

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA

## PRÁCTICA

Julio - Agosto 2015

Año LXXIV  
741

### EDITORIAL

Luchando por disminuir la morbilidad quirúrgica  
*Gómez García B.*

### REVISIÓN

Importancia de la vitamina D en la salud de la mujer. Enfoque multidisciplinar  
*Gallo Vallejo J.L., Gallo Padilla D., Gallo Vallejo F.J.*

Tratamiento de la incontinencia urinaria con células madre  
*de la Fuente P., de la Fuente L., Muñoz Garrido F.*

### ARTÍCULO ORIGINAL

Encuesta sobre histerectomía en los hospitales españoles  
*de la Fuente P., de la Fuente L.*

Gestantes adolescentes atendidas en un hospital terciario de Madrid entre 2006 y 2012  
*García C., Aluja A., Pintado P., Hernández M.C., De León-Luis J., Ortiz-Quintana L.*

### CASO CLÍNICO

Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Sobrecrecimiento fetal. Diagnóstico prenatal y revisión  
*Zornoza-García V., Luengo-Tabernero A., Alumbrosos-Andújar T., Garrido-Esteban R.A., Anaya-Baz, M<sup>ª</sup>A.*







# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Revista de Formación  
Continuada. Fundada en 1936  
por el Sr. F. García Sicilia y el  
Dr. F. Luque Beltrán.  
Es propiedad de los  
profesores Bajo Arenas  
y Cruz y Hermida.

**DIRIGIDA A:**  
Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

**INDEXADA EN:**  
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,  
Embase Alert, Biosis, Sedbase

**CORRESPONDENCIA  
CIENTÍFICA Y CRÍTICA  
DE LIBROS:**  
Hospital Universitario Santa Cristina  
Cátedra de Obstetricia y Ginecología  
1ª planta. Edificio A.  
C/ Maestro Vives, 2  
28009 Madrid

**Correo electrónico:**  
[tokoginecologia@gmail.com](mailto:tokoginecologia@gmail.com)

**Perioricidad:**  
6 números al año

**Disponible en Internet:**  
[www.tokoginecologia.org](http://www.tokoginecologia.org)

**EDICIÓN  
PUBLICIDAD**  
91 353 39 92

**SUSCRIPCIONES**  
91 353 39 92

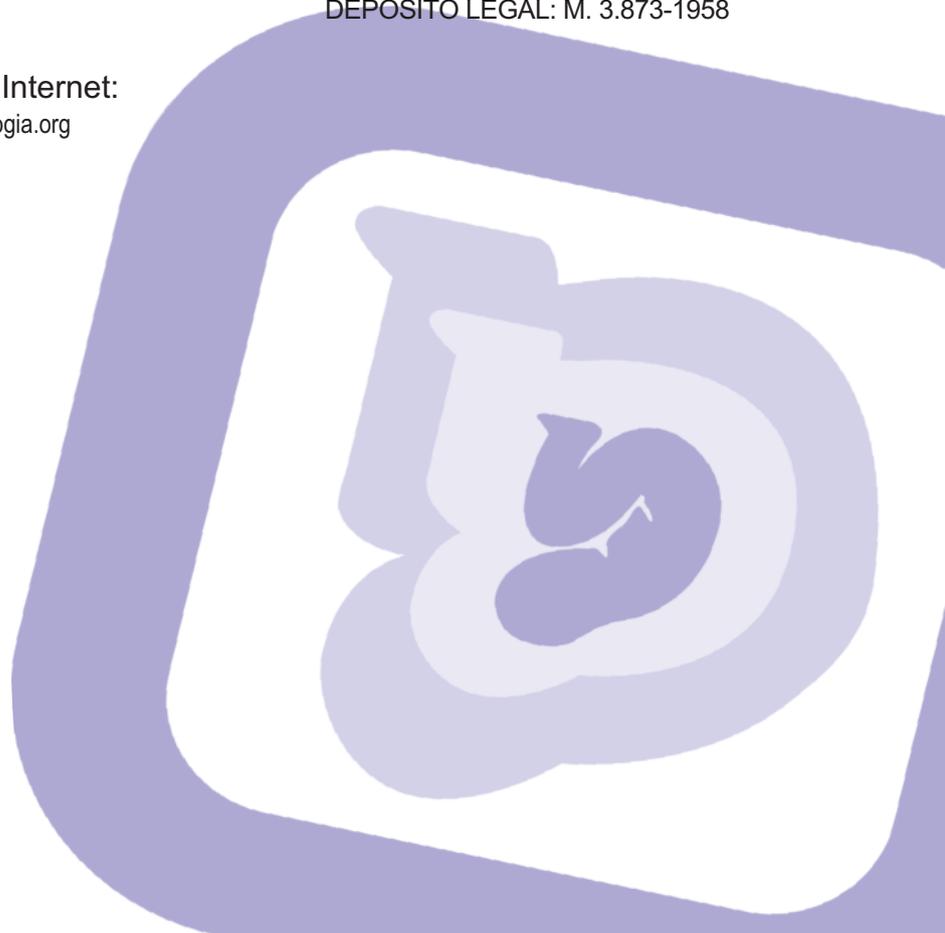
#### TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€
IVA incluido. Precios válidos para España	
Extranjero (sin IVA)	91,39€

**PUBLICACIÓN AUTORIZADA**  
como soporte válido:  
Ref. SVR núm 117-R-CM

**ISSN: 0040-8867**

**DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958**





# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

## DIRECTOR HONORÍFICO

J. Cruz y Hermida

## DIRECTOR CIENTÍFICO

J. M. Bajo Arenas

## EDITOR ASOCIADO

I. Zapardiel Gutiérrez

## SECRETARIO DE REDACCIÓN

F. J. Haya Palazuelos

## COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.  
Álvarez de los Heros, J.I.  
Balagueró Lladó, L.  
Balasch Cortina, J.  
Barri Ragué, P. N.  
Barrio Fernández, P. del  
Becerro de Bengoa, C.  
Bonilla Musoles, F.  
Bruna Catalan, I.  
Castelo-Branco, C.  
Carrasco Rico, S.  
Carreras Moratonas, E.  
Cabero Roura, A.  
Comino Delgado, R.  
Cortés Bordoy, J.  
Criado Enciso, F.  
Cristóbal García, I.  
Cuadros López, J.L.  
Díaz Recasens, J.  
Ezcurdia Gurpegui, M.  
Espuña Pons, M.  
Ferrer Barriendos, J.  
Florido Navío, J.  
Fuente Pérez, P. de la  
Fuente Ciruela, P. de la  
Fuente Valero, J. de la  
García Hernández, J. A.  
González González, A.

Hernández Aguado, J.J.  
Huertas Fernández, M.A.  
Iglesias Guiu, J.  
Laila Vicens, J. M.  
Lanchares Pérez, J. L.  
Lazon Lacruz, R.  
López García, G.  
López de la Osa, E.  
Manzanera Bueno, G.  
Martínez Pérez, O.  
Martínez-Astorquiza, T.  
Miguel Sesmero, J. R. de  
Montoya Videsa, L.  
Novo Domínguez, A.  
Palcios Gil-Antuñano, S.  
Pérez - López, F. R.  
Pérez-Medina, T.  
Sabatel López, R.  
Sánchez Borrego, R.  
San Frutos Llorente, L.  
Tejerizo López, L. C.  
Troyanno Luque, J.  
Usandizaga Calpasoro, M.  
Usandizaga Elio, R.  
Vidart Aragón, J. A.  
Xercavins Montosa, J.  
Zamarriego Crespo, J.

## COMITÉ CIENTÍFICO DE HONOR

Abad Martínez, L.  
Berzosa González, J.  
Cabero Roura, L.  
Dexeus Trías de Bes, J.M.

Dexeus Trías de Bes, S.  
Escudero Fernández, M.  
Fabre González, E.  
Fernández Villoria, E.

Garzón Sánchez, J.M.  
González Gómez, F.  
Parrilla Paricio, J. J.  
Usandizaga Beguiristain, J. A.



# SUMARIO

AÑO LXXIV ♦ JULIO - AGOSTO 2015 ♦ NÚMERO 741

## EDITORIAL

**Luchando por disminuir la morbilidad quirúrgica**  
*Gómez García B.*

## REVISIÓN

**Importancia de la vitamina D en la salud de la mujer.  
Enfoque multidisciplinar**

*Gallo Vallejo J.L., Gallo Padilla D., Gallo Vallejo F.J. .... 63*

**Tratamiento de la incontinencia urinaria con células madre**

*de la Fuente P., de la Fuente L., Muñoz Garrido F. .... 71*

## ARTÍCULO ORIGINAL

**Encuesta sobre histerectomía en los hospitales españoles**

*de la Fuente P., de la Fuente L. .... 78*

**Gestantes adolescentes atendidas en un hospital terciario de  
Madrid entre 2006 y 2012**

*García C., Aluja A., Pintado P., Hernández M.C., De León-Luis J.,  
Ortiz-Quintana L. .... 83*

## CASO CLÍNICO

**Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Sobrecrecimiento fetal.  
Diagnóstico prenatal y revisión**

*Zornoza-García V., Luengo-Tabernero A., Alumbrosos-Andújar T.,  
Garrido-Esteban R.A., Anaya-Baz, M<sup>ª</sup>A. .... 87*



# CONTENTS

LXXIV YEARS ♦ JULY - AUGUST 2015 ♦ NUMBER 741

## EDITORIAL

**Fighting to decrease surgical morbidity**

*Gómez García B.*

## REVIEW ARTICLES

**Importance of vitamin D in women's health. Multidisciplinary approach**

*Gallo Vallejo J.L., Gallo Padilla D., Gallo Vallejo F.J. .... 63*

**Treatment of urinary incontinence with stem cells**

*de la Fuente P., de la Fuente L., Muñoz Garrido F. .... 71*

## ORIGINAL ARTICLE

**Survey hysterectomy in Spanish hospitals**

*de la Fuente P., de la Fuente L. .... 78*

**Pregnant adolescents attended at a tertiary hospital in Madrid between 2006 and 2012**

*García C., Aluja A., Pintado P., Hernández M.C., De León-Luis J., Ortiz-Quintana L. .... 83*

## CASE REPORTS

**Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Sobrecrecimiento fetal. Diagnóstico prenatal y revisión**

*Zornoza-García V., Luengo-Tabernero A., Alumbrosos-Andújar T., Garrido-Esteban R.A., Anaya-Baz, M<sup>ª</sup>A. .... 87*



# NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

Los manuscritos enviados a TOKO-GINECOLOGIA PRÁCTICA deben hacer referencia a aspectos novedosos de la especialidad de Obstetricia y Ginecología y especialidades adyacentes que puedan suscitar el interés científico de los lectores. Pueden incluirse aspectos de la anatomía, fisiología, patología clínica (diagnóstica o terapéutica), epidemiología, estadística, análisis de costes, cirugía siempre dentro de la indole gineco-obstétrica.

Como **normas generales**, todos los manuscritos deberán presentarse en formato electrónico, confeccionados con el editor de textos Word (.doc), con espaciado 1,5 líneas, tamaño de letra 12 puntos tipo Arial o Times New Roman, y todos los márgenes de 3 cms. en los 4 bordes de la página. Todas las páginas del manuscrito deberán ir numeradas en su ángulo superior derecho. Todos los trabajos se estructurarán de la siguiente forma:

- 1ª Página: Título, Title (en inglés), Autores (primer apellido y nombre) separados por comas y con un máximo de 5 en cualquier tipo de artículo (a partir de 5 no se incluirán en la publicación), Filiación (centro de trabajo de los autores), Correspondencia (dirección completa y persona de correspondencia incluyendo un email válido que será el que se use para la comunicación con el comité editorial de la revista). Por último se debe indicar el TIPO de artículo (ver tipos más abajo).
- 2ª Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abreviaturas.), Palabras clave (mínimo 3 y separadas por puntos), Abstract (en inglés) y Key words (en inglés).
- 3ª Página: Comienzo del cuerpo del artículo

Los trabajos deben contener material original, aunque se contemple la posibilidad de reproducción de aquellos que, aún habiendo sido publicados en libros, revistas, congresos, etc., por su calidad y específico interés merezcan ser recogidos en la Revista, siempre y cuando los autores obtengan el permiso escrito de quién posea el *Copyright*.

Los trabajos serán enviados por correo electrónico a [tokoginecologia@gmail.com](mailto:tokoginecologia@gmail.com), que acusará el recibo del artículo para su valoración editorial. Tras la recepción, se comunicará la aceptación o rechazo del mismo al autor de correspondencia por email, así como los potenciales cambios o correcciones a realizar si fuese menester. En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeras del artículo para su corrección y subsanación de errores, que deberá realizar en 48 horas, antes de la impresión del mismo.

## Tipos de artículos

- **ORIGINALES:** El resumen y abstract se dividirá en los siguientes apartados: Objetivos, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones. El texto se dividirá en las siguientes: Introducción (Exposición de los objetivos de la investigación y la literatura al respecto, es una puesta al día del tema investigado), Material y Métodos (describir el tipo de estudio, pacientes, metodología empleada, el material y el análisis estadístico de los datos), Resultados (describir objetivamente los resultados obtenidos), Discusión (se debe comentar los resultados y relacionarlo con el estado del arte, explicar los por qué y llegar a conclusiones que respondan a los objetivos planteados inicialmente. No dar conclusiones no respaldadas por los resultados. Proponer recomendaciones o alternativas. Máximo 2500 palabras).
- **REVISIONES:** El resumen no es necesario que tenga estructura determinada, si bien puede estructurarse como un original. Del mismo modo el cuerpo del artículo en caso de ser una revisión sistemática irá estructurado como un original y en caso de ser una revisión de un tema concreto narrativa se estructurará como convenga al autor siempre con Introducción al inicio y Conclusiones o Discusión al Final. La intención es realizar una puesta al día de un tema determinado, con cierto carácter didáctico. Máximo 4000 palabras.



# NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

- **CASOS CLÍNICOS:** El resumen no tendrá estructura determinada. El artículo se estructurará del siguiente modo: Introducción, Caso Clínico (descripción concisa del caso), Discusión. Además debe contener entre 1-4 figuras que ilustren el caso. Máximo 1500 palabras.
- **TRIBUNA HUMANÍSTICA:** Se admitirán trabajos y ensayos, dentro de un contexto histórico, filosófico, social antropológico, artístico, etc., relacionado singularmente con las disciplinas obstétrico-ginecológicas, con la intención de enriquecer culturalmente las páginas de la revista. Máximo 3000 palabras.

## Agradecimientos

Se colocarán tras la Discusión, al acabar el cuerpo del texto. Aquí se deben incluir a las personas que han colaborado en algún aspecto del trabajo pero no en la redacción del manuscrito.

## Bibliografía

Seguirán las **Normas de Vancouver** para las citas. Las referencias en el texto se colocarán con números arábigos entre paréntesis y por orden de aparición. Sirvan los ejemplos siguientes:

### a) Revista, artículo ordinario:

De María AN, Vismara LA, Millar RR, Neumann A, Mason DT. Unusual echographic manifestations of right and left Heratmyxomas. Am J Med 1975;59:713-8.

Las abreviaturas de la revistas seguirán las características del Index Medicus.

### b) Libros:

Feigenbaum H. Echocardiography. 2ª Ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1976:447-59

## Tablas y Figuras

Se añadirán a continuación de la Bibliografía empezando una página nueva. En cada página se colocará una Tabla o Figura con su respectivo pie de Tabla o Figura, numerados según el orden de aparición en el texto (que es obligatorio) e indentificando las abreviaturas empleadas en las Tablas o las Figuras.

En caso de que la calidad o tamaño de las figuras haga que el manuscrito ocupe demasiado espacio para ser enviado por email, podrán enviarse las Figuras en archivos independientes, permaneciendo los pies de figuras en el manuscrito principal.

Deben tener una calidad suficiente para poder verse con claridad una vez impresas. Los formatos admitidos para las fotos son JPG (preferible) o GIF. Si es conveniente se puede añadir a la figura una flecha para indicar un aspecto relevante de la imagen.

Quienes deseen que las ilustraciones de sus trabajos se impriman a color (en condiciones normales se imprimirán en escala de grises), una vez aceptado el artículo, deberán ponerse en contacto con la Editorial para presupuestar el cargo que ello conlleva.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e infomáticas, cualquiera que se au soporte, hoy existen y que puedan crearse en el futuro.



# EDITORIAL

## LUCHANDO POR DISMINUIR LA MORBILIDAD QUIRÚRGICA

El tiempo pasa. La medicina avanza. Nuestro lema “Primum non nocere” está siempre en nuestra mente. Y eso intentamos: curar sin hacer daño, o, al menos, evitar en mayor medida la morbilidad de los pacientes.

Siguiendo este lema, la cirugía en cáncer de mama ha ido cambiando paulatinamente. Desde las cirugías de Halsted hasta nuestros tiempos, la lucha por ser cada día más conservadores va ganando la batalla. Gracias a la neoadyuvancia, la radioterapia y las terapias biológicas, conservamos la mama en situaciones en las que antes, debido al tamaño tumoral, era impensable.

Algo parecido va pasando con la axila. La linfadenectomía es un procedimiento con varios objetivos: realizar una clasificación diagnóstica y terapéutica del cáncer de mama, indicar o no tratamientos complementarios, control de la enfermedad axilar y una dudosa influencia en el aumento de la supervivencia.

La afectación axilar y el número de ganglios axilares metastatizados es uno de los principales factores pronósticos y durante años. La presencia o no de afectación axilar era el punto de separación entre administrar un tratamiento más agresivo o no. Hoy en día es más el perfil biológico el que determina qué tipo de tratamiento sistémico administrar.

Es bien conocido que la cirugía de la mama, como ocurre en la mayoría de las intervenciones quirúrgicas, no está exenta de complicaciones y puede generar morbilidad. A veces pueden suponer un problema que puede alterar la calidad de vida. El dolor, los problemas de cicatrización, las alteraciones sensitivas en la piel, limitación en la movilidad el brazo o el hombro, el seroma o el linfedema, en mayor o menor medida, alteran la calidad de vida de los pacientes.

El linfedema es un problema importante y a tener en cuenta, ya que su incidencia se encuentra entre el 10 y 30% de los casos. El riesgo de linfedema es mínimo tras la biopsia de ganglio centinela.

Por eso se ha aceptado ampliamente la técnica de la biopsia del ganglio centinela para el estudio ganglionar regional. Está claramente demostrado que la ausencia de enfermedad en la axila debe evitar la linfadenectomía. Pero la duda se plantea cuando el ganglio centinela es positivo.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (GC) permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional. Sin embargo, en gran número de linfadenectomías realizadas como consecuencia de la positividad del GC, no se identifican otras metástasis ganglionares lo que plantea si en estos casos la extirpación de otros ganglios axilares pudiera haberse evitado.



En la actualidad se realiza linfadenectomía a pacientes con macrometástasis o con una carga tumoral >15.000 copias (método OSNA), criterios únicamente referidos al GC. Es necesario considerar otros factores pronósticos del tumor (tamaño, tipo, grado histológico, perfil molecular, GC....) que permitan, de forma justificada, predecir el estado de los ganglios axilares. Valorando estos factores podríamos asumir la presencia de una cierta carga tumoral residual postcirugía, que se eliminaría con la terapia complementaria, sin alterar el pronóstico y evitando una cirugía más agresiva. En este sentido se han propuesto scores que ayudan a calcular la probabilidad de la presencia en otros ganglios de células tumorales y facilitan la decisión, en el acto quirúrgico, de la realización de linfadenectomía.

Los grandes avances en la detección de células tumorales aisladas en sangre puede llevarnos a un cambio en el conocimiento del cáncer de mama, más como una enfermedad sistémica que como una enfermedad loco regional, y, como consecuencia de ello, a un cambio en el tratamiento.

Pero para que los cirujanos que operamos a estas pacientes, que somos los últimos responsables de las mismas, podamos actuar cada vez más conservadoramente, dependemos de estos estudios y de documentos de consenso que nos avalen como práctica clínica segura y eficaz. Todo médico quiere curar, de la manera más conservadora posible. Pero tenemos que estar seguros de que lo hacemos de forma correcta, sin "infra-tratar".

Sigamos trabajando y evolucionando científicamente en beneficio de las pacientes, consigamos un método de estadiaje axilar que nos ayude en determinar el tratamiento posterior de la paciente, sin producir tanta morbilidad, consigamos llegar a un punto en el que, tras un ganglio centinela positivo, no haga falta continuar con una linfadenectomía, porque dispongamos de otros tratamientos seguros que complementen la curación de la enfermedad.

Es decir, sigamos trabajando en disminuir al máximo la morbilidad de nuestras pacientes.

No perdamos de vista nuestro lema: "Primum non nocere".

*Dra. Belén Gómez García*  
Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

## Revisión

# Importancia de la vitamina D en la salud de la mujer. Enfoque multidisciplinar

## *Importance of vitamin D in women's health. Multidisciplinary approach*

**Gallo Vallejo J.L.<sup>1</sup>, Gallo Padilla D.<sup>11</sup>, Gallo Vallejo F.J.<sup>111</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

<sup>11</sup> Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

<sup>111</sup> Centro de Salud Zaidín-Sur (Distrito Granada- Metropolitano)

### RESUMEN

La vitamina D tiene un papel muy importante en la salud de la mujer. En mujeres embarazadas, tasas bajas de 25-hidroxivitamina D se han relacionado con infertilidad, preeclampsia, diabetes gestacional y aumento del tipo de parto mediante cesárea. La deficiencia grave materna determinaría en el neonato: bajo peso al nacer, retraso o disminución de crecimiento, problemas esqueléticos en la infancia, hipocalcemia neonatal, convulsiones por hipocalcemia, alteraciones en el esmalte dental, fallo cardíaco y aumento del riesgo de transmisión del VIH, así como raquitismo congénito. Por otra parte, la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo conocido para la osteoporosis, las caídas y las fracturas de cadera en la población anciana, de modo que toda estrategia preventiva o terapéutica de la osteoporosis pasa, ineludiblemente, por conseguir unos niveles adecuados de calcio y vitamina D. Finalmente, el déficit de vitamina D está relacionado con otras patologías, como la osteomalacia, la sarcopenia y la mayor prevalencia de determinados cánceres.

### PALABRAS CLAVE

Vitamina D, Déficit, Implicaciones en la salud

### ABSTRACT

Vitamin D plays an important role in the health of women. In pregnant women, low levels of 25-hydroxyvitamin D have been linked to infertility, preeclampsia, gestational diabetes and increased rate of cesarean section. Severe maternal deficiency determined in the neonate: low birth weight, delayed or decreased growth, skeletal problems in childhood, neonatal hypocalcemia, hypocalcemia seizures, alterations in tooth enamel, heart failure and increased risk of HIV transmission and congenital rickets. Furthermore, vitamin D deficiency is a known risk factor for osteoporosis, falls and hip fractures in the elderly population, so that any preventive or therapeutic strategy osteoporosis happens, inevitably, to achieve levels adequate calcium and vitamin D. Finally, vitamin D deficiency is associated with other diseases such as osteomalacia, sarcopenia and the increased prevalence of certain cancers.

### KEY WORDS

Vitamin D, Deficiency, Implications for health

### INTRODUCCIÓN

La vitamina D tiene un papel muy importante en la salud de la mujer, especialmente durante su etapa de vida fértil (por la posibilidad de un embarazo), en la pre y en la post menopausia. La vitamina D participa en la resorción ósea, el transporte intestinal de calcio, la modulación de la transcripción de las proteínas del ciclo celular; en la diferenciación celular tiene función antiinflamatoria y propiedades inmunomoduladoras (1).

La principal función de la **vitamina D o calciferol** en la especie humana es mantener los niveles séricos de calcio y fósforo en el rango normal. Promueve la absorción del calcio y la mineralización del hueso y cuando el ingreso dietético de calcio es inadecuado para satisfacer las necesidades del organismo, la vitamina D, junto con la hormona paratiroidea, moviliza los depósitos de calcio desde el hueso (reabsorción ósea). La deficiencia de vitamina D es causa de raquitismo en la infancia y de osteomalacia en el adulto. Otras enfermedades con las que se ha relacionado la deficiencia de vitamina D son algunos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema inmunitario y de la piel y la aparición de diabetes y obesidad, aunque la evidencia disponible hasta el momento no es concluyente, salvo para su efecto positivo sobre la salud ósea.

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. José Luis Gallo Vallejo**  
C/Acera del Darro, 92, 3ºF  
18005 Granada  
E-mail: jgallov@sego.es

Son, pues, muchos problemas relacionados a la deficiencia de la vitamina D, como se expresan en la tabla 1.

TEJIDO	RESPUESTA DEL TEJIDO A DEFICIENCIA DE VITAMINA D
Vaso sanguíneo	Disfunción en la vasodilatación
Hueso	Disminuye la mineralización
Mama	Aumenta la densidad y aumenta la incidencia de cáncer
Epidermis	Disminuye la razón del crecimiento y disminuye el grosor de las uñas
Células inmunoreguladoras	Aumentan la producción de IL-1, IL-6, TNF, inflamación, aumento en leucemias
Intestino	Disminuye el transporte de calcio y fosfato y aumenta el cáncer de colon
Riñón	Disminuye la resorción tubular del fosfato y aumenta la producción de renina
Músculos	Aumenta el rompimiento de proteína y disminuye la fuerza de la contracción
Neuronas	Disminuye la producción de los neurotransmisores
Páncreas	Intolerancia a los carbohidratos
Paratiroides	Aumenta la producción de la PTH

**TABLA 1.-** Problemas relacionados a deficiencia de la vitamina D <http://www.galenusrevista.com/La-importancia-de-la-vitamina-D-en.html>

La vitamina D es un nutriente que se aporta con la dieta y una hormona que sintetiza el organismo. Los alimentos fuente (Fig. 1) de vitamina D son: vísceras, sardinas, salmón arenque, huevos, quesos, leche, mantequilla o nata. También se puede encontrar esta vitamina con alimentos que han sido enriquecidos, como los cereales, la leche, yogures especiales o bebidas de soja. Con la exposición al sol, el organismo sintetiza vitamina D a partir del colesterol.



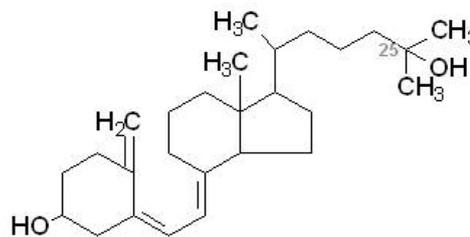
**Figura 1.** Fuentes alimenticias de vitamina D <http://esclerosismultipleccion.blogspot.com.es/2012/01/vitamina-d-para-prevenir-la-em.html>

**VITAMINA D Y GESTACIÓN**

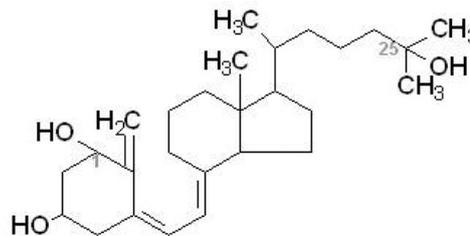
Es importante un aporte adecuado de macronutrientes y micronutrientes durante el embarazo. Los factores que pueden afectar directa e indirectamente la nutrición fetal y el resultado final del embarazo son la calidad de la dieta, ingreso y biodisponibilidad de micronutrientes,

edad materna y el medio ambiente en general. Uno de estos micronutrientes es la vitamina D. Aunque en los últimos años ha existido un considerable interés por la vitamina D, poco se sabe sobre la utilidad de suministrar aportes complementarios de dicha vitamina durante el embarazo, además de formar parte de los aportes complementarios estándar de múltiples vitaminas y minerales.

