benign, in situ, and invasive breast lesions. *J Clin Pathol* 2011;56:271-6.
- Weeks B. Inducible expression of transforming Growth Factor  $\beta$ 1 in papillomas causes rapid metastasis. *Cancer Res* 2001;61:7435-43.
- Ricciardelli C. The biological role and regulation of versican levels in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28:233-45.
- Wight T. Versican: a versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. *Curr Opin Cell Biol*;14:617-23.
- Kischel P. Versican over expression in human breast cancer lesions: Known and new isoforms for stromal tumor targeting. *Int J Cancer* 2010;126:640-50.
- Rahmani M. Versican: signaling to transcriptional control pathways. *Can J Physiol Pharmacol* 2006;84:77-92.
- Kodama J. Versican expression in human cervical cancer. *Eur J Cancer* 43 2007;1460-6.
- Ricciardelli C. Regulation of stromal versican expression by breast cancer cells and importance to relapse-free survival in patients with node-negative primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:1054-60.
- Pirinen R. Versican in nonsmall cell lung cancer: relation to hyaluronan, clinico pathologic factors, and prognosis. *Hum Pathol* 2005;36:44-50.
- Voutilainen K. Versican in epithelial ovarian cancer: Relation to hyaluronan, clinico pathologic factors and prognosis. *Int J Cancer* 2003;107:359-64.
- Suwiwat S. Expression of extracellular matrix components versican, chondroitin sulfate, tenascin, and hyaluronan, and their association with disease outcome in node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:2491-8.
- Theocharis A. Human colon adenocarcinoma is associated with specific post-translational modifications of versican and decorin. *Biochim Biophys Acta* 2002;1588:165-72.
- Wu Y. The interaction of versican with its binding partners. *Cell Res* 2005;15:483-94.
- Little L. Cyclin D1 immunoreactivity in normal endocervix and diagnostic value in reactive and neoplastic endocervical lesions. *Mod Pathol* 2010;23:611-8.

## Documentos

# El papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de ovario: revisión de la literatura.

*Benjamín Bianchi G. <sup>1</sup>, Gonzalo Silva P. <sup>2</sup>, Claudia Carvajal C. <sup>2</sup>, Alejandro Santini B. <sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Residente, Programa de Radioterapia Universidad de los Andes, Instituto Nacional del Cáncer. <sup>2</sup> Interno, Escuela de Medicina, Universidad de los Andes. <sup>3</sup> Oncólogo-Radioterapeuta, Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

## RESUMEN

Múltiples revisiones han estudiado el potencial coadyuvante en la radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) en el tratamiento del cáncer de ovario, pero no se ha comparado adecuadamente la efectividad de la RT abdominal total (RTAT) versus nuevas drogas de QT. Tanto la cirugía como la QT previas a la RT aumentan la supervivencia total y libre de enfermedad, ya que radiosensibilizan al tumor favoreciendo su destrucción. Las distintas técnicas de RTAT no han demostrado diferencias significativas en la supervivencia ni en el control de la enfermedad, pero la RTAT de campos abiertos sí arrojó menor toxicidad tardía. En la actualidad nuevas técnicas como la IMRT (radioterapia de intensidad modulada) han comenzado a utilizarse con excelentes resultados. A pesar de los avances, muchos de estos pacientes desarrollan recurrencia intraabdominal, quedando fuera del rango terapéutico para QT y en dicho momento la RT puede ser utilizada también en forma paliativa con dosis grandes y únicas, cuidando la aparición de posibles complicaciones. Es probable que en el futuro se reintegre la RTAT en el tratamiento del cáncer de ovario de acuerdo a los hallazgos en el acto operatorio. Finalmente la RT/QT concomitantes, han demostrado su efecto sensibilizador sinérgico y es esperable que con el tiempo se sigan integrando nuevas drogas con distintas interacciones como los taxanos y moléculas target. El tratamiento del cáncer de ovario sigue siendo esencialmente quirúrgico y con quimioterapia adyuvante, sin embargo también la radioterapia con quimioterapia han demostrado su efecto adyuvante. A pesar de ser una alternativa poco explorada en la actualidad es necesario estudiar prospectivamente el promisorio resultado de las nuevas técnicas de radioterapia en este tipo de pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** *Cáncer de ovario, radioterapia, quimioterapia, revisión de la literatura*

## SUMMARY

Several studies have reviewed the potential adjuvant of Radiotherapy (RT) and chemotherapy in the treatment of ovary cancer. However the effectiveness of total abdomen RT (RTAT) versus new QT drugs have not been adequately compared. Both surgery and QT prior to RT increase total and freedom from the disease since tumors become radiosensitive, thus favoring destruction. Diverse techniques such as IMRT (Intensity modulated radiation therapy) are being used with excellent results. Despite these advances, many of the patients develop intrabdominal recurrence leaving them out of the therapeutic scope/range for QT. RT may then be used as a palliative in big unique cases watching possible complications. RTAT may eventually be restarted in the treatment of ovary cancer depending on the findings during surgery. Finally, RT/QT concomitants have shown their effect in sensitivity and synergy and it is expected that new drugs with different interactions such as taxan and target molecules are added. Treatment of ovarian cancer remains essentially

surgical and with chemotherapy, but both radio and chemotherapy has demonstrated their adjuvant effect. Despite being an unexplored alternative is necessary to study prospectively the promising results of new techniques of radiation therapy in these patients.

**KEY WORDS: *Ovary cancer, radiotherapy, chemotherapy, literature review***

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es actualmente la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en Estados Unidos, con 21.000 casos nuevos por año, superando al cáncer de endometrio y cérvix juntos (1). El notorio aumento de su tasa de mortalidad durante los últimos 15 años demuestra que el CO es un problema de salud importante en la actualidad y el futuro. La piedra angular de la terapia contra el CO continúa siendo la cirugía, que es el tratamiento primario en la gran mayoría de las pacientes. Su extensión y tipo de cirugía ha sido establecido (2), y los objetivos principales de la terapia quirúrgica consisten en tres puntos fundamentales: estatificar, establecer un diagnóstico histológico y reducir al máximo el volumen tumoral (debulking).