La concentración sérica de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (Fig. 2), la principal forma circulante de la vitamina, es un buen indicador del estado de la vitamina D. Esta forma de la vitamina atraviesa la placenta y en el neonato se convierte a la forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (Fig. 3). La placenta sintetiza esta forma activa, de manera que las concentraciones séricas maternas son más del doble al final del embarazo y la absorción del calcio aumenta varias veces.



**Figura 2.** Estructura de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>



**Figura 3.** Estructura de la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>

En mujeres embarazadas (2), tasas bajas de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) se han relacionado con infertilidad, preeclampsia (PE), diabetes gestacional (DG) y aumento del tipo de parto mediante cesárea. Un gran porcentaje de embarazadas tienen déficit de vitamina D, como lo demuestra las bajas concentraciones plasmáticas de 25(OH)D (3)(4). Existen datos que permiten establecer la relación entre tasas bajas de vit. D y el riesgo de desarrollar PE grave (5)(6) y DG (7). En lo que respecta a la PE, Baker et al(6), en un estudio caso control retrospectivo, comprobaron que las gestantes que desarrollan PE grave tienen unas menores tasas de 25(OH)D que las que no la desarrollan (75 vs 98 nmol/L). Las mujeres que tienen una tasa de 25(OH)D inferior a 50 multiplican por 4 la posibilidad de desarrollar PE grave, en comparación con las que tienen tasas superiores a 75 nmol/L. El diseño del estudio es metódico y se excluyen los casos con enfermedades crónicas (diabetes e hipertensión) y los controles tienen en cuenta la raza y la etnia, por lo que los resultados representan realmente los objetivos que se buscan(8).

Sin embargo, Powe, et al.(9), en un estudio de casos y controles con 170 gestantes en EE.UU., no mostraron asociación entre las concentraciones séricas de 25(OH)D en el primer trimestre del embarazo y el desarrollo de la misma. La Organización Mundial de la Salud (OMS) no afirma que la suplementación de esta vitamina actúa como factor preventivo del desarrollo de PE, aunque comenta que existen estudios en progreso los cuales podrían modificar los hallazgos a futuro(10).

Muy recientemente, Achkar et al (2014)(11) concluyen en su trabajo afirmando que la deficiencia materna de vitamina D al comienzo del embarazo, definida como 25 (OH) D <30 nmol / L, puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PE.

Bener A et al.(12) diseñaron un estudio cuyo objetivo fue determinar el impacto de la deficiencia de la vitamina D sobre las complicaciones maternas como DG, anemia, deficiencia de hierro y la PE en mujeres embarazadas. *Los resultados del estudio revelaron que la deficiencia de vitamina D materna durante el embarazo se asoció significativamente con un riesgo elevado de DG, anemia y PE.*

Hollis et al (13) iniciaron un estudio con 393 mujeres embarazadas, entre la semana 12 y 16 de gestación, a las que distribuyeron de forma aleatoria en tres grupos para administrarles dosis diarias de 400, 2.000 y 4.000 unidades de vitamina D hasta el momento del parto. De este modo, los mejores resultados fueron observados en las mujeres que tomaron las dosis más altas de vitamina D, *presentando menores tasas de parto prematuro e infecciones*, de ahí que recomienden este régimen diario durante el embarazo. Wagner et al (14) obtienen como principales resultados en su estudio que una concentración sérica de 100 nmol / L (40 ng / ml) de 25(OH)D en el 3er trimestre se asoció con una reducción del 47% de los nacimientos prematuros.

La deficiencia de vitamina D es común en las mujeres embarazadas, y puede representar *un mayor riesgo de cesárea*, según sugiere una reciente investigación. En efecto, Merewood et al muestran en su estudio (15) que las mujeres que tuvieron deficiencias graves de vitamina durante el parto tienen cuatro veces más probabilidades de dar a luz por cesárea que las mujeres con altos niveles de vitamina D. En el mismo sentido, Hollis y Wagner, en su revisión(16), concluyen afirmando que 4.000 UI / día de vitamina D durante el embarazo podrían "normalizar" el metabolismo de la vitamina D y mejorar los resultados del parto, incluyendo una menor incidencia de cesárea y las comorbilidades del embarazo, sin riesgo de efectos secundarios.

No obstante, otros especialistas materno-fetales opinan que es necesaria una mayor investigación antes de que una recomendación así esté justificada. De hecho, Savvidou et al(17) encuentran que los niveles séricos maternos de 25(OH)D en el primer trimestre de gestación fueron los mismos en las gestantes que finalizaron el embarazo mediante parto por vía vaginal o por cesárea.

Mulligan et al (18) nos indican que los valores séricos adecuados de 25 (OH)D durante el embarazo son los comprendidos entre 32 y 100 ng/mL. La deficiencia grave, definida como menos de 10 ng/mL de 25 (OH)D determinaría en la madre un incremento del riesgo de PE, malabsorción del calcio, pérdida de hueso, escasa ganancia de peso, miopatía y altos niveles de hormona paratiroidea. Este estudio de Mulligan et al indica que en EEUU la prevalencia de gestantes con bajo estatus de vitamina D oscila entre el 5 y el 50% de las mujeres embarazadas. Estos autores destacan la importancia de monitorizar el estatus de vitamina D en el embarazo, ya que su deficiencia puede ser fácilmente tratada (8).

Finalmente, y muy recientemente, Weinert y Silveiro (2015)(19), en su revisión concluyen lo siguiente: Complicaciones neonatales derivadas de la deficiencia de vitamina D incluyen bajo peso al nacer, restricción del crecimiento e infección de las vías respiratorias. En la madre, la deficiencia de vitamina D se asocia a alteraciones en el metabolismo de la glucosa, con aumento en la incidencia de DG, PE y vaginosis bacteriana.

La gestante que recibe una exposición regular a la luz solar no requiere suplementos de vitamina D (Grado de recomendación B). En las demás gestantes, se requiere una dosis de 400-600 UI/día(20). No obstante, hay trabajos más recientes (21)(22) que reflejan dosis más altas de vitamina D (4000 IU/día) para normalizar el metabolismo de la vitamina D en la mujer embarazada, por ejemplo, en el Reino Unido. En España, un estudio (23) ha evidenciado que el 92,6% de gestantes no consumen suficiente vitamina D. La ingesta adecuada de vitamina D en las mujeres en edad reproductiva, durante el embarazo y la lactancia es de 5 µg (200 UI)/día (24)(25) y 10 µg/día(26). La SEGO considera la suplementación con vitamina D segura durante el embarazo a las cantidades recomendadas (27).

#### VITAMINA D EN LA LACTANCIA

En la mayoría de las leches de madres analizadas las cantidades de vitamina D son muy bajas(en torno a 40 UI/L). Por otro lado, los lactantes, sobre todo los más pequeños, no se exponen al sol, de tal forma que los que están amamantados no consiguen niveles adecuados de vitamina D ni a través de la leche materna ni por la exposición solar(28)(29).

Es por ello por lo que los lactantes menores de un año alimentados al pecho deben recibir un suplemento de 400 UI/día de vitamina D. Estos suplementos se deben iniciar en los primeros días de vida y se mantendrán hasta que, después del destete, el niño tome 1 litro diario de fórmula adaptada enriquecida en vitamina D. Todos los lactantes menores de un año alimentados con sucedáneo de leche humana que ingieren menos de 1 litro diario de fórmula también han de recibir un suplemento de 400 UI/día.

#### VITAMINA D EN EL NEONATO Y DURANTE LA INFANCIA

El recién nacido recibe la vitamina D de la madre especialmente durante el tercer trimestre de la gestación, lo que le sirve aproximadamente hasta las 8 semanas de vida. Dado que la leche materna contiene muy bajas cantidades de vitamina D, *se recomienda que todos los lactantes con leche materna exclusivamente reciban 400 UI/L de vitamina D al día desde el nacimiento hasta la adolescencia.*

La deficiencia grave materna, definida como menos de 10 ng/mL de 25(OH)D determinaría(18) en el neonato: bajo peso al nacer, retraso o disminución de crecimiento, problemas esqueléticos en la infancia, hipocalcemia neonatal, convulsiones por hipocalcemia, alteraciones en el esmalte dental, fallo cardíaco y aumento del riesgo de transmisión del VIH. Se han descrito (30) algunos casos de *raquitismo congénito* en nacidos de madres con déficit muy intenso de vitamina D. También han sido descritos una mayor prevalencia de diabetes tipo 1, asma y esquizofrenia.

Hasta noviembre del 2010, todos los organismos internacionales consideraban que 200 UI/día era el aporte adecuado diario de vitamina D durante toda la edad pediátrica. La *Food and Nutrition Board* (20) ha revisado en el año 2010 las necesidades diarias de calcio y vitamina D. Para la vitamina D, estiman 400 UI (10 µg)/día como la ingesta adecuada para los niños menores de un año y la misma cifra como los requerimientos medios necesarios a partir de esta edad.

El tratamiento del raquitismo debe realizarse en Atención Primaria, administrando vitamina D por vía oral en dosis de 50 µg/día (2.000 UI/día) o 125 µg/día (5.000 UI/día) durante 4 ó 2 meses, respectivamente. Completado el tratamiento, son importantes la exposición solar, las recomendaciones dietéticas y asegurar la profilaxis con 400 UI (10 µg)/día.

Por otra parte, los resultados de un estudio prospectivo bien diseñado(31) dan a entender que la ingestión materna de vitamina D durante el embarazo puede asociarse a la prevención de enfermedades alérgicas en la descendencia.

**VITAMINA D Y OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. PREVENCIÓN RIESGO DE FRACTURAS**

La osteoporosis (OP) es la enfermedad metabólica ósea más frecuente; se trata de una enfermedad crónica, progresiva y debilitante del esqueleto caracterizada por baja densidad ósea y deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo (Fig. 4), que lleva a la fragilidad ósea y a un aumento en el riesgo de fracturas. Se considera un problema de salud pública por cuanto tiene una alta prevalencia y una elevada morbimortalidad, y ocasiona un enorme consumo de recursos. También aumenta a medida que la población envejece, pero, de igual manera, puede diagnosticarse y evitarse si se toman las medidas adecuadas en los momentos oportunos(32).

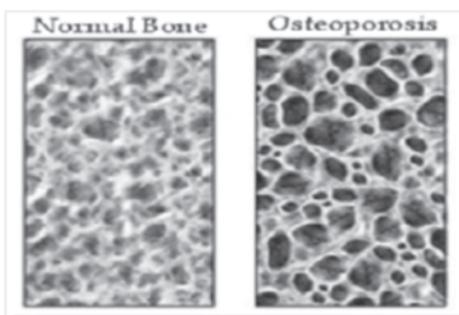


Figura 4. Hueso normal y hueso osteoporótico

Para su diagnóstico, se usa fundamentalmente la densitometría ósea con técnica DXA (absorciometría radiológica de doble energía). Los criterios diagnósticos de la OMS quedan definidos en la tabla 2.

Categorías densitométricas (OMS)	
Valor de DMO en índice T	Categoría diagnóstica
Por encima de -1	Normal
Entre -1 y -2,5	Osteopenia
Inferior a -2,5	Osteoporosis
Inferior a -2,5 y con fracturas por fragilidad	Osteoporosis establecida

TABLA 2.- Categorías densitométricas (OMS)

La IOF (International Osteoporosis Foundation) estima que la OP afecta a unos 200 millones de mujeres en todo el mundo, de las que un tercio se encuentra entre los 60-70 años y los dos tercios restantes entre los 80 años o más. Aproximadamente, el 30% de mujeres en torno a los 50 años tiene una o más fracturas vertebrales de acuerdo con la IOF.

Se trata de una enfermedad frecuente que afecta a cerca de 3 millones de personas en España, especialmente a mujeres. Aproximadamente, la sufren 30 de cada 100 mujeres después de la menopausia. Asimismo, se prevé que estas cifras aumenten considerablemente como consecuencia

del envejecimiento de población al que asistimos en nuestra sociedad. En España constituye la tercera causa de morbimortalidad en la mujer, después de la enfermedad cardiovascular y el cáncer.

Las fracturas por fragilidad del hueso son la consecuencia más importante de la OP. De hecho, la OP es responsable de más de 1,3 millones de fracturas de vértebras, cadera y muñecas en el mundo. Las más graves son las de cadera, ya que en su gran mayoría requieren de una intervención quirúrgica que no asegura la recuperación del paciente.

Actualmente la herramienta más usada para la valoración del riesgo de fractura por fragilidad es el FRAX, desarrollado por la OMS. El FRAX ( www.shef.ac.uk/FRAX ) computa la probabilidad a 10 años de fractura de cadera o de fractura osteoporótica mayor (vertebral clínica, cadera, antebrazo y fractura de húmero). Este cálculo puede hacerse con o sin DMO. Con el porcentaje obtenido, se desplaza a unas tablas consensuadas que describen la necesidad de tratamiento o no de la paciente (Fig. 5). Para la población española: un riesgo absoluto de fractura de < 10% se considera bajo; entre el 10 y el 20%, moderado; y superior al 20% alto.

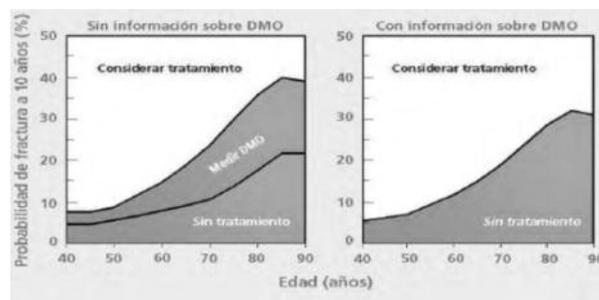


Figura 5. Umbral de evaluación para medición de DMO (izquierda) y umbral de tratamiento (derecha).