Sin embargo, los resultados de la cirugía como tratamiento exclusivo no han sido del todo satisfactorios, y es por ello que otros tratamientos complementarios han sido aplicados no exentos de controversias, como la debida a la aparición de la quimioterapia (QT) con cisplatino en la década de los setenta y con taxanos en los noventa. A pesar de ello, la mortalidad del CO ha continuado su ascenso con un aumento del 18% sólo en la última década (3). Pese a los esfuerzos, se ha visto que entre los pacientes en que se ha obtenido una respuesta completa comprobada por second-look, el 50% recaerá y fallece como consecuencia de la enfermedad. De acuerdo a Makatsosis y cols (4), con los nuevos regímenes de QT de platinos mas taxanos se obtiene en promedio 50% de respuestas completas clínicas de las cuales solo la mitad tendrán una respuesta completa patológica demostrada por second-look, y de ellos solo el 20% llegarán a sobrevivir a los 5 años. En suma, solo 5 de cada 100 pacientes estarían "curados" a los 5 años, por lo que el CO puede ser tratado con QT pero no necesariamente curado con dicho tratamiento.

A diferencia de la QT, la radioterapia (RT) ha demostrado ser un tratamiento curativo en la enfermedad microscópica o de pequeño volumen, pero su papel aún no ha sido claramente establecido. El rol de la RT abdominal total (RTAT) como consolidador luego de la QT o tratamiento de salvataje, permanece en controversia. Además, el surgimien-

to de la nueva QT ha mantenido a la RTAT sin ser utilizada en forma importante durante las dos últimas décadas, sin embargo, en los últimos años ha habido un resurgimiento de la RT como parte integral de un tratamiento multimodal.

Si miramos el comportamiento histórico de las técnicas más utilizadas en oncología podemos ver el ejemplo de la RT en el cáncer de mama. En un principio la RT se reservaba exclusivamente para después de una mastectomía, pues en la década de 1980 algunos trabajos demostraron que ésta disminuía la sobrevida de las pacientes debido a toxicidad cardiovascular. Pero luego de varios años la RT moderna demostró un aumento de la sobrevida como consecuencia de un mayor control local sin provocar toxicidad cardiovascular (5), lo que nos lleva a pensar que tal vez la historia se repita con la RT y el CO, mientras se vaya depurando la técnica y se realicen indicaciones cada vez más precisas. No existen en la actualidad estudios importantes que comparen la RTAT versus la QT moderna. Tal como lo planteó el Dr. Ozols en el clásico libro de Vincent de Vita en 1997: "...aunque los resultados de los trabajos retrospectivos no muestran una clara diferencia de un tratamiento sobre el otro, los prejuicios de los médicos son grandes."

## RTAT ADYUVANTE LUEGO DE LA CIRUGÍA

Durante las décadas de 1960 y 1970 la RT fue un tratamiento fundamental como complemento de la cirugía en el CO. El tratamiento locorregional que ofrece la RT es efectivo, debido a que el CO es una enfermedad peritoneal que aun en estadios avanzados se mantiene recluido al abdomen en forma intraperitoneal, en el retroperitoneo y los ganglios de la pelvis. Es por ello que los primeros trabajos incluían solo RT sobre la pelvis, pero se ha demostrado que esta forma de tratamiento era insuficiente. Remberger y cols (6), analizaron 137 autopsias de pacientes que fallecieron por CO demostrando que no más del 56% de ellos tenían una enfermedad limitada al peritoneo. Luego otro trabajo comprobó que solo en el 2% de los pacientes se encontraron metástasis fuera del abdomen cuando no hay enfermedad abdominal (7).

Con el advenimiento de las nuevas drogas en

QT, el papel de la RT ha ido disminuyendo, sobre todo luego de lo publicado por el grupo del MD Anderson que comparó el melfalan con RTAT (8). Se incluyeron 108 pacientes con estadio I-II que fueron randomizados entre 12 ciclos de melfalan (mono QT) y RTAT. La sobrevida actuarial a 2 años, para los estadios I y II fue respectivamente 85% y 55% para RTAT, y 90% y 58% para la QT, la toxicidad fue mayor para la RTAT y el costo del melfalan fue francamente menor. Posterior a su publicación el trabajo fue duramente criticado por problemas técnicos con respecto a la no irradiación del diafragma, la baja dosis a nivel hepático y renal, el desbalance entre las dos ramas y el cortísimo seguimiento. Hoy por hoy la QT no es la misma, su toxicidad y costo se ha hecho cada vez mayor mientras la RT ha disminuido notoriamente su toxicidad (9).

Ozols y cols (10), demostraron que con RT la sobrevida a 10 años es entre 38 y 62% cuando la enfermedad residual postoperatoria es menor de 2 cm y de 0 a 10% cuando es mayor de 2 cm. Este trabajo comprobó además que el volumen tumoral postoperatorio es el factor determinante en el resultado del tratamiento radiante del CO. Fue en base a este conocimiento que Dembo y cols del Princess Margaret Hospital de Canadá (PMH) (11), desarrollaron el esquema de clasificación de riesgo para las pacientes con CO, que es la base para la decisión terapéutica de aquellas pacientes (Tabla I). Los resultados de RTAT obtenidos en PMH evidencian la diferencia del CO al clasificarlo en distintos grupos de riesgo (alto e intermedio), en donde existe una diferencia significativa entre ambos grupos, tanto

para sobrevida global (SG) como para sobrevida libre de enfermedad (SLE). En el grupo de riesgo intermedio la SG fue de 68% a 10 años de seguimiento y la SLE fue de 67% a 10 años. En el grupo de alto riesgo en cambio, tanto la SG como la SLE a 10 años fue de 17% ( $p < 0,0005$ ). Sin embargo, en el grupo de alto riesgo, a 5 años de seguimiento, si existe diferencia significativa entre SG y SLE, con 32% y 23% respectivamente.

Sedlasek y cols (12), apoyaron los resultados del PMH con una revisión de 12 trabajos (casi 700 pacientes) que demostró que la sobrevida a 10 años era del 36% para enfermedad residual microscópica y del 6,8% para la macroscópica. Reinfuss y cols (13), incluyeron 345 pacientes con CO no tratados con QT y de acuerdo a la enfermedad residual comprobaron una sobrevida del 70% a los 5 años para la enfermedad residual microscópica (citología positiva), del 40% para la residual menor de 3 cm, y del 2,8% cuando era mayor de 3 cm. Pero además del volumen, los resultados también dependen de la técnica de RT utilizada y su extensión. La sobrevida a 5 años fue del 32,5% cuando se trató solo el abdomen, del 32,9% cuando se trató solamente la pelvis y del 49% cuando se trató el abdomen más sobreimpresión en la pelvis.

En la Tabla II se resume los resultados de las principales series de RTAT como tratamiento postoperatorio exclusivo para enfermedad residual mínima (estadios I-III). A nivel nacional, Hepp y cols (14), en una serie de 60 pacientes en etapas I-III obtuvieron resultados similares con una toxicidad aceptable.