Desde el punto de vista epidemiológico, se han comunicado diversos factores de riesgo (Tabla 3) relacionados con la OP posmenopáusica, unos no modificables y otros modificables (déficit de calcio o vitamina D, entre otros). La importancia de estos últimos factores modificables radica en la posibilidad de corrección.

Modificables	No modificables
Falta de ejercicio	Edad
Nutrición inadecuada de calcio y vitamina D	Sexo
Fumar	Raza
Consumo de alcohol	Menopausia temprana
Uso de medicamentos Glucocorticoides Hormona tiroidea Anticonvulsivantes	Historial familiar de fracturas

TABLA 3.- Factores de riesgo más importantes para osteoporosis. En: <http://www.galenusrevista.com/La-importancia-de-la-vitamina-D-en.html> (consultado el 7 de febrero de 2015)

La vitamina D se comporta como una hormona autocrina (más que como una vitamina)(33) y su acción influye sobre múltiples tejidos: Hay evidencia científica de la contribución del tratamiento farmacológico para la prevención de la OP con el fin de evitar o disminuir el riesgo de fracturas. En definitiva, la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo conocido para la OP, las caídas y las fracturas de cadera en la población anciana(34)(35).

La importancia de llevar una dieta equilibrada durante la menopausia es fundamental(36), sobre todo en lo que se refiere al calcio y la vitamina D, protagonistas indiscutibles para evitar la aparición de la OP, el tipo más común de afectación ósea. El **calcio** es un requerimiento nutricional básico del hueso. En mujeres postmenopáusicas se recomienda la ingesta de al menos 1.500 mg/día para conseguir un balance metabólico equilibrado. Administrado (al menos 500 mg de calcio al día) como suplemento a la dieta ordinaria de la paciente resulta una medida eficaz. Asimismo, *la administración de vitamina D, para favorecer la absorción del calcio, suele estar comprendida entre las 400 y 800 UI /día*. La IOF aconseja suplementar con 400-800 U/día de vitamina D a los menores de 50 años, y con 800-1.000 U/día a partir de los 50 años(37). En la tabla 4 se relacionan los niveles recomendables de vitamina D en adultos mayores de 65 años.

Estado de Vitamina D	25 OH D (ng/ml)	PHT (pg/ml)
Deficiencia	<15	>42
Insuficiencia	15-30	>42
Normal	>15	<42
Resistencia	>30	>42

PHT: Parathormona

**TABLA 4.-** Niveles de vitamina D en adultos mayores de 65 años. En: <http://www.galenusrevista.com/La-importancia-de-la-vitamina-D-en.html> (consultado el 7 de febrero de 2015)

**La suplementación con vitamina D**, además de sus efectos sobre la masa ósea, puede contribuir a la disminución del riesgo de fractura por mejorar la función muscular (38) y el equilibrio, incluso en sujetos clasificados inicialmente como no-deficientes y no solo en personas de edad institucionalizadas o muy deterioradas clínicamente, sino también en población ambulatoria.

En resumen: Toda estrategia preventiva o terapéutica de la OP pasa, ineludiblemente, por conseguir unos niveles adecuados de calcio y vitamina D. Como en muchos casos el aporte alimentario o la exposición solar no resultan suficientes, será precisa la administración de suplementos farmacológicos. Así, pues, *la combinación de suplementos de calcio y vitamina D (600-1200 mg/día de calcio y entre 400-800 UI de vit. D) está indicada en la prevención de la OP y riesgo de fractura, sobre todo en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura.*

En la MenoGuía Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) se sugiere(39):

- Una cantidad adecuada de calcio y vitamina D para todas las mujeres posmenopáusicas con OP (Grado 2B). En general, recomiendan 1.200 mg de calcio elemental diario total (de la dieta más suplemento), y 800 unidades internacionales de vitamina D al día.
- Además, **la actividad física** estimula la formación y resistencia de los huesos y potencia la musculatura, lo que favorecerá una reducción del riesgo de caídas y fracturas. Se recomienda realizar ejercicio aeróbico, siendo el más aconsejable caminar, al menos durante una hora diariamente y en llano. Otras medidas recomendables serían abandono del hábito de fumar, asesoramiento sobre la prevención de caídas, y evitar el consumo excesivo de alcohol para todas las mujeres posmenopáusicas con OP(Grado 1A).

La Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad del Ministerio de Sanidad (40) establece una serie de indicaciones según la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) (Tablas 5 y 6).

B	La exposición solar es el principal estímulo para la síntesis cutánea de vitamina D. No hay evidencia suficiente sobre su efecto en la reducción de fractura por fragilidad.
A	Se recomienda un aporte adecuado de vitamina D/día a toda la población (ya sea mediante dieta y exposición solar adecuada o suplementos).
A	En pacientes con riesgo de déficit de vitamina (mayores de 50 años, enfermos crónicos o personas institucionalizadas), la dosis de vitamina D/día recomendada es de 800 UI.
D	Se recomienda una ingesta de vitamina D/día de 400 UI en los siguientes grupos de población: - mujeres gestantes de 18 años o más o en período de lactancia - mujeres premenopáusicas - hombres después de la adolescencia y hasta los 50 años.

**TABLA 5.-** Vitamina D y MBE

A	Se recomienda asociar suplementos de calcio y de vitamina D en aquellas mujeres postmenopáusicas osteoporóticas que estén en tratamiento para prevenir las fracturas por fragilidad.
A	Se recomiendan suplementos de calcio y de vitamina D en aquellas mujeres institucionalizadas cuyo aporte dietético de calcio y vitamina D sea insuficiente.
C	Hay evidencia controvertida sobre el efecto de los suplementos de calcio y vitamina en la prevención de las fracturas por fragilidad en pacientes tratados con glucocorticoides. También hay controversia sobre si el efecto de algunos metabolitos de la vitamina D puede ser superior a los otros.
√	Se recomienda administrar suplementos de calcio y de vitamina D en función del aporte dietético en aquellos pacientes tratados con glucocorticoides.
D	Se recomienda asociar suplementos de calcio y de vitamina D a los hombres con osteoporosis que estén en tratamiento para prevenir las fracturas por fragilidad.
A	Cualquiera de las acciones de actuación farmacológica para prevenir las fracturas por fragilidad que se indique al paciente debe asociarse a suplementos de calcio y de vitamina D.
√	Los efectos adversos más frecuentes de los suplementos de calcio y de vitamina D son leve-moderados, aunque si no se consideran pueden afectar la adherencia al tratamiento.

**TABLA 6.-** Suplementos de calcio y/o vitamina D según la MBE

## VITAMINA D Y OTRAS PATOLOGÍAS

### 1. Osteomalacia.

La osteomalacia es una enfermedad metabólica ósea que se caracteriza por una alteración de la mineralización ósea, con frecuencia relacionada con alteraciones del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Sin duda alguna, la alteración del metabolismo de la vitamina D es la causa más frecuente de osteomalacia. En la osteomalacia (vitamina D < 8-10µ/ml) existe una debilidad muscular característica de predominio proximal y que puede asociarse a la pérdida de masa muscular, hipotonía y dolor con los movimientos. Puede relacionarse también con

la "marcha de pato", así como con dificultad para incorporarse de una silla, o para subir escaleras(41).

La administración de vitamina D por vía oral (800 a 4.000 U/día) asociada a una ingestión correcta de calcio (1.000-2.000mg/día) suele ser suficiente para el tratamiento de la osteomalacia carencial. Alternativamente, pueden administrarse 200.000 o 600.000 U de vitamina D en una sola dosis.

La miopatía osteomalácica descrita en pacientes con raquitismo mejora tras varias semanas de suplementación con vitamina D.

## 2. Sarcopenia

La sarcopenia es la pérdida de masa muscular esquelética asociada al envejecimiento. Incrementa el riesgo de caídas, de fracturas y aumenta la vulnerabilidad a las lesiones, y consecuentemente puede ser causa de dependencia funcional y de discapacidad en el anciano.

Los varones y mujeres de más de 65 años con déficit clínico de vitamina D (<10 µg/ml) tienen mayor riesgo de desarrollar pérdida de fuerza y masa muscular (sarcopenia).

Recientemente se ha establecido la relación entre concentraciones bajas de vitamina D y niveles elevados de paratohormona (PTH) como factores de riesgo para desarrollar sarcopenia en ancianos de ambos sexos(42).

Aunque la sarcopenia no revierte completamente con el ejercicio, la inactividad física acelera la pérdida de la masa muscular. *De todas las alternativas terapéuticas(43), sólo el ejercicio físico de resistencia ha demostrado su eficacia en incrementar la masa muscular esquelética, asociado o no a suplementación nutricional (incluida la vitamina D).*

## 3. Vitamina D y prevención del cáncer

- Muchos estudios en humanos, aunque no todos, sugieren que el consumo mayor o las concentraciones más altas de vitamina D en la sangre están asociados con un riesgo menor de cáncer de colon y de recto(44).
- Todavía no está claro si la vitamina D está asociada con riesgos menores de otros cánceres, incluso con cáncer de mama, de próstata y de páncreas. Sin embargo, Obaidi et al (45) indican de modo muy tajante que la vitamina D juega un papel muy significativo en la protección contra el cáncer de mama. En su revisión, concluyen que los niveles séricos aumentados de vitamina D conllevan una disminución en la incidencia de este tipo de cáncer en la mujer.
- El Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. no recomienda en favor o en contra del uso de complementos de vitamina D para reducir el riesgo de cáncer colorrectal o de cualquier otro tipo de cáncer.
- El estudio Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL)(46) examinará si los complementos de vitamina D pueden prevenir la formación de una variedad de tipos de cáncer en hombres y mujeres sanas de mayor edad. Los organizadores de VITAL esperan reclutar a 20 000 participantes y terminar el estudio en junio de 2016.

## CONCLUSIONES

- La vitamina D interviene en el homeostasis del calcio y del fósforo, facilitando la mineralización ósea, la función neuromuscular y la diferenciación celular hematopoyética
- A causa de que los requerimientos de calcio aumentan hasta alcanzar su máximo durante el tercer trimestre del embarazo, se considera

que el adecuado estatus de vitamina D es imprescindible para mantener la salud materna, el crecimiento esquelético fetal y para asegurar un óptimo resultado materno y fetal.

- En contra de la creencia establecida, en países soleados puede aparecer deficiencia de vitamina D derivada de las medidas de protección frente al sol.
- En España, un estudio (23) ha evidenciado que el 92,6% de gestantes no consumen suficiente vitamina D.
- Durante el embarazo se precisan niveles adecuados de vitamina D para cubrir las necesidades de la madre y responder a las demandas de calcio fetales.
- La cantidad diaria recomendada de vitamina D en el embarazo es de 5µg (200 UI)/día(24)(25) y 10 µg/día(26) .
- La deficiencia grave, definida como menos de 10 ng/mL de 25(OH)D determinaría(18):
  - En la madre: un incremento del riesgo de preeclampsia, malabsorción del calcio, pérdida de hueso, escasa ganancia de peso, miopatía y altos niveles de hormona paratiroidea.
  - En el recién nacido: retraso de crecimiento, hipocalcemia neonatal, convulsiones por hipocalcemia, fallo cardíaco y riesgo de raquitismo si amamanta, entre otros.
- Es importante monitorizar el estatus de vitamina D en el embarazo, ya que su deficiencia puede ser fácilmente tratada(8)(18).
- Los lactantes menores de un año alimentados al pecho deben recibir un suplemento de 400 UI/día de vitamina D.
- Se han descrito algunos casos de raquitismo congénito (30) en nacidos de madres con déficit muy intenso de vitamina D.
- La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo conocido para la OP, las caídas y las fracturas de cadera en la población anciana(34)(35).
- Toda estrategia preventiva o terapéutica de la OP pasa, ineludiblemente, por conseguir unos niveles adecuados de calcio y vitamina D.
- La combinación de suplementos de calcio y vitamina D (600-1200 mg/día de calcio y entre 400-800 UI de vit. D) está indicada en la prevención de la OP y riesgo de fractura, sobre todo en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura.
- La administración de vitamina D por vía oral (800 a 4.000 U/día) asociada a una ingestión correcta de calcio (1.000-2.000mg/día) suele ser suficiente para el tratamiento de la osteomalacia carencial.
- Recientemente se ha establecido la relación entre concentraciones bajas de vitamina D y niveles elevados de paratohormona (PTH) como factores de riesgo para desarrollar sarcopenia en ancianos de ambos sexos(42).
- El consumo mayor o las concentraciones más altas de vitamina D en sangre podrían estar relacionadas con una menor tasa de determinados cánceres.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Berti C, Decsi T, Dykes F, et al. Critical issues in setting micronutrient recommendations for pregnant women: an insight. *Matern Child Nutr* 2010;6:5-22.
2. Barret H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(4):527-39.
3. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D –role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab* 2011;59:17-21.
4. Biesalki HK. Vitamin D recommendations – beyond deficiency. *Ann Nutr Metab* 2011;59:10-6.
5. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Sep;92(9):3517-22.
6. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105-5109.
7. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafael AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2008;24:27-32.
8. González de Agüero Laborda R, Fabre González E. Aporte de vitamina D y embarazo. Laboratorio Italfármaco.
9. Powe CE, Seely EW, Rana S, et al. First trimester vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* 2010;56:758-63.
10. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO Press; 2011. p. 1-38.
11. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest J, Armson BA, Woolcott C, Agellon S, Spencer A, Weiler HA. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2014 Nov 13. pii: S0002-9378(14)02208-X. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.009.
12. Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *Int J Womens Health* 2013 Sep 4;5:523-31
13. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011 Oct;26(10):2341-57.
14. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell SL, Baggerly L, Hamilton SA, Winkler J, et al. Post-hoc comparison of vitamin D status at three timepoints during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher vitamin D closer to delivery. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014 Nov 13. pii: S0960-0760(14)00268-4. doi: 10.1016/j.jsmb.2014.11.013.
15. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Mar;94(3):940-5.
16. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int* 2013 Feb;92(2):128-39
17. Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. *Br J Nutr* 2012 Dec 14;108(11):1972-5.
18. Mulligan FL, Felton SK, Riek AE, Bernal- Mizrahi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010 May;202 (5):429.e1.
19. Weinert LS, Silveiro SP. Maternal-fetal impact of vitamin d deficiency: a critical review. *Matern Child Health J* 2015 Jan;19(1):94-101. doi: 10.1007/s10995-014-1499-7.
20. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Report brief. November 2010. Institute of Medicine of the National Academies. Disponible en: [www.iom.edu/vitaminD](http://www.iom.edu/vitaminD)
21. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:371-5.
22. Finer S, Khan KS, Hitman GA, Griffiths C, Martineau A, Meads C. Inadequate vitamin D status in pregnancy: evidence for supplementation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2012;91:159-63.
23. Carcel C, Quiles J, Rico B, Sanchis T. Adecuación de la ingesta nutricional de embarazadas de segundo y tercer trimestre. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2005;11(3):136-44.
24. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference intakes. Washington DC:National Academy Press, 2006.
25. Anexo: Vitaminas y minerales que pueden declararse y sus cantidades diarias recomendadas. RD 1669/2009. BOE 2009;269:92956-92959.
26. Fabre E, Haya J, Bartha JL, Gallo M, González de Agüero R, Melchor JC. Nutrición en el embarazo. Documentos de Consenso de la SEGO. Madrid, 2008.
27. Fármacos y gestación: Protocolo N° 37 SEGO(actualizado en 2004). *Prog Obstet Ginecol* 2005;48(2):106-10.
28. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1740S-1747S.
29. Cabezuelo G, Vidal S, Abedelo A, Frontera P. Niveles de 25-hidroxitamina D en lactantes. Relación con la lactancia materna. *An Pediatr (Bar)* 2007;66:491-5.
30. Silva Rico JC, Silva Higuero N. Raquitismo carencial y otras formas de raquitismo. *Pediatr Integral* 2011; XV(7): 654-68.
31. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg- Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM: Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 875–82.
32. Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:S12-23.
33. Brincat M, Gambin J, Brincat M, Calleja-Agus J. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.018>
34. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
35. Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Villet W, Staehelin H, Bazemore M, Lee R, et al. Effect of vitamin D on falls. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
36. Mendoza N, Santalla A, Morón F, Martínez T, González A, Quereda F, et al. Características epidemiológicas de una población de mujeres posmenopáusicas con osteopenia y osteoporosis: importancia de la dieta mediterránea. *Prog Obst Ginecol* 2008;51(5):265-70.
37. National Osteoporosis Foundation's Updated Recommendations for Calcium and Vitamin D Intake; 26 July 2007. Disponible en: [http://www.nof.org/prevention/calcium\\_and\\_VitaminD.htm](http://www.nof.org/prevention/calcium_and_VitaminD.htm)