**Tabla I**  
**CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA PACIENTE CON CÁNCER DE OVARIO**

Estadio	Residuo post-quirúrgico	Grado 1	Grado 2	Grado 3
I	0	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo medio
II	0	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo medio
II	< 2 cm	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo alto
III	0	Riesgo medio	Riesgo alto	Riesgo alto
III	< 2 cm	Riesgo medio	Riesgo alto	Riesgo alto

Según las indicaciones del PMH aquellas pacientes con bajo riesgo (estadio I sin enfermedad residual y grado histológico 1) no necesitan tratamiento complementario, mientras las pacientes con riesgo intermedio deben tratarse con RTAT, y las con riesgo elevado con QT (estadio III y IV, grado histológico 2 o 3, y enfermedad residual mayor de 2 cm).

**Tabla II**  
**RESULTADOS DE RADIOTERAPIA ABDOMINAL TOTAL PARA ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA**

Autor	Estadio	Volumen residual	Respuesta	Sobrevida media
Reinfuss <sup>13</sup>	II-III	Enfermedad residual micro Enfermedad residual macro (< 3 cm) Enfermedad residual macro (> 3 cm)	70% a 5 años 40% a 5 años 2,8% a 5 años	5 años
Hepp <sup>14</sup>	I y III		ST 55% Etapa I-II 66% Etapa III 35%	5 años
Goldberg <sup>15</sup>	II y III	< 2cm	SV 10 años 42%	6 años
Dembo <sup>16</sup>	II y III	Riesgo intermedio	SVLE 10 años 79%	> 5 años
	II	< 2 cm	SV 5 años 78%	> 5 años
	III	< 2 cm	SV 5 años 43%	> 5 años
Fuller <sup>17</sup>	I-III	< 2 cm	SVLE 10 años 71%	>10 años
Petereit <sup>18</sup>	I-III	Riesgo intermedio	SVLE 9 años 62%	> 9 años
Weiser <sup>19</sup>	II-III	No	SV 10 años 59%	>10 años

SV: sobrevida, SVLE: sobrevida libre de enfermedad.

En la literatura existen muy pocos trabajos, realizados en forma óptima, y que comparen la RTAT con QT. Sólo se han reportado 5 trabajos randomizados donde sólo en uno se utiliza cisplatino. Dembo (16), mostró una mejoría significativa cuando compara RTAT contra RT pelviana +/- clorambucil. Los demás trabajos no demuestran una diferencia significativa entre sus ramas como se ve en la Tabla III.

El trabajo del PMH de Canadá comparó en 147 pacientes dos ramas de tratamiento: RTAT 2250 cGy/10 fracciones con técnica de franja móvil versus RT pelviana 4500 cGy/20 fracciones seguida de clorambucil por 6 mg/d por dos años (11) Para las pacientes con mínima enfermedad residual (menos de 2 cm) se comprobó una ventaja estadísticamente significativa a favor de la RTAT (64% vs

**Tabla III**  
**RESULTADOS DE TRABAJOS RANDOMIZADOS QUE COMPARAN RADIOTERAPIA ABDOMINAL TOTAL CON QUIMIOTERAPIA**

Autor	Estadio	Ramas de tratamiento	Nº de pacientes	Resultados
Dembo <sup>16</sup>	I-III (D)	RTAT RT pelviana +/- clorambucil	76 71	SV 10 años 64% SV 10 años 40% p=.0007
Klaassen <sup>20</sup>	IA,IB, grado 3	RT pelviana + P32 RT pelviana + melfalan	44 106	SV 5 años 66% SV 5 años 61%
	IC-II (D)	RTAT	107	SV 5 años 62% p= NS
Smith <sup>21</sup>	I	RTAT vs melfalan	42	SV 2 años 85% SV 2 años 90%
	II	RTAT vs melfalan	66	SV 2 años 55% SV 2 años 58%
Sell <sup>22</sup>	I	RTAT vs Rt pelviana + melfalan	60 58	SV 4 años 63% SV 4 años 55% p=NS
Chiara <sup>23</sup>	I-II	Cisplatino + Ciclofosfamida vs RTAT	44 25	SV 5 años 73% p=NS SV 5 años 68%

SV: sobre vida

40%;  $p=0,0007$ ), pero no se vio diferencia para los pacientes con enfermedad residual mayor de 2 cm.

El estudio prospectivo randomizado realizado por el grupo cooperativo del noroeste de Italia causó grandes repercusiones para pacientes en estadio temprano con enfermedad de alto riesgo (estadio IA o IB pobremente diferenciados o estadio IC o II) (22). Se realizaron dos ramas, una de QT cisplatino mas ciclofosfamida por 6 ciclos, y la otra de RTAT (42,2 Gy a la pelvis y 30,2 Gy a todo el abdomen. Los resultados de SVLE a 5 años fue 73% para QT vs 60% RT ( $p=0,3$ ) y la sobrevida global (SG) a 5 años fue de 73% para QT vs 68% para RT ( $p=0,7$ ). A primera vista dichos resultados descartan el empleo de RT, pero al analizarlo exhaustivamente veríamos que no solo fue cerrado prematuramente por incumplimiento del protocolo, sino que además el 15% de los pacientes no tenían una estadificación quirúrgica. Además había 44 pacientes en la rama de QT y 25 en la de RT, ¿fueron los sujetos en estudio realmente randomizados? Por último, la dosis empleada diariamente en la técnica de tratamiento radiante es alta (1,8 Gy), y por otro lado, se utilizó una energía de 18 Mev, lo que es demasiado alta y subdosifica el peritoneo parietal superficial. Debido a todo esto podemos afirmar que de este estudio no puede rescatarse una conclusión valedera dado sus sesgos técnicos y metodológicos (23).

En suma, no tenemos la información suficiente para decir que un tratamiento sea más efectivo que el otro. No se han hecho comparaciones con nuevas drogas como los taxanos y además cuando se analiza la evidencia para la elección de los trata-

mientos la RT sigue utilizándose en pacientes que no son candidatas a QT luego de una cirugía de citoreducción óptima (24,25,26). Veremos, a continuación el posible papel de esta forma de tratamiento, en el marco de un tratamiento multimodal del CO.

## RT DE CONSOLIDACIÓN LUEGO DE CIRUGÍA Y QUIMIOTERAPIA

En forma aislada, tanto la RTAT como la QT han fallado en demostrar resultados alentadores a largo plazo para los pacientes de alto riesgo. En base a eso ambas técnicas se han utilizado en forma conjunta, como es el caso de la RT luego de cirugía y QT. En la Tabla IV se analizan algunos de estos trabajos.

Haie y cols (31) del Gustave Roussy, analizaron el papel de la RTAT luego de second-look comprobando que uno de los factores pronósticos más importantes era la presencia de enfermedad residual en el second-look. La sobrevida libre de enfermedad fue de 16 y 68% respectivamente. Pickel y cols (32) randomizaron pacientes con CO sin enfermedad residual luego de la cirugía en dos ramas: una con QT sola (cisplatino y epirrubicina por 6 series) y otra con el agregado de RTAT luego de la misma QT. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 26% para QT sola y de 49% para RTQT ( $p=0,013$ ), la sobrevida total a 5 años fue de 33% para QT y 59% para QTRT ( $p=0,029$ ), la diferencia fue mayor para los pacientes estadio III y la toxicidad fue aceptable. Por su parte Dinniwell y cols (33), obtuvieron una sobrevida total del 92%

**Tabla IV**  
**ANÁLISIS DEL ROL DE LA RADIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN LUEGO DE CIRUGÍA Y QUIMIOTERAPIA**

Autor	QT	Nº pacientes	Resultado
Lederman <sup>27</sup>	(Cf +Dox + CP) x 6 + RTAT	86	SVM 5,7 a SVLE5 42,6 %
	RTAT	120	SVM 2,4 a SVLE5 21,6%
Thomas <sup>28</sup>	(CP + Cf) + RTAT	105	SVT5 76% (SL-) 66% (enf m) 22,4% (enf M)
Randal <sup>29</sup>	(CP +Cf) x3 + RTAT (HF)	42 III (IIIC 93%)	SVLE 24m SVT 48m
Goldhirisch <sup>30</sup>	(CP + Melf) x 6		SVLE 49%
	(CP + Melf) x 6 + RTAT		SVLE 89%

QT: (quimioterapia), Cf (ciclofosfamida), Dox (doxorubicina), CP (cisplatino), Melf (melfalan), HF (hiperfraccionamiento), SVM (sobrevida media), SVLE (sobrevida libre de enfermedad), SVT (sobrevida total), SL (second look).



en pacientes sometidos a RT abdominal luego de una resección óptima y QT con paclitaxel y platino con una toxicidad aceptable. Biete y cols (34), obtuvieron una sobrevida libre de enfermedad de 60% y una sobrevida total de 70% en pacientes sometidos a RT abdominal luego de una citorreducción óptima más QT con platinos, con un riesgo aceptable de toxicidad aguda. En definitiva todos estos trabajos permiten afirmar que al menos en un grupo determinado de pacientes, la RT de consolidación tiene un papel importante con un aumento de la sobrevida libre de enfermedad y de la sobrevida total.

### **PAPEL DE LA RT EN LOS PACIENTES REFRACTARIOS A LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO (PLATINOS Y TAXANOS)**

Frecuentemente la literatura nos impide distinguir con claridad entre aquel tratamiento combinado planificado, que se indica a los pacientes que no tienen evidencia de enfermedad con elevado riesgo de recurrencia, de aquel tratamiento de salvataje que se realiza en pacientes con enfermedad patológicamente demostrada. Los tratamientos combinados permiten modificar o reducir la intensidad de la QT previniendo la toxicidad. La RT debe agregarse en forma precoz para evitar la resistencia cruzada entre esta forma de tratamiento y el cisplatino. La respuesta al tratamiento de rescate también depende en gran medida del volumen tumoral residual. Dicha respuesta ha demostrado ser del alrededor de un 30% para los pacientes con enfermedad residual microscópica y del 10% cuando la misma es mayor (32), sin embargo, es difícil saber cual es el porcentaje de respuesta a largo plazo dado que algunos autores la calculan desde el inicio del tratamiento y otros desde el inicio del tratamiento de rescate.

En la publicación de Reddy y cols (35), trataron 44 pacientes que habían recaído luego de la QT más RTAT con técnica de campos abiertos, 25 Gy y boost sobre los lugares con enfermedad más voluminosa; la sobrevida para los pacientes con enfermedad microscópica fue de 42% a los 4 años.

Sedlaseck y cols (12), reportaron recientemente resultados similares para los pacientes refractarios a QT intensiva con platino, mientras Baker y cols (36) también comprobaron que los pacientes con enfermedad limitada a la pelvis tienen mejor resultado que los que tienen diseminación a abdomen, incluso cuando la enfermedad es voluminosa.

Por su parte Cmelak y cols (37), reportaron la experiencia de la Universidad de Stanford con RTAT en 41 pacientes con enfermedad persistente o recurrente luego de una cirugía de debulking, QT y second-look. La dosis media entregada a la

totalidad del abdomen y la pelvis, con la técnica de campos abiertos fue de 28 Gy y 38 Gy respectivamente. Los pacientes con enfermedad estadio I-III con enfermedad residual menor de 1,5 cm tuvieron una sobrevida actuarial libre de enfermedad a 10 años del 50%, sin embargo, un 30% de los pacientes no lograron completar el tratamiento por la toxicidad aguda. Cabe destacar eso si que solo en un paciente ocurrió toxicidad tardía grave (G IV) con obstrucción intestinal.

En un intento de mejorar la tolerancia de los tratamientos, varios autores han intentado utilizar fraccionamientos no convencionales para el tratamiento de salvataje.

Eifel y cols (38), del MD Anderson reportaron su experiencia con fracciones de 1 Gy dos veces por día, llegando a 30 Gy totales a todo el abdomen con una interrupción planificada a los 15 Gy. Lamentablemente sus resultados fueron desalentadores ya que obtuvieron una sobrevida de 10% a los 3 años para los pacientes con enfermedad residual microscópica.

Fein y cols (39), de la Universidad de Florida, también hiperfraccionaron el tratamiento radiante pero bajando la dosis por fracción a 0,8 Gy hasta 30,4 Gy sin interrupciones. Ellos reportaron una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 18% con sobrevida total de 28% y a pesar de haber recibido entre 2 y 4 laparotomías (promedio 2,6) y 6 a 28 ciclos de QT (promedio 12) antes de la RT, solo 2 pacientes requirieron interrupción del tratamiento (7%). Además 4 pacientes (14%) debieron operarse por una oclusión intestinal donde 2 tenían enfermedad residual. En la Tabla V se resumen algunos de los trabajos de RT de salvataje en pacientes refractarios a la QT.