38. Guadalix S, Jódar E. Vitamina D y función muscular. REEMO 2007;16(2):41-4.
39. Baró F, Cano A, Cancelo MJ, Estévez A, Fernández JM, González SP, y cols. Menopausia. Osteoporosis. Cano Sánchez A (editor invitado). AEEM 2012.
40. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
41. Russell JA. Osteomalacic osteopathy. Muscle Nerve 1994;17:578-80.
42. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5766-72.
43. Burgos Peláez R. Enfoque terapéutico global de la sarcopenia. Nutr Hosp 2006;21:51-60.
44. Shui I, Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality. Adv Exp Med Biol 2014;810:33-51.
45. Obaidi J, Musallam E, Al-Ghzawi HM1, Azzeghaiby SN, Alzoghaybi IN. Vitamin D and its relationship with breast cancer: an evidence based practice paper. Glob J Health Sci 2014 Sep 27;7(1):261-6.
46. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. Contemporary Clinical Trials. 2012;33(1):159-71.

## Revisión

# Tratamiento de la incontinencia urinaria con células madre

## *Treatment of urinary incontinence with stem cells*

de la Fuente P.<sup>I</sup>, de la Fuente L.<sup>II</sup>, Muñoz Garrido F.<sup>II</sup>

<sup>I</sup> Catedrático. Presidente del Comité Científico de la SEGO

<sup>II</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital 12 de Octubre de Madrid

### RESUMEN

Nuestro objetivo fue revisar el estado actual del tratamiento de la incontinencia urinaria basada en estudios de experimentación animal y clínica. Se estiman que el mundo hay más 200 millones de mujeres con incontinencia urinaria, esta conlleva una disminución de calidad de vida. La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) es el tipo de incontinencia más frecuente. En los últimos años se ha propuesto el tratamiento con células madre de la IUE; ha sido objeto de trabajos de experimentación animal y clínicos.

Se hace una revisión crítica en cuanto a las ventajas e inconvenientes de la utilización de células autólogas procedentes de medula ósea, tejido graso, muscular y de cordón umbilical. Se relatan las vías de administración y los procedimientos utilizados. Se comentan nuevas formas de realizar la administración y de plantear los trabajos clínicos, mecanismo de acción y posibles inconvenientes. Finalmente se comenta los dispares resultados clínicos que oscilan entre el 88.9% y el 13.2%.

El tratamiento de la incontinencia urinaria con células madre es un nuevo y prometedor procedimiento que necesita trabajos para esclarecer los problemas aún no resueltos.

### PALABRAS CLAVE

Incontinencia urinaria. Células madre. Medicina regenerativa

### ABSTRACT

Our objective was to review the current state of treatment of urinary incontinence based on animal studies and clinical studies. It is estimated that worldwide there are over 200 million women with urinary incontinence; this leads to a decrease in quality of life. Urinary incontinence (SUI) is the most common type of incontinence. In recent years it has been proposed stem cell treatment of SUI; it has undergone clinical work and experimental animal.

Critical review is made as to the advantages and disadvantages of the use of autologous cells from bone marrow, fat, muscle and umbilical cord tissue. Routes of administration and procedures used are reported. New ways of making the administration and raise the clinical studies, mechanism of action and possible disadvantages are discussed. Finally disparate clinical results ranging between 88.9% and 13.2% discussed.

The treatment of urinary incontinence with stem cells is a promising new procedure that requires work to clarify the unsolved problems.

### KEY WORDS

Urinary incontinence. Stem cells. Regenerative medicine

### INTRODUCCIÓN

Se define la Incontinencia Urinaria como la pérdida involuntaria de orina(1), afecta a más de 200 millones de mujeres y genera 16.3 billones de gastos anuales en USA constituyendo las mujeres las tres cuartas partes de las afectadas(2). Sin tratamiento afecta la salud, relaciones sexuales, vida social, es decir, a la calidad de vida de la mujer. El tipo de incontinencia más frecuente es la denominada Incontinencia Urinaria de Esfuerzo (IUE). Los traumas de la musculatura, tejido conjuntivo y nervios del suelo pélvico producidos durante el parto son la causa más frecuentes de IUE a ellos hay que añadir, edad avanzada y la obesidad como los factores más importantes de riesgo(3-5). Se admiten dos mecanismos en la producción de IUE: por hipermotilidad de la uretra y por deficiencia intrínseca del esfínter; casi siempre los dos están implicados en mayor o menor medida, en la actualidad se le da más importancia a alteración del esfínter

Se han propuestos varios tratamientos: fisioterapia, electroestimulación, farmacológico y quirúrgico. En las últimas décadas se ha impuesto el tratamiento quirúrgico con las bandas libres de tensión TVT y TOT lográndose alrededor del 80% de curaciones(6); pero este tipo de intervenciones no está exento de complicaciones. Con la inyección periuretral de diferentes

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. Pedro de la Fuente Pérez**  
C/ Zeus nº 15. Monterozas.  
Las Rozas. 28230 Madrid  
E-mail: pfuentebitaine@gmail.com

sustancias tales como colágeno bovino(7), silicona(8), partículas de carbono(9), células autólogas de cartílago(9); las curaciones duran poco tiempo y largo plazo existen complicaciones como reacciones inflamatorias crónicas, abscesos periuretrales, erosiones de vejiga y uretra, emigración de partículas, obstrucción urinaria y embolismo pulmonar(10-14). En los últimos años se ha iniciado una vía de tratamiento de la IUE con células madre con resultados prometedores.

#### TIPOS DE CÉLULAS MADRE.

*Células Madre Embrionarias (CME).* Tiene una capacidad de proliferación casi ilimitada y son totipotenciales, lo que quiere decir que se pueden diferenciarse en cualquier célula somática de las tres hojas blastodermicas. Se obtienen de la mórula y del disco embrionario del blastocisto. Tiene los inconvenientes del riesgo de generar tumores (teratomas), problemas inmunológicos y éticos. Las células somáticas reprogramadas se convierten en células pluripotenciales con lo que se evitan problemas éticos e inmunológicos pero persiste el riesgo de producir tumores.

*Células Madres Adultas (CMA).* Han sido identificadas en prácticamente todos los tejidos: medula ósea, musculares, sistema nervioso, miocardio, tejido adiposo, etc. Las células pueden ser transplantadas directamente o previa expansión en laboratorio. Este tipo de tratamiento ha demostrado ser inocuo, tienen un potencial limitado de proliferación y no genera tumores in vitro ni in vivo, así lo demuestra los más de 40 años de trasplantes de medula ósea. La inocuidad depende del tipo de terapia y de severidad de la enfermedad.

Cuando se expanden y manipulan en el laboratorio los mecanismos de control del organismo desaparecen, esto puede influir en la calidad terapéutica de las células y puede producirse espontánea malignización(15). Existen también las llamadas células madre cancerosas que pueden estar implicadas en la iniciación del tumor y la resistencia a la quimioterapia(15). Las CMA inyectadas en sitios lesionados o en los tumores participan en la formación de vasos alrededor del microambiente de la lesión y del tumor. A la vista de estos hechos la Sociedad for Stem Celle Research, la Unión Europea y USA(16) han dado recientemente unas guías para la terapia con CMA.

#### TRATAMIENTO DE LA IUE CON CÉLULAS MADRE. EXPERIMENTACIÓN EN ANIMALES.

El tratamiento con células madre de la IUE tanto en la experimentación animal como clínica se realiza inyectándolas en el esfínter o en la pared de la uretra y, en contados casos, se ha empleado la vía endovenosa. Se han utilizado diferentes células: de cordón umbilical, derivadas del tejido cartilaginoso y, con más frecuencia, células de medula ósea, derivadas del tejido graso, derivadas del tejido muscular y miofibrillas.

##### *Tratamiento con células de medula ósea*

La medula ósea contiene dos tipos de células madre las hematopoyéticas y las no hematopoyéticas que llamadas mesenquimales del estroma (MSC) son células multipotenciales que pueden diferenciarse in vitro e in vivo en varios tipos de células tales como, músculo, cartílago, óseo, adiposo, hepatocitos y también tejido nervioso(17). En experimentación animal se ha demostrado que la inyección de estas células, en el seno del músculo, pueden diferenciarse en células que expresan el marcador  $\alpha$ -actina del músculo liso y el de la desmina del músculo estriado(18). La elección de MSC se basa en la

facilidad para obtenerlas de la medula ósea, en su alto potencial de expansión y proliferación y en su efecto paracrino; además de su alta plasticidad para convertirse en células funcionales de las tres capas germinales(19).

En el trabajo de Kim y cols. se forman tres grupos de ratas: uno el de control; al segundo se produjo denervación de los pudendos y después se inyectó en la pared periuretral 20  $\mu$ l de suero fisiológico y; el tercero grupo de estudio, también denervado al que se le inyectaron 20  $\mu$ l de células obtenidas los fémures y purificadas. Se midió la presión del pico de escape y las células se identificaron con marcadores para células de musculatura lisa. En los dos grupos a los que se seccionaron los pudendos los picos de escape, fueron significativamente menores que las del grupo control; a las 4 semanas del tratamiento las presiones se recuperaron y en la histología se verificó a existencia DAPI-color MSC en el grupo tratado con MSC(20).

Corcos y cols(19) investigando con ratas hacen cuatro grupos: un normal (G1), otro control con IUE por sección de los nervios pudendos (G2), el tercero grupo control (G3) al que se seccionaron los pudendos y con inyección periuretral de suero, y el cuarto (G4) también con sección de pudendos al que se inyectaron MSC. En la cistometría realizada a las 8 semanas se encontró un descenso significativo del pico de escape entre el grupo normal y los grupos G2 y G3, mientras que en el grupo en el que se habían inyectado células MSC no se encontraron diferencias con el grupo G1 pero si con el de control G3: (24.28  $\pm$  1.47 cm H<sub>2</sub>O en ratas implantadas con MSC y 16.21  $\pm$  1.26 cm H<sub>2</sub>O en el grupo control G2, p<0.001). In vitro las células diferenciadas de MSC expresaron actina y desmina como músculo liso y estriado y en las uretras atroficas tratadas fue muy positivo para las cadenas de miosina y actina.

Recientemente se ha publicado un interesante trabajo en el que se inyectó por vía endovenosa MSC a ratas a las que se les había provocado IUE simulando el trauma del parto distendiendo la vagina con un balón. Mediante proteína fluorescente y citometría de flujo se valoraron los resultados a los 4 y 10 días. En comparación con el grupo control se encontraron imágenes de mayor fluorescencia no solamente en la uretra sino también en vagina, vejiga, músculo elevador del ano y recto y; ex vivo, el porcentaje de flujo fue más del doble en uretra, recto, vagina, elevador del ano y recto, en relación con el grupo de estudio al que no se le había provocado IUE(21). Esto permite elucubrar con la posibilidad de administrar MSC por vía endovenosa en partos traumáticos para una mejor recuperación, no solamente del esfínter uretral sino también y del suelo pélvico.

##### *Tratamiento con células adiposas.*

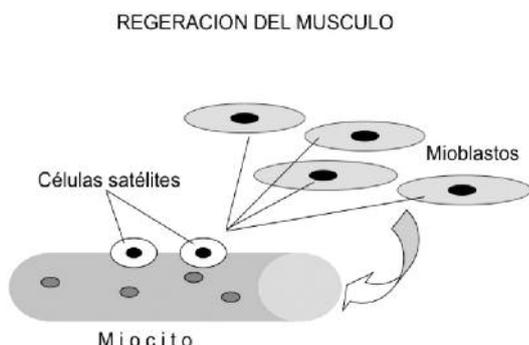
Desde el principio de los 2000 se sabe que el tejido graso contiene células multipotenciales en proporciones 100 veces mayores que la medula ósea esto, unido a lo fácil que es la obtención mediante aspiración, hacen que el tejido adiposo sea objeto de atención y se utilicen cada vez más en las trabajos de investigación(22). Se ha demostrado como tanto la inyección intrauretral como la intravenosa de células madre adiposas (ASC) son capaces de generar células de músculo liso y estriado(23-25).

Lin y cols(23) en ratas a las que se provocó IUE mediante distensión de la vagina con balón. Les inyectaron células madre del tejido adiposo en uretral y a otro grupo por vía endovenosa; en ambos grupos tanto en el tratado localmente como por vía intravenosa, a las 4 semanas se observó un alto contenido en elastina, de músculo liso y un incremento del pico de presión de cierre en relación con el grupo control. Una

variedad es el cultivo de las células adiposas mesenquimales en un medio con el 2% de concentración de suero fetal bovino; en estos cultivos de baja concentración las células proliferan rápidamente y segregan altos niveles de citoquinas incluyendo el factor de crecimiento de hepatocito que, como es conocido, promueve la regeneración del músculo(26). Watanabe y cols. compararon un grupo control de ratas con otro al que se le había provocado IUE; este último grupo se subdividió en uno al que se realizó una inyección periuretral de 20 µL de colágeno y al subgrupo de estudio 20 µL de 3 x 10<sup>6</sup> células cultivadas en un medio con baja concentración; a las 2 y 4 semanas, el pico de cierre fue estadísticamente más elevado y la luz uretral fue menor en el grupo de ratas tratadas con ASC(27).

#### **Tratamiento con células derivadas del tejido muscular.**

El tejido muscular al igual que otros tiene sus células madre que se denominan células satélite localizadas debajo del sarcolema de las miofibrillas. Cuando el músculo sufre una agresión se activan generando mioblastos y estos miofibrillas que regeneran el músculo lesionado (fig. 1). Collins y cols(28). Encontraron que el trasplante de 7 células satélite asociadas con una miofibrilla puede generar más de 100 nuevas miofibrillas en el músculo lesionado, siempre que el músculo no entre en contacto con enzimas disgregantes. Una vez que se produce una lesión muscular las células satélite proliferan generando grupos de fibras musculares.



**Figura 1.** Una vez lesionado el músculo (miocito) se activan las células satélite generando mioblastos que reparan la lesión.

Las células madre derivadas del músculo (MDSC), según Nikolavsky y cols tienen tres ventajas en relación con la inyección submucosa de sustancias inertes(29): la primera, las células autólogas transplantadas no producen reacción inmunológica ni alérgica y potencialmente pueden persistir más tiempo que otras sustancias implantadas tales como el colágeno; segunda, las MDSC se fusionan convirtiéndose en miotubos multinucleados, su expansión restringida disminuye el riesgo de obstrucción uretral y la consiguiente retención urinaria(30); por último los miotubos y las miofibrillas derivadas de la MDSC pueden ser innervadas por el músculo reparado.

Estos conceptos han sido demostrados en modelos animales de IUE(31-33).

En estos estudios se demostró la incorporación de la MDSC dentro del músculo estriado de la uretra lesionada. A ratas a las que se había cauterizado la porción media de la uretra se inyectaron MDSC o suero salino; a las 4 semanas de la inyección se detectó la reparación del músculo estriado y un aumento de tejido nervioso en la zona; además,

el pico de presión de cierre se elevó en comparación con las del grupo a las que se les había inyectado suero(33). En otro trabajo realizado por Mitterberger y cols en cerdos(34), inyectaron mioblastos extraídos por biopsia y cultivados in vitro; los marcaron con colorimetría fluorescente (PKH) y después, bajo control ecográfico, inyectaron en esfínter estriado diferentes número de células. A las tres semanas se sacrificaron los animales previa medición del perfil de presiones con los siguientes resultados: el estudio histológico demostró la supervivencia de las células inyectadas y proliferación de nuevas miofibrillas; la presión de apertura se elevó hasta más del 300% según el número de células inyectadas. Demuestran que la proliferación celular y el aumento de la presión de apertura es dosis dependiente.

Motarras y cols.(35) mediante citometría de flujo aislaron células satélite que injertadas en la pared de la uretra fueron capaces de reconstruir el músculo de ratones de forma más eficaz que las células cultivadas; llegan a la conclusión de que la expansión de las células satélite cultivadas antes de ser trasplantadas reducen su capacidad regenerativa. Basándose en este trabajo Lecoeur y cols.(36) tomaron tiras de músculo estriado de cerdos que trasplantaron en el tercio proximal de la uretra, donde no existe músculo estriado y los marcaron con AMNP para su fácil localización; comprobando la proliferación y diferenciación en miofibrillas de las células satélite que iban incluidas en las tiras musculares. En la segunda parte del trabajo se investigó la posibilidad de generar un músculo circular con capacidad funcional como la del esfínter estriado previamente seccionado mediante electrocoagulación. A los 30 días se sacrificó un animal para verificar la activación de las células satélite trasplantadas. A los 60 días se estudio antes y después de la inyección de curare el pico de presión intrauretral asociado al esfínter estriado de la uretra. Los animales se sacrificaron después de segundo estudio urodinámico. Los resultados demuestran un incremento de la masa muscular con fibras orientadas de forma circular alrededor de la pared de la uretra y un aumento del pico de presión de cierre. La acción colinérgica del curare sobre el pico de presión de cierre demuestra la regeneración no solo del músculo sino también la de fibras colinérgicas funcionalmente competentes.

#### **TRATAMIENTO DE LA IUE CON CÉLULAS MADRE. EXPERIMENTACIÓN CLÍNICA.**

Los nueve ensayos clínicos que hemos recopilado, siete se han realizado con células madre obtenidas mediante biopsia muscular (células satélite, mioblastos o fibroblastos)(37-39,41-44), uno con células de cartílago(10) y otro células de cordón(40). Se inyectaron en la uretra bajo control ecográfico o cistoscópico. El trabajo que mas repercusión ha tenido es el de Strasser y cols(37) prospectivo y randomizado, 42 pacientes con IUE fueron tratadas con inyecciones submucosas de de mioblastos y de fibroblastos, en el espesor del esfínter, mediante control ecográfico. A otras 21 mujeres (grupo testigo) se les trató con inyección periuretral de colágeno. En la evaluación realizada a los 12 meses encontraron un aumento significativo del grosor del esfínter y de su contractilidad; la valoración del test clínico, antes del tratamiento, fue el máximo (5 ó 6) en las 42 mujeres tratadas y en 20 en el grupo control; a los 12 meses el test bajo a 0 en 38 de las tratadas con células (90.5%) y en solo en 2 (9.6%) del grupo tratadas con colágeno. Este trabajo fue retirado a los pocos meses de su publicación por violación de aspectos éticos. En este mismo año Mitterberger y cols(38), entre los cuales se encuentra Strasser, con la misma metodología publican 119 casos con 79% de curaciones y el 13% mejorías, en apartado de método aclaran que el trabajo fue realizado previa aprobación del Ministerio de Salud.

Hemos recopilado 8 trabajos en los que se valoran los éxitos y mejoras que oscilan entre el 88% y el 4.8% respectivamente en el que mejores resultados(37) y; los peores, el 13%, pero con una tasa del 79% de mejorías(43), sumando las curaciones y las mejorías la media es de 71.5%. Hemos recogido un noveno trabajo en el que la valoración se hace en función del número de células trasplantadas relacionándolas con el número de pérdidas durante 3 días y con el IIQ-7 scord; los resultados a los 12 meses fueron los siguientes: el número escapes se redujo el 50% cuando la inyección fue de 10 x 106 células y hasta el 20% con la inyección de 100 x 106 células; el índice de calidad de vida (IIQ-7) tiene una alta mejoría mayor cuanto más elevada fue el células trasplantadas(44) (tabla nº 1). Por último cabe mencionar el trabajo del grupo escandinavo inspirado en la publicación de Zou y cols(45). Han iniciado un ensayo clínico fase I en 20 mujeres con IUE en las que se trasplantan fibras musculares en fresco por inyección uretral y en una banda biodegradable tipo TVT; utilizando las mismas vía (inyección y banda) con células madre musculares cultivadas durante semanas a partir de una biopsia muscular, (fig. nº. 2)(46).

CASOS DE MUJERES CON INCONTINENCIA URINARIA TRATADAS CON CELULAS MADRE

Autores	células transplant.	nº casos	curaciones	mejorías	complicaciones
Ben y cols (10)	Condriocitos	32	16 (50%)	10 (31%)	No graves
Strasser y cols (37)	Fibroblastos + mioblastos	42	37 (89%)	2 (5%)	No graves
Mittlerberger y cols (38)	Fibroblastos + mioblastos	119	94 (79%)	16 (13%)	No graves
Carr y cols (39)	MDSC	8	5 (62%)	No consta	No graves
Lee y cols (40)	Células de cordón	39	26 (67%)	No consta	No graves
Herschom y cols (41)	MDSC	29	10 (34%)	14 (48%)	No graves
Sábe y cols (42)	MDSC	12	3 (25%)	7 (58%)	No graves
Blaganje y col (43)*	Mioblastos	38	5 (13%)	29 (76%)	No graves
Perers y cols (44)	MDSC	64	Mejora el IIQ-7	No consta	No graves
<b>TOTAL</b>		<b>383</b>	<b>196 (61.4%)</b>	<b>78 (24.4%)</b>	

\* El trasplante fue seguido de estimulación eléctrica

TABLA 1.- Tratamiento de la incontinencia urinaria en mujeres con células madre. Se especifica el autor, el tipo de células madre utilizado y, por separado, entre paréntesis el porcentaje de casos curados y solamente mejoran

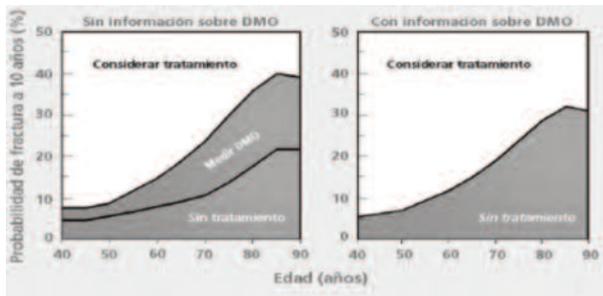


Figura 2. Se toma una biopsia de músculo estriado; una parte se trocea en pequeños fragmentos y la otra se envía al laboratorio. Los pequeños fragmentos se pueden trasplantar bien por inyección intrauretral o impregnando con ellos una banda, biodegradable, que se colocara como una TVT o TOT.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Cuando un músculo sufre una agresión emite señales que atraen a las células madre de sus nichos para su regeneración(47), estas señales son quimioquinas. En modelo de ratas con infarto de miocardio y en la IUE producida por distensión de la vagina en ratas, se ha descrito una sobre expresión hasta 20 veces mayor, a las 24 horas de la distensión de vagina, de la proteína-3 quimiotactil monocítica (citoquina CCL-7)(48). La sobre expresión va decreciendo a partir de las 24 horas, se ha encontrado una relación directa entre la expresión y la duración de la distensión(49); esta citoquina sería la responsable de la movilización y atracción de las MSC para implantarse en el tejido vía citoquina gradiente. Estos trabajos plantean la diferencia que existe entre la experimentación animal y los clínicos; mientras que en la primera entre la producción de la causa que produce la IUE y el tratamiento transcurre poco tiempo, en la clínica el tratamiento se platea varios años mas tarde.

Las células madre procedentes del propio tejido o de otros mas alejados son capaces de implantarse en él y mejorar su función. La regeneración puede ser producida por las propias células o por factores segregados por estas. Recientes trabajos sugieren que las células madre facilitan la reparación de los tejidos mediante la secreción de proteínas que tienen un efecto paracrino tales como: proteínas inmunomoduladoras, antiapoptosis, angiogénicas, antifibrinolíticas, y proteínas estimulantes del crecimiento(50). Las proteínas segregadas son diferentes dependiendo del microambiente; cuando existe un fuerte componente inflamatorio se segregan preferentemente proteínas antiinflamatorias, cuando predomina un ambiente de fibrosis la secreción es de predominantemente de quimioquinas antifibroticas.

El trabajo de Dissararan y cols(51) es demostrativo del efecto paracrino de las células madre; estos autores provocan en ratas vírgenes el trauma del parto distendiendo la vagina con un balón. El grupo testigo se deja sin tratamiento, a un segundo se le inyecta en uretra MSC, al tercero las inyectan suero salino por vía endovenosa, al cuarto se le inyecta por vía endovenosa MSC marcadas con proteína fluorescente y, al quinto por vía endovenosa, un concentrado del medio en el que se cultivaron la MSC. Se midió el pico de presión de cierre y se realizó electromiografía después de provocar la IUE y a la semana del tratamiento. En las ratas del grupo de control tanto el pico de presión de cierre como la electromiografía fueron más bajos que el grupo al que se inyectó suero y, en este, inferior al grupo tratado con inyección intrauretral de MSC y en los grupos tratados con IV bien de células o con el concentrado del medio de cultivo de estas. En el grupo de IV de MSC se mostró un incremento de la fluorescencia. Este trabajo demuestra: 1) que existe una atracción, efecto llamada, de las MSC inyectadas por vía endovenosa hacia la zona lesionada de la uretra; 2) la recuperación del pico de presión de cierre con la IV de MSC; 3) la IV del concentrado del cultivo de MSC tiene un efecto paracrino capaz de recuperar el pico de presión de cierre. Se demuestra claramente el efecto llamada de la zona lesionada y la secreción de sustancias paracrinas capaces de reparar la uretra dañada. Si este mecanismo se produce también en humanos los factores paracrinos podrían ser utilizados par acelerar la reparación del suelo pélvico después del parto. Es de suponer que suceda lo mismo con la MDSC y con la ASC.