### **ASPECTOS TÉCNICOS DE LA RTAT**

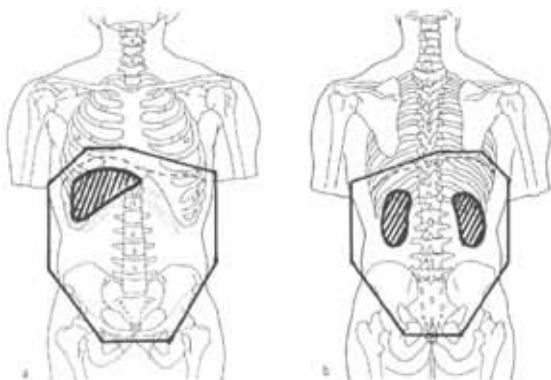
Existen varias técnicas de RTAT, ellas la llamada de franja móvil (FM) o moving strip y la de campos abiertos (CA) con sus modificaciones. Independiente de la técnica utilizada, la RTAT debe hacerse con equipo de megavoltage y con una distancia fuente-piel de 100 a 180 cm para lograr cubrir el gran volumen que va desde el fondo de la pelvis al diafragma (43).

En la simulación se debe comprobar que el borde superior del campo quede por lo menos 1,5 cm por arriba del diafragma en la espiración. Lateralmente el borde debe ir más allá del reborde peritoneal, el cual debe ser meticulosamente establecido debido a que en decúbito el repliegue peritoneal lateral se desplaza lateralmente (Figura 1) (44). Con ambas técnicas se realiza una sobreimpresión, a través de cuatro campos con la técnica de la caja sobre la pelvis.

**Tabla V**  
**RESULTADOS DE LA RADIOTERAPIA ABDOMINAL TOTAL DE SALVATAJE RESPECTO A LA ENFERMEDAD RESIDUAL LUEGO DE CIRUGÍA Y QUIMIOTERAPIA \***

Autor	n	SV pacientes con enfermedad residual micro	SV pacientes con enfermedad residual macro	SV total %
Sedlacek <sup>12</sup>	27	--	--	15% 5 años
Baker <sup>36</sup>	51	42	11	32% 4 años
Cmelak <sup>37</sup>	41	40	0	47% 5 años
Eifel <sup>38</sup>	37	10	0	24% 3 años
Fein <sup>39</sup>	28	27	18	21% 5 años
Bolis <sup>40</sup>	26	50	25	34% 3 años
Kurten <sup>41</sup>	43	66	5	----
Schray <sup>42</sup>	53	34	28	30% 3 años

\* Sobrevida (SV) a 5 años.



*Figura 1.* Campos de tratamiento radiante en el cáncer de ovario. Reproducción autorizada por John Wiley e hijos a través del servicio Copyright Clearance Center.

Fuks y cols (45) en 1975, calcularon tanto la Nominal Single Dose (NSD) como los Time-dose fractionations (TDF) e indicaron que para las dos técnicas ambos números son esencialmente el mismo, lo que significa que radiobiológicamente son iguales. En la técnica de FM se realizan bandas de 2,5 cm desde el extremo superior del campo (diafragma) hasta la parte inferior (pelvis), tanto en el frente como en la espalda. Se comienza por el extremo superior con la irradiación de una franja diaria y se van agregando más de a una hasta llegar a 4, quedando entonces una franja mayor integrada por 4 franjas menores y que miden 10 cm de ancho. Luego se va bajando de a una franja hasta llegar al extremo inferior. Con esta técnica la dosis tumoral es de 28 Gy en el plano medio del abdomen, entre-

gados en 8 fracciones durante 10-12 días. Con la técnica de CA la totalidad del abdomen se irradia diariamente, entregándose una dosis de 30 Gy en 5 - 6 semanas, con una fracción diaria de 1,5 Gy. El hígado es rutinariamente bloqueado en los campos anterior y posterior mientras que los riñones solamente por el campo posterior.

Martínez y cols (46), desarrollaron algunas modificaciones en la técnica de CA con la llamada técnica de las tres fases. En la primera fase la totalidad del abdomen se irradia hasta 10 Gy, luego se colocan bloqueos de 100% sobre los riñones por el campo posterior y a los 15 Gy se bloquea con el 50% el hígado por los campos anterior y posterior hasta llegar a 30 Gy. Durante la segunda fase la parte media del diafragma, los ganglios lumboaórticos y la pelvis son tratados con dos campos anteroposteriores llegándose hasta 42 Gy. En la tercera fase se trata solamente la pelvis completándose 51 Gy.

Dos estudios prospectivos randomizados comparan las dos técnicas clásicas de RTAT. Fazekas y Mayer (47) contrastaron el tratamiento de 30 Gy en 10 días utilizando la técnica de FM y el de 40 Gy en 56 días con campos abiertos sin encontrar diferencias en la sobrevida ni en el control de la enfermedad.

Recientemente Dembo y cols (48), compararon también ambas técnicas de irradiación abdominal. En ambas situaciones se aplicó una sobreimpresión sobre la pelvis de 22,5 Gy en 10 aplicaciones y tanto la sobrevida total, como la sobrevida libre de enfermedad y la tasa de recaídas fue idéntica entre ambas ramas, pero hubo menos efectos tóxicos tardíos con los campos abiertos: obstrucción intestinal en el 6% de los pacientes en la rama de FM versus un 1,2% en la rama de CA.

Debido a este resultado, la simplicidad de la técnica y la menor duración del tratamiento (6-7 semanas versus 11-13 semanas) en el PMH se adoptó la técnica de CA como estándar. En la actualidad varios centros han comenzado a utilizar técnicas más depuradas de RT, IMRT, Rapadarc, etc., con resultados alentadores y una toxicidad cada vez menor (49).

En la Tabla VI se resumen los principios básicos de la radioterapia abdominal total.

## RT PALIATIVA

No hay duda que la RT tiene un papel muy importante en el tratamiento paliativo de los pacientes con cáncer, pero como mencionamos anteriormente, a pesar de los avances en los tratamientos actuales, más de dos tercios de los pacientes desarrollarán una recurrencia intrabdominal, que en la mayoría de los casos será la causa de su deceso.

Actualmente no hay tratamiento efectivo para aquellos pacientes con una recurrencia abdominal voluminosa cuando se agotaron 1 o 2 líneas de QT (50), pero la RT puede ser utilizada en forma paliativa tanto sobre masas que provocan dolor o compresión de estructuras, como en las responsables de sangrados. Un trabajo interesante del MD Anderson reportó que con el empleo de dosis grandes y únicas de hasta 10 Gy, la respuesta era entre un 55% y 72% para 42 mujeres con CO que tenían sangrado o dolor (51), sin embargo, estas fracciones tan grandes tienen una mayor tasa de complicaciones. Corn y cols (52), trataron 33 pacientes con CO con criterio paliativo, logrando 51% de respuestas y 79% de reducción de la sintomatología; en este trabajo la duración media de la paliación fue de 4 meses.

## ¿HACIA DONDE VA LA RT EN EL CÁNCER DEL OVARIO?

Recientemente se publicó un excelente trabajo donde se analiza con detalle cuales son las directivas en el futuro de la RT en el CO (53).

*a. QT primaria, cirugía y RT.* Esta forma de QT neoadyuvante ha sido revisada por múltiples autores. Schwartz y cols (54), publicaron la experiencia de la Universidad de Yale donde se emplea QT neoadyuvante en base a cisplatino. De los 49 pacientes entrados en el protocolo 41 recibieron tratamiento quirúrgico citorreductor y no se encontró diferencia en la sobrevida total o en la sobrevida libre de progresión respecto al grupo de pacientes tratados de forma convencional. Esta forma de tratamiento, dicen los autores, permite integrar la RTAT de acuerdo a los hallazgos en el acto operatorio.

*b. Nuevas técnicas de RT, IMRT.* Nuevas técnicas de tratamiento, se están ensayando para la irradiación total del abdomen, fundamentalmente IMRT que ha obtenido una reducción en los efectos indeseables con resultados alentadores tanto en la paliación como en los tratamientos con fines curativos.

*c. RT concurrente con QT.* Se ha demostrado en el laboratorio y en la clínica la sensibilización que existe entre el platino y la RT en varias localizaciones tumorales, a tal extremo, que para varios es el tratamiento de elección (55,56). Silver y cols (56), también han comprobado ese sinergismo entre el platino y la RT para las líneas celulares de laboratorio, que explica como las células mueren con dosis significativamente más bajas, lo que es de gran interés para el manejo clínico. King y cols (57), realizaron un estudio en el cual realizaban RTAT en forma conjunta con cisplatino intraperitoneal previo a la cirugía. El tratamiento presentó una elevada

Tabla VI

### PRINCIPIOS BÁSICOS DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA ABDOMINAL TOTAL

Principios	
1	La RTAT debe ser realizada solamente en pacientes sin enfermedad macroscópica en el abdomen superior, o no mayor de 2-3 cm en la pelvis.
2	Se debe incluir la totalidad de la cavidad abdominal y se requiere verificación radiológica.
3	Cuando la dosis se limita a 25-28 Gy con un fraccionamiento de 1-1,2 Gy al día no se requiere bloqueo hepático.
4	Se bloquean los riñones para no sobrepasar de 18-20 Gy
5	La pelvis debe recibir una sobreimpresión, con un fraccionamiento de 1,8-2 Gy día hasta completar una dosis de 45 Gy.
6	Campos paralelos y opuestos se emplean con una energía suficiente para permitir una variación de la dosis de menos del 5%
7	El campo debe extenderse mas allá de la cresta iliaca, para asegurar la cobertura de la totalidad de la cavidad peritoneal
8	El borde superior debe sobrepasar con un margen de 2 cm el diafragma en la espiración.
9	Cuando es un tratamiento de salvataje, y el mismo es postoperatorio (second-look), es importante que el cirujano deje clips metálicos para la localización de las masas mayores.

RTAT: radioterapia abdominal total

toxicidad tanto hematológica como gastrointestinal. Sin embargo, es de destacar que en este trabajo, que data de 1991 no se emplearon ni los factores estimulantes de colonia para superar las leucopenias, ni tampoco se contaba con los nuevos citoprotectores. Recientemente, Dowlatshahi y cols (24), desarrollaron un trabajo piloto donde entregaron 30 Gy en 30 fracciones en forma conjunta con dosis bajas de cisplatino (5 mg/m<sup>2</sup>) semanal, con un seguimiento medio de 32 meses, la sobrevida proyectada a 5 y 10 años fue de 44 y 35%.

*d. Integración con nuevas drogas.* Por último se están estudiando las posibles interacciones de nuevas drogas que ya se han demostrado útiles en el tratamiento del CO y que además son excelentes radiosensibilizantes, entre ellos los taxanos y moléculas target (58).

## CONCLUSIÓN

El cáncer de ovario presenta altas tasas de mortalidad y de incidencia en aumento. El acercamiento para un tratamiento efectivo debe ser comandado por la cirugía, cuando la enfermedad esta limitada al abdomen. Sin embargo debemos mejorar más aún los resultados de las terapias adyuvantes, tanto con radioterapia como quimioterapia, ya que los resultados con cirugía sola son desalentadores. La radioterapia adyuvante aun no tiene un papel bien establecido, sin embargo, no hay suficientes argumentos para decir que ningún paciente debe recibirla. Los trabajos originales de las décadas del 80 y 90 muestran beneficios claros y no hay trabajos recientes que digan lo contrario. En la actualidad existen técnicas más modernas que las empleadas en los trabajos originales, con lo cual se puede reducir los efectos adversos y por lo tanto mejorar los índices terapéuticos. Los trabajos modernos al respecto muestran resultados bastante promisorios con intensidad modulada y otras técnicas bien conformadas.