## CUESTIONES A RESOLVER EN EL TRATAMIENTO DE LA IUE CON CÉLULAS MADRE.

Antes de adoptarse este tipo de terapia deberían despejarse las siguientes cuestiones:

**Inocuidad del procedimiento.** Aunque hasta el presente no se han comunicado complicaciones graves, existen en teoría tres tipos de complicaciones posibles: contaminación vírica, anomalías cromosómicas adquiridas y de forma especial la malignización.

Aunque existe la experiencia muy positiva de más de 40 años de los trasplantes de médula ósea y también en los pocos tratamientos de IUE publicados. Existe la duda teórica de la posibilidad de generar tumores malignos basada en los trabajos de Rosland y cols(52); estos autores cultivaron MSC humanas durante periodos de tiempo muy largos (entre 5 y 106 semanas) y, en 11 de 24 cultivos (45%) encontraron una transformación maligna espontánea; cuando estas células fueron inyectadas en vena, a ratones con inmunodeficiencia, se formaron rápidamente tumores de pulmón(52,53). Otro motivo de preocupación es la existencia de células madre cancerosas, se definen como células que existen en el interior del tumor con capacidad de autorenovarse y generar células heterogéneas del linaje del tumor(54). Como señala Yoo existe la posibilidad de que a partir de una célula madre o de diferenciación se origine una célula madre cancerosa si actúan sobre ella elementos cancerígenos(55).

A pesar de estas reticencias, basadas en experiencias realizadas en animales y en condiciones muy alejadas de la realidad clínica, no hay argumentos sólidos para no continuar realizando experimentación clínica siempre bien controlada por los comités éticos correspondientes.

**Tipo de células.** Como se ha señalado anteriormente las células que se han utilizado en la experimentación clínica son las derivadas del músculo (MDSC), solo en uno se utilizaron células de cartílago y en otro de cordón umbilical(10,40). Pero aun los que preconizan la utilización de MDSC no están de acuerdo si utilizar solo mioblastos, fibroblastos junto con mioblastos

o tejido muscular sin tratamiento de laboratorio(36,37,38). Aunque aún no se han utilizado en la experimentación clínica células de tejido adiposo, las ACS tienen la ventaja de tener 100 veces más células madre que el tejido muscular a esto se une la facilidad para obtener tejido graso mediante aspiración(22). Falta estandarizar los cultivos celulares para ser hacer aptas e inocuas las células a trasplantar.

**Dosis.** Tanto en la experimentación animal como en la clínica se ha demostrado que la respuesta es dosis dependiente pero falta por fijar la dosis óptima.

**Vía de administración.** Tampoco se ha dilucidado la vía y forma más adecuada para administrar las células mientras unos preconizan inyectarlas en la zona submucosa otros lo hacen en el espesor de esfínter; unos lo hacen bajo control ecográfico y otros con cistoscopia. Esta aun por investigar la posibilidad de la vía endovenosa y la de hacerlo vehiculadas por una banda biodegradable colocada como una TVT(46).

**Combinación de soporte mas células madre.** Últimamente han aparecido trabajos en los que las células madre se colocan con soportes reabsorbible y biocompatibles, estos soportes son mallas de seda tratadas con altas temperaturas, con poros grades que permiten la proliferación de las células madre. De esta forma la malla actúa como una TVT al mismo tiempo que las mesenquimales proliferan y reparan el esfínter e incluso el tejido de sostén de la uretra (45). Mas recientemente Shi y cols utilizan microesferas de seda que en su interior transportan células madre adiposas, obteniendo mejores resultados a los 12 semanas que cuando se inyectan solamente las microesferas (56)

En conclusión el tratamiento de la IUE con células madre es un nuevo y prometedor camino que brinda la medicina regenerativa pero estamos aún lejos de que a una paciente que acuda a la consulta aquejada de IUE, se le aspire tejido grado del abdomen, se envíe al laboratorio y al cabo de unas semanas vuelva a consulta y se inyecten ASC con bajo control ecográfico y cistoscópico.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Abrams P, Cardoso L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. the standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37-49.
2. Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women *Lancet* 2006; 367: 57-67.
3. Peschers U, Schaer G, Anthuber C, Delancey JO, Schuessler B. Changes in vesical neck mobility following vaginal delivery *Obstet Gynecol* 1996; 88: 1001-6.
4. Thom DH, van den Eeden SK, Brown JS. Evaluation of parturition and other reproductive variable risk factor for urinary incontinence in later life. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 983-9. Meyer S, Schreyer A, De Grandi P, Hohlfeld P. The effects of birth on urinary continence mechanisms and other pelvic-floor characteristics *Obstet Gynecol* 1998; 92: 406-12.
5. Meyer S, Schreyer A, De Grandi P, Hohlfeld P. The effects of birth on urinary continence mechanisms and other pelvic-floor characteristics *Obstet Gynecol* 1998; 92: 406-12.
6. Ogat J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic surethral sling operation for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 4 : CD006375.
7. Sakamoto K, Sharma S, Wheeler JS. Long-term subjective continence status and use of alternative treatments by women with stress urinary incontinence after collagen injection therapy *World J Urol* 2007; 25: 431-3.
8. Maher CF, O'Reilly BA, Dwyer PL, Carey MP, Cornish A, Schluter P. Pubovaginal sling versus transurethral Macro plastique for stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a prospective randomised controlled trial *BJOG* 2005; 112: 797-801.
9. Chouser KL, Fick F, Goel A, Itano NB, Sweat SD, Lightner DJ. Carbon coated zirconium beads in beta-glucan gel and bovine glutaraldehyde cross-linked collagen injection for intrinsic sphincter deficiency: continence and satisfaction after extended followup *J Urol* 2004; 171: 1152-5.
10. Bent AE, Tutrone RT, McLennan MT, Lloyd LK, Kennelly MJ, Badlani G. Treatment of intrinsic sphincter deficiency using autologous ear chondrocytes as a bulking agent *Nerol Urolyn* 2001; 20: 157- 65.
11. Sweat SD, Lightner DJ. Complication of sterile abscess formation and pulmonary embolism following periurethral bulking agents *J Urol* 1999; 161: 93-6.
12. McKinney CD, Gaffey MJ, Gillenwater JY. Bladder outlet obstruction after multiple periurethral polytetrafluoroethylene injection *J Urol* 1995; 153: 149-51.
13. Papa Petros PE. Tissue reaction to implanted foreign material for cure of stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1159.
14. Kiilholma PJ, Chancellor MB, Makinen J, Hirsch IH, Klemi PJ. Complications of Teflon injection for stress urinary incontinence *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 131-7.
15. Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, de la Fuente R, Cigudosa JC, Lloyd AC et al Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res.* 2005; 65: 3035-9.
16. International Society for Stem Cell Research ([www.isscr.org](http://www.isscr.org)).
17. Copland I, Sharma K, Lejeune L, Eliopoulos N, Stewart D, Liu P, et al. CD34 expression on murine marrow-derived mesenchymal stromal cells: impact on neovascularization. *Exp Hematol* 2008; 36: 93-103.
18. De Copi P, Callegari A, Chiavegato A, Gasparotto L, Piccoli M, Pozzobon M, et al. Amniotic fluid and bone marrow derived mesenchymal stem cells in cryo-injured rat bladder and prevent compensatory hypertrophy of surviving smooth muscle cells. *J Urol* 2007; 177: 369-76.
19. Corcos J, Loutochin O, Campeau L, Eliopoulos N, Bouchentouf M, Blok B and Galipeau. Bone marrow mesenchymal stromal cell therapy for external urethral sphincter restoration in a rat model of stress urinary incontinence. *Neuroorol Urod* 2011; 30: 447-55.
20. Kim S-O, Na HS, Kwon D, Joo SY, Kim HS, Ahn Y. Bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation enhances closing pressure and leak point pressure in female urinary incontinence rat model. *Urol Int* 2011; 86: 110-16.
21. Cruz M, Dissarama Ch, Cotleur A, Kiedrowski M, Penn M, Damaser M. Pelvic organ distribution of mesenchymal stem cell injected intravenously after simulated childbirth injury in female rats. *Obstet Gynecol Int* 2011; 2012: 1-7.
22. Zuk PA, Zuk M, Ashjian P, DE Ugarte DA, Huang JI, Mizumo H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cell. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 4279-95.
23. Lin G, Wang G, Banie L, Ning H, Shindel AW, Fandel TM, et al. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytherapy* 2010; 12: 88-95.
24. Fu Q, Song XE, Liao GL, Deng CL, Cui L. Myoblasts differentiated from adipose-derived stem cells to treat stress urinary incontinence. *Urology* 2010; 75: 718-23.
25. Wu G, Song Y, Zheng X, Jiang Z. Adipose-derived stromal cell transplantation for treatment of stress urinary incontinence. *Tissue Cell* 2011; 43: 246-53.
26. Washima S, Ozaki T, Maruyama S, Saka Y, Kobori M, Omae K, et al. Novel culture system of mesenchymal stroma cell from human subcutaneous adipose tissue. *Stem Cells Dev* 2011; 18: 533-43.
27. Watanabe T, Maruyama S, Yamamoto T, Kamo I, Yasuda K, Saka Y, et al. Increased urethral by periurethral injection of low serum cultured adipose-derived mesenchymal stromal cells in rats. *Int J Urology* 2011; 18: 659-66.
28. Collins CA, Olsen I, Zammit PS, Heslop L, Petrie A, Partridge TA, et al. Stem cell function, self-renewal and behavioural heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 2005; 122: 289-301.
29. Nikolavasky D, Stangel-Wójcikiewicz K, Stec M, Chancellor MB. Stem cell therapy: a future treatment of stress urinary incontinence. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 61-9.
30. Kwon D, Kim Y, Pruchnic R, Jankowski R, Usiene I, de Miguel F, et al. Periurethral cellular injection: comparison of muscle-derived progenitor cells and fibroblasts with regard to efficacy and tissue contractility in animal model of stress urinary incontinence. *Urology* 2006; 68: 449-54.
31. Cannon TW, Lee JY, Somogyi G, Pruchnic R, Smith CP, Huard J and Chancellor MB. Improved sphincter contractility after allogenic muscle-derived progenitor cell injection into the denervated rat urethra. *Urology* 2003; 62: 958-63.
32. Lee JY, Cannon TW, Pruchnic R, Fraser MO, Huard J, Chancellor MB. The effects of periurethral muscle-derived stem cell injection on leak point pressure in a rat model of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 31-7.

33. Chermansky CJ, Tarin T, Kwon D-D, Jankowski RJ, Cannon TW, de Groat WC, et al. Intraurethral muscle-derived cell injection increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency. *Urology* 2004; 63: 780-5.
34. Mitterberger M, Pinggera G, Marksteiner R, Margreiter E, Plattner R, Klima G et al. Functional and histological changes after myoblast injections in the porcine rhabdosphincter. *Eur Urology* 2007; 52: 1736-43.
35. Montarras D, Morgan J, Collins C, Relaix F, Zaffran S, Cumano A, et al. Direct isolation of satellite cell for skeletal muscle regeneration. *Science* 2005 ; 309 : 2064-7
36. Lecoer C, Swieb S, Zini L, Rivière Ch, Combrisson H, Ghéraldin R et al. Intraurethral transfer of satellite cells by myofiber implants results in formation of innervated myotubes exerting tonic contraction. *Am J Urology* 2007; 178: 332-7.
37. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, et al. *Lance* 2007; 369: 2179-85.
38. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, G Pinggera, Colleselli D, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1-year follow-up in 123 patients. *BJU Int* 2007; 100: 1081-5.
39. Carr L, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2008; 19: 881-3.
40. Lee CN, Jang JB, Kim JY, Koch C, Back JY, et al. Human cord blood stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence. *Korean Med Sci* 2010; 25: 813-6.
41. Herschorn S, Carr L, Birch C, Murphy M, Rober M, Jankowski R, et al. Autologous muscle-derived cells as therapy for stress urinary incontinence: a randomised blinded trial. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 307.
42. Sébe Ph, Doucet Ch, Cornu JM, Ciofu P, Gil de Medina S, Pinset Ch and Haab F. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol* 2011; 22: 183-9.
43. Blaganie M, Lukanovic A. Intrasphincteric autologous myoblast injections with electrical stimulation for stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2012.
44. Peters K, Kaufman M, Dmochowski R, Nashville TN, Carr L, Herschorn, et al. Autologous muscle-derived cell therapy for the treatment of female stress urinary incontinence a multicenter experience. *J Urol* 2011; 185: e535-6.
45. Zou X H, Zhi YL, Chen X, Jin HM, Wang LL, Jiang YZ, et al. Mesenchymal stem cell seeded knitted silk sling for the treatment of stress urinary incontinence. *Biomaterials* 2010; 31: 4872-9
46. Gräs S, Lose G. The clinical relevance of cell-based therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol* 2011; 90: 815-24.
47. Liu ZJ, Zhuge Y, Velazquez OC. Trafficking and differentiation of mesenchymal stem cells. *Cell Biochem* 2009; 106: 984-91.
48. Wood LL, Hijaz A, Kuang M, Penn M, Dammaser MS, Rackley RR. Over expression of stem cell homing cytokines in urogenital organs following vaginal distention. *J Urol*; 2007; 177: 1568-72.
49. Wood HM, Kuang M, Wood L, Hijaz A, Butler R Penn M, et al. Cytokine expression after vaginal distention of different durations in virgin Sprague-Dawley rats. *J Urol* 2008; 180: 753-59.
50. Singer N G, Caplan A I.. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2011; 6: 457-78.
51. Dissaranan Ch, Cruz M, Gili B, Salcedo L, Cotleur A, Mendieta R, et al. Intravenous mesenchymal stem cells home to de urethra and facilitate recovery from stress urinary incontinence after childbirth injury via local secretion of paracrine factors. *J Urol* 2011; 185: e73.
52. Roland GV, Svendsen A, Torsvik A, Sobala E, McCormack E, Immervoll E, et al. Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation. *Cancer Res* 2009; 69: 5331-9.
53. Bonab MM, Alimoghaddam K, Talebian F, Ghaffari SH, Ghavamzadeh A, Nikbin B. Aging of mesenchymal stem cell in vitro. *BMC Cell Biol* 2006; 7: 14.
54. Clarkle MF, Dick JB, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CHM, Jones L et al. Cancer stem cells -Perspectives of Current Status and future directions: AACR Works hop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 9339-44.
55. Yoon SK. The biology of cancer stem cells and its clinical implication in hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2012; 6: 29-40.
56. Shi LB, Cai HX, Chen LK, Wu Y, Zhu SX. Tissue engineered bulking agent with adipose-derived stem cells and silk fibroin microspheres for the treatment of intrinsic urethral sphincter deficiency. *Biomaterials* 2014; 35: 1519-30.

## Artículo Original

# Encuesta sobre histerectomía en los hospitales españoles

## *Survey hysterectomy in Spanish hospitals*

de la Fuente P.<sup>I</sup>, de la Fuente L.<sup>II</sup>

<sup>I</sup> Catedrático. Presidente del Comité Científico de la SEGO

<sup>II</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital 12 de Octubre de Madrid

### RESUMEN

**Objetivos:** La histerectomía es la intervención quirúrgica ginecológica más frecuente, en Estados Unidos de América más del 40% de las histerectomías son por procesos benignos. La histerectomía abdominal total ha sido la técnica clásica pero la necesidad de realizar una larga incisión, los frecuentes trastornos en la recuperación de la motilidad abdominal, la mayor frecuencia de dolor postoperatorio, el aumento de la estancia hospitalaria y una recuperación más prolongada están cambiando esta técnica por otras mínimamente invasivas tales como la histerectomía vaginal o la laparoscópica.

**Material y Método:** Se realizó una encuesta a 16 de los mejores hospitales españoles. La encuesta consta de 12 preguntas sobre el tipo de histerectomía realizada en procesos benignos, frecuencia y algunos aspectos técnicos.

**Resultados:** Detallados en el texto del artículo

**Conclusiones:** - La histerectomía con doble anexectomía se practica excepcionalmente en mujeres premenopáusicas mientras que en las postmenopáusicas la gran mayoría la realizan, algunos fijan más que la edad para realizarla por encima de los 55 años. Se observa una clara tendencia a disminuir las histerectomías abdominales a favor de las vaginales y laparoscópicas.

### PALABRAS CLAVE:

Histerectomía. Encuesta nacional. Evaluación

### ABSTRACT

**Objectives:** Hysterectomy is the most common gynecological surgery in the United States of America more than 40% of hysterectomies are benign processes. Total abdominal hysterectomy was the classical technique but the need to make a long incision, frequent disruptions in the recovery of the abdominal motility, increased frequency of postoperative pain, increased hospital stay and longer recovery are changed this other minimally invasive technique such as vaginal hysterectomy or laparoscopic.

**Material and method:** A survey of 16 Spanish hospitals grades was made. The survey consists of 12 questions about the type of hysterectomy performed for benign processes, frequency and some technical aspects.

**Results:** Detailed in the text of the article

**Conclusions:** - The hysterectomy with double oophorectomy in premenopausal women is exceptionally practiced in postmenopausal women while the great majority made some set more than age to realize it above 55 years. Se observed a clear trend to reduce abdominal hysterectomies for vaginal and laparoscopic.

### KEYWORDS

Hysterectomy. National survey. Evaluation

### INTRODUCCIÓN.

La histerectomía es la intervención quirúrgica ginecológica más frecuente, en Estados Unidos de América más del 40% de las histerectomías son por procesos benignos. La histerectomía abdominal total (HAT) ha sido la técnica clásica pero la necesidad de realizar una larga incisión, los frecuentes trastornos en la recuperación de la motilidad abdominal, la mayor frecuencia de dolor postoperatorio, el aumento de la estancia hospitalaria y una recuperación más prolongada están cambiando esta técnica por otras mínimamente invasivas tales como la histerectomía vaginal o la laparoscópica(1,2,3).

Con el fin de saber hasta que punto las técnicas mínimamente invasivas se han implantando en nuestro país, se ha realizado una encuesta sobre las técnicas utilizadas para la práctica de la histerectomía en procesos no malignos.

### CORRESPONDENCIA:

Dr. Pedro de la Fuente Pérez  
C/ Zeus nº 15. Monterozas.  
Las Rozas. 28230 Madrid  
E-mail: pfuentebitaine@gmail.com

**MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó una encuesta a 16 de los grados hospitalares españoles, 15 públicos y 3 privados, los hospitales que han intervenido son los siguientes:

1 Hospital General de Segovia (Recardo Santamaría). 2 Hospital Puerto del mar de Cádiz (Rafael comino). 3 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Alejandro Novo). 4 Hospital 12 de Octubre (Jesús Jiménez). 5 Hospital Arquitecto Marcide (Francisco Javier Martínez Pérez Mendaña). 6 Hospital Millenium de Sanitas (Eduardo Cabrillo). 7 Hospital Universitario Central de Asturias (Secundino Villaverde). 8 Hospital Universitario de Alicante (Pedro Acien). 9 Hospital Materno Infantil de Gran Canarias (José Ángel García Hernández). 10 Hospital Reina Sofía de Córdoba (Santiago Carrasco). 11 Hospital Gregorio Marañón (Luis Ortiz Quintana). 12 Hospital Vall d'Hebron (Javier de la Torre). 13 Hospital Clinic de Barcelona (Francisco Carmona). 14 Hospital La Paz (Javier Santiesteban). 15 Hospital Universitario de San Carlos (José Antonio Vidart). 16 Hospital Monte Príncipe (María Luisa Cano). 17 Hospital Univesitario de Álava sede Santiago de Vitoria. (Iñaki Lete). 18 Hospital Universitario de Basurto de Bilbao Jesús Hilario de la Rosa.

La encuesta consta de 12 preguntas sobre el tipo de histerectomía realizado en procesos benignos, frecuencia y algunos aspectos técnicos.

**RESULTADOS.**

Las preguntas formuladas y su resultado son los siguientes:

**ENCUESTA SEGO SOBRE HISTERECTOMIA EN PROCESOS NO MALIGNOS****1. ¿En mujeres pre-menopausicas con mas de 45 años, que tipo de histerectomía proponen con ovarios normales y sin factores de riesgo de Ca colli?.**

- Histerectomía total simple .....	12	.....66.6%
- Histerectomía total con anexectomía .....	1	.....5.6%
- Histerectomía subtotal simple .....	1	.....5.6%
- Histerectomía subtotal con anectomía ....	3	.....16.6%
- Se discute con la paciente.....	1	.....5.6%

**2. ¿En mujeres post-menopausicas ¿que tipo de histerectomía proponen con ovarios normales y sin factores de riesgo de Ca colli?.**

- Histerectomía total simple .....	3	.....16.6%
- Histerectomía total con anexectomía .....	9	.....50.0%
- Histerectomía subtotal simple .....	1	.....5.6%
- Histerectomía subtotal simple con anexectomía .....	3	.....16.6%
- Histerectomía total con anexectomía si >de 55 años .....	1	.....5.6%
- Se discute con la paciente .....	1	.....5.6%

**3. ¿Qué tipo de histerectomía realizan con mas frecuencia?**

- Abdominal.....	6	.....33.3%
- Vaginal.....	1	.....5.6%
- Laparoscópica .....	7	.....38.9%
- Las tres por igua .....	1	.....5.6%
- Abdominal y vaginal.....	1	.....5.6%
- Vaginal y laparoscópica .....	2	.....11.1%

**4. ¿Realizan histerectomía robotizada?**

- Si.....	2	.....11.1%
- No .....	16	.....88.9%

**5. ¿Qué porcentaje de histerectomía abdominales realizan?**

- Menos del 14% .....	7	.....38.9%
- Entre el 15 % y el 50% .....	6	.....33.3%
- Entre el 51% y el 74% .....	4	.....22.2%
- En mas del 75%.....	1	.....5.5%

**6. ¿Qué porcentaje de histerectomía vaginal realizan?**

- Menos del 14% .....	7	.....38.9%
- Entre el 15 % y el 50% .....	8	.....44.4%
- Entre el 51% y el 74% .....	2	.....11.1%
- En mas del 75%.....	1	.....5.6%

**7. ¿Qué porcentaje de histerectomía laparoscópica realizan?**

- Menos del 14% .....	5	.....27.8%
- Entre el 15 % y el 50% .....	7	.....38.9%
- Entre el 51% y el 74% .....	2	.....11.1%
- En mas del 75%.....	4	.....22.2%

**8. ¿Qué porcentaje de histerectomía vaginal ayudada por laparoscópica realizan?**

- Menos del 14% .....	15	.....83.3%
- Entre el 15 % y el 50% .....	2	.....11.1%
- Entre el 51% y el 74% .....	1	.....5.6%
- En mas del 75%.....	0	.....0.0%

**9. ¿Qué tipo de cierre de vagina realizan?**

- La dejan abierta .....	0	.....0.0%
- Suturen después de incisión con bisturí frío .....	8	.....44.4%
- Incisión con bisturí eléctrico y sutura.....	10	.....55.6%
- Incisión con bisturí y deja abierta la vagina .....	0	.....0.0%

**10. Realizan sistemáticamente profilaxis con antibióticos**

- Si .....	17	.....84.4%
- No .....	1	.....5.6%

**11. Realizan sistemáticamente profilaxis de trombosis con heparina**

- Si .....	12	.....66.7%
- No .....	6	.....33,3%

**12. Media de días de hospitalización desde el día de la intervención al alta.**

- Menos de 4 días .....	14	.....77.8%
- Entre 4 y 5 días .....	4	.....22.2%
- Entre 6 y 7 días .....	0	.....0.0%
- Mas de 7 días .....	0	.....0.0%

**COMENTARIOS.**

A la luz de estos resultados cabe hacer los siguientes comentarios.

### HISTERECTOMÍA TOTAL O SUBTOTAL?

La HAT incluye la extirpación del cuello es mientras que en histerectomía abdominal subtotal (HAS) se conserva el cérvix. La HAT se consideraba una forma de profilaxis del cáncer de cuello pero, dada la eficacia de los métodos de screenig para el cáncer de cérvix, se ha planteado la histerectomía subtotal (HS) como mejor técnica para preservar la sexualidad, evitar complicaciones, disminuir la pérdida de sangre, acortar el tiempo quirúrgico y, a largo plazo, disminuir la disfunción del suelo pélvico. En Finlandia en ocho años se incrementó el 10%(4) y en Dinamarca el 30% de los ginecólogos prefieren la HS(5). En el estado de Nova York, entre 1990 y 1996, las HAT pasaron de una frecuencia del 34.0% al 28.4% y las HS se multiplicaron casi por cinco pasando del 0.62% hasta el 3.07%(6).

En un meta-análisis realizado por Kives y cols. con el título de "supracervical hysterectomy" llegan a las siguientes conclusiones: 1) la histerectomía subtotal no debe recomendarse como una técnica superior a la histerectomía total para la prevención de complicaciones perioperatorias de las vías urinarias bajas (nivel de evidencia IB). 2) la histerectomía supracervical puede asociarse con menor pérdida hemática, menor tiempo operatorio aunque no fue significativo; no puede recomendarse como superior a la histerectomía total para evitar las complicaciones postoperatorias, (nivel de evidencia IB). 3) a las mujeres que se les realiza una histerectomía supracervical se debe advertir que pueden tener pérdidas hemáticas periódicas después de la cirugía (nivel de evidencia IIB). 4) debe advertirseles que requieren screening citológico después de la cirugía.(nivel de evidencia IIB). 5) las mujeres que requieren una histerectomía y que tienen una historia de citologías anormales deben ser advertidas de las desventajas de la histerectomía supracervical(7). Resultados parecidos encuentran en su meta-análisis Magali y cols. en él concluyen que no existe evidencia científica de que la HS disminuya el riesgo de desarrollar incontinencia urinaria de esfuerzo en comparación con la HT(8). Mas reciente mente Lermann y cols., aplicando el test del Breve Perfil de la Función Sexual Femenino (B-PFSF), compararon la prevalencia de hipo actividad sexual con cinco técnicas de histerectomía, incluida la subtotal, y no observaron diferencias(9). Por último en la revisión de la Cochrane del 2012, los autores concluyen que no se confirma la percepción de que la HS ofrezca más ventajas en cuanto a la repercusión sobre la sexualidad, la función urinaria e intestinal, pero son más frecuentes las pérdidas hemáticas con la histerectomía total(10).

En los hospitales encuestados el 21% realizan HS cuando hace algún tiempo se realizaba casi por sistema la total. Este cambio se debe al mejor conocimiento de la etiopatogenia del cáncer de cerviz, a la eficacia de su diagnostico precoz, a la creencia de que disminuye la incidencia de trastornos de la función pélvica y menor interferencia en la sexualidad y, por último ser de mas fácil realización.

### ¿HISTERECTOMÍA CON EXTIRPACIÓN DE OVARIOS?

En Estados Unidos de America en 1990 el 55% de las histerectomías por procesos benignos se acompañaron de ooforectomía bilateral y el 38% en mujeres menores de 45 años(11); aunque la profilaxis del cáncer de ovario mediante la anexectomía bilateral solo esta justificada en mujeres con riesgo genético en el resto no tiene ningún beneficio sobre la salud(12).

Por el contrario, la ooforectomía bilateral en mujeres premenopáusicas