Si bien esta técnica, no es muy popular en nuestro medio, creemos importante iniciar estudios clínicos prospectivos con el fin de determinar su real aporte a este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward R. Cancer statistic, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Kataria SK. The role of radiotherapy in ovarian cancer. *Ind J Medical and Pediatric Oncol* 2007;23:18-23.
- Piver MS. Prophylactic Oophorectomy: Reducing the U.S. death rate from epithelial ovarian cancer. A continuing debate. *The Oncologist* 1996;1:326-31.
- Makatsosis T, Seiden MV. High dose therapy for ovarian carcinoma. *The Oncologist* 1997;2:330-9.
- Santini A, Torres M. Radioterapia posoperatoria en el cáncer de mama. Indicaciones, objetivos y resultados. En: Vázquez T & Santini A. Los cánceres más frecuentes. Tomo 2. Oficina del libro. Montevideo, 2000.
- Remberger K. Pathologische Anatomie der ovarialkarzinome und die kilinschen der malignant. In: Georgii A (ed). *Aspekte der Klinischen Onkologie. Verh Dtsch Krebsges* 1984: 671-82.
- Dvoretzky PM, Richards KA, Angel C, et als. Distribution of disease at autopsy in 100 women with ovarian cancer. *Hum Pathol* 1988;19:57-63.
- Smith JP, Rutledge, Declos L: Prospective treatment of early cancer of ovary. A random trial between postoperative irradiation and chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1975;42:149-53.
- Mosalaei A, Kazerooni T. Results of post-operative abdomino-pelvic radiotherapy in intermediate- and high-risk epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Cancer Care (Eng)* 2008;17(4):371-6.
- Ozols RF, Rubin SC, Dembo A, Robboy S. Epitelial ovarian cancer. In: Hoskins W, Perez CA and Young R. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology.* J.B. Lippincott Co. Philadelphia. 1997. p 731-80.
- Dembo AJ. Abdominopelvic radiotherapy in ovarian cancer. A 10 year experience. *Cancer* 1985;55:2285-90.
- Sedlacek TV, Spyropoulos P, Cifaldi, et als. Whole abdomen radiation therapy as salvage treatment fot epithelial ovarian carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1997;3:358-63.
- Reinfuss M, Kojs Z, Skolyszewsky J. External beam radiotherapy in the management of ovarian carcinoma. *Radiother Oncol* 1993;26:26-32.
- Hepp R, Baeza M, Olfos P, et als. Adjuvant whole abdominal radiotherapy in epithelial cancer of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:360-5.
- Goldberg N, Peschel RE. Postoperatoive abdomino-pelvic radiation therapy for ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phis* 1988;14:425-9.
- Dembo AJ. Radioterapeutic management of ovarian cancer. *Sem Oncol* 1984;11:238-50.
- Fuller DB, Sauce WT, PlenK HP. Analysis of postoperative radiation therapy in stage I thorough III epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:897-905.
- Petereit DG, Sharda NN, Hollister TC, et als. Adjuvant whole abdominal radiation for low risk and intermediate risk (Dembo clasification) ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;64:339(abstr 191).
- Weiser EB, Burke TW, Heller PB, et als. Determinants of survival of patients with epithelial ovarian carcinoma following whole abdomen irradiation (WAR). *Gynecol Oncol* 1988;30:201-8.
- Klaassen D, Shelly W, Starreveld A, et als. Early stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1254-63.
- Smith JP, Rutledge FN, Declos L. Postoperative treatment of early cancer of the ovary: a randomized trial between postoperative irradiation and chemotherapy (monograph). *J Natl Cancer Inst* 1975;42:238-50.
- Sell A, Bertelson K, Andersen JE. Randomized study of whole abdomen irradiation versus pelvic irradiation plus cyclophosphamide in treatment of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37:367-73.

23. Chiara S, Pierfranco C, Franzone P, *et als.* High-risk early-stage ovarian cancer: randomized clinical trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus whole abdominal radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994;17:72-6.
  24. Dowlatshahi M, Miller M, Semarad N, *et als.* Use of concomitant low dose cisplatin and whole abdominal radiation (WARP) as salvage therapy for persistent ovarian carcinoma after positive second look procedure: a pilot study. *Cancer J Sci Am* 1999;5(abstr):123.
  25. Bermudez RS, Rembert J, Hsu IC. Ovarian cancer, Chapter 31, In: Hansen EK & Roach M III. Handbook of evidence based radiation Oncology. 2ed Springer, New York – Heidelberg – London 2010.
  26. Muyala S, Wolfson A. ovarian and fallopian tube cancer. In: Lu J & Brady L. Eds. Radiation Oncology. And Evidence Based Approach. Springer – Verlag. Berlin, Heidelberg 2008.
  27. Ledermann JA, Dembo AJ, Sturgeon JF, *et als.* Outcome of patients with unfavorable optimally cytoreduced ovarian cancer treated with chemotherapy and whole abdominal radiation. *Gynecol Oncol* 1991;41:30-5.
  28. Thomas GM. Is there a role for consolidation or salvage radiotherapy after chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 1993;51:97-103.
  29. Randall ME, Barrett RJ, Spirtos NM, *et als.* Chemotherapy, early surgical reassessment, and hyperfractionated abdominal radiotherapy in stage III ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;27:169-76.
  30. Goldhirsch A, Greiner R, Dreher E, *et als.* Treatment of advanced ovarian cancer with surgery, chemotherapy, and consolidation of response by whole-abdominal radiotherapy. *Cancer* 1988;62:40-7.
  31. Haie C, Pejovic-Lenfant MH, George H, *et als.* Whole abdominal irradiation following chemotherapy in patients with minimal residual disease after second look surgery in ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:15-9.
  32. Pikel H, Lahousen M, Petru E, *et als.* Consolidation radiotherapy after carboplatin-based chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:215-9.
  33. Dinniwell, Lock M, Pintile M, *et als.* Consolidative abdominopelvic radiotherapy after surgery and carboplatin/paclitaxel chemotherapy for epithelial ovarian cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):104-10.
  34. Biete A, Valduvicio I, Rovirosa A, *et als.* Whole abdominal radiotherapy in ovarian cancer. *Reports of practical oncology and radiotherapy* 2010;15:27-30.
  35. Reddy S, Lee MS, Yordan E, *et als.* Salvage whole abdominal irradiation therapy, its role in ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:879-84.
  36. Baker K, Reddy S, Lee MS, *et als.* Salvage whole abdominal radiation therapy for ovarian cancer: A twelve year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(suppl 1):176.
  37. Cmelak A, Cox RS, Kapp DS. Long term survival with whole abdominopelvic irradiation (WAI) in platinum-refractory ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;(suppl 1)36:176.
  38. Eifel PJ, Gershenson DM, Delclos L, *et als.* Twice daily, split course whole abdominal radiation therapy after chemotherapy and positive second look laparotomy for epithelial ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1013-8.
  39. Fein D, Morgan L, Marcus R, *et als.* Stage III ovarian carcinoma, an analysis of treatment results and complications following hyperfractionated abdominal pelvic irradiation for salvag. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;27:169-76.
  40. Bolis G, Zanaboni F, Vanoli P, *et als.* The impact of whole abdomen radiotherapy on survival in advanced ovarian cancer patients with minimal residual disease after chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1990;39:150-4.
  41. Kuten A, Stein M, Steiner M, *et als.* Whole abdominal irradiation following chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:273-9.
  42. Scharay M, Martinez A, Howes A, *et als.* Advanced epithelial ovarian cancer: salvage whole abdominal irradiation for patients with recurrent or persistent disease after combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988;6:1433-9.
  43. Böttcher HD, Adamientz IA, Schopohl B. Radiation planing in female genital cancer. In: Vahrson H. Radiation oncology of gynecological cancers. Springer ed, Berlin 1997.
  44. La Rouere J, Perez-Tamayo C, Fraass B, *et als.* Optimal coverage of peritoneal surface in whole abdominal radiation for ovarian neoplasma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:607-12.
  45. Fuks Z. External radiotherapy of ovarian cancer: Standard approaches and new frontiers. *Semin Oncol* 1975;2:253-9.
  46. Martinez A, Schray MF, Howes AE, *et als.* Postoperative radiation therapy for epithelial ovarian cancer: the curative role based on 24-year experience. *J Clin Oncol* 1985;3:901-11.
  47. Fazekas JT, Mayer JG. Irradiation of ovarian carcinomas. A prospective comparison of the open-field and moving-strip techniques. *Am J Roentgenol* 1974;120:118-23.
  48. Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, *et als.* A randomized clinical trial of moving strip vs open field whole abdominal irradiation in patients with invasive epithelial cancer of ovary (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:97.
  49. De Meerleer G, Vandecasteele K, Ost P, *et als.* Whole abdominopelvic radiotherapy using Intensity-Modulated Arc therapy in the palliative treatment of chemotherapy-resistant ovarian cancer with bulky peritoneal disease: a single-Institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:775-81.
  50. Lanciano R, Reddy S, Corn B, *et als.* Update on the role of radiotherapy in ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:361-71.
  51. May LE, Bellinton JL, Roland TA, *et als.* Palliative benefit of radiation therapy in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37:408-11.
  52. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, *et als.* Recurrent ovarian cancer: Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74:2979-83.
  53. Cardenes H, Randall M. Integrating radiation therapy
-

- in the curative management of ovarian cancer: current issues and future directions, *Sem Radiat Oncol* 2000;10:61-70.
54. Schwarts PE, Rutherford TJ, Chambers JT, *et als*. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gyneco Oncol* 1999;72:93-9.
55. Santini A, Torres M, Apardian R. Radioquimioterapia concomitante en el cáncer de cabeza y cuello: ¿un tratamiento estándar? *Rev Med Uruguay* 1998;14:106-9.
56. Silver DF, Wheeless CR, Dubin NH. Radiotherapy as a cisplatin-sensitizer in a resistant ovarian carcinoma cell line. *Cancer* 1996;77:1850-3.
57. King La, Downwy Go, Potish RA, *et als*. Concomitant whole abdominal radiation and intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Cancer* 1991;67:2867-71.
58. Rochet N, Sterzing F, Jensen A, *et als*. Intensity-Modulated Whole abdominal radiotherapy after surgery and carboplatin/taxane Chemotherapy for advanced ovarian cancer: Phase I Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:5:1382-9.
-

## Crónica

# Aborto terapéutico: Comisión de Salud del Senado aprobó idea de legislar

<http://www.colegiomedico.cl/Default.aspx?tabid=760&selectmoduleid=2494&ArticleID=852>

Con los votos a favor de los senadores Fulvio Rossi, Mariano Ruiz-Esquide y Guido Girardi, y en contra de los senadores Francisco Chahuán y Gonzalo Uriarte, la Comisión de Salud del Senado aprobó la idea de legislar sobre tres mociones que buscan regular el aborto terapéutico o por razones médicas. Se trata de una moción del senador Fulvio Rossi y la ex senadora Evelyn Matthei que despenaliza la interrupción del embarazo por razones médicas cuando hay riesgo vital de la madre o inviabilidad del feto; otra del senador Guido Girardi y el ex senador Carlos Ominami que además de esas dos causales agrega los casos de violación; y una tercera del senador Camilo Escalona que señala que se podrá interrumpir el embarazo, sólo con fines terapéuticos, mediante intervención médica, cuando esta sea documentada por dos médicos cirujanos. Al término de la sesión, el presidente de la Comisión de Salud, Fulvio Rossi, manifestó que "acá tenemos un proyecto de ley que se hace cargo y le da respuesta al drama y al sufrimiento de muchas mujeres chilenas. Estamos hablando de cerca de 2 mil embarazos en donde hay inviabilidad fetal. ¿Tiene el Estado el derecho de imponerle a una mujer continuar con el embarazo a pesar de saber que es inviable?". Puntualizó que con la aprobación de la idea de legislar "e indistintamente en cada uno de estos proyectos se van a presentar indicaciones. Lo importante es que a partir de hoy se abre un debate nacional".

Una opinión similar manifestó el presidente del Senado y autor de una de las iniciativas, Guido Girardi, quien señaló que "me parece muy importante que la sociedad chilena, pueda discutir un instrumento que existió en Chile desde el año 1933 como el aborto terapéutico. Es legislar a favor de situaciones donde está en riesgo la vida de la mujer o hay situaciones de fetos inviables. Además creemos que es muy importante que cuando hay una

violación en una niña adolescente que sea obligada a tener un hijo es una doble condena y luego una tercera condena si es sancionada por interrumpir ese embarazo".

A su turno, el senador Ruiz-Esquide dijo que "se trata de que deben hablarse las cosas y discutirse. Por eso voté a favor de la idea de legislar, porque creo que es necesario que el Senado lo debata, pero con mucha franqueza dije que los proyectos eran malos. Con todo el respeto que le tengo a mis colegas son proyectos innecesarios, malos porque la mitad de las cosas que allí se señalan están en el "ars medica" donde todos sabemos por las comisiones de bioética qué podemos hacer y qué debe hacerse".

Por su parte, el senador Chahuán explicó su voto en contra de las iniciativas argumentando que "nosotros consideramos que la legislación chilena, los pactos internacionales ratificados por Chile propenden a la defensa de la vida desde el momento mismo de la concepción. Vamos a generar las condiciones para que en la Sala del Senado sea rechazado, porque es un mal proyecto y vulnera un principio esencial del derecho a la vida... este es un proyecto innecesario que abre la válvula al aborto en Chile".

En la misma línea, el senador Uriarte señaló que se han realizado al menos cinco sesiones con especialistas para ver este tema. "Nosotros hemos participado de la discusión atentamente, hemos recibido a diversos especialistas y nos hemos formado convicción. Hay razones genéticas, biológicas, constitucionales, penales y sobre todo desde el punto de vista de la administración de justicia, para concluir que este es un mal proyecto, no se justifica, es innecesario y lo único que hace es retroceder en lo que todos queremos que es defender el derecho a la vida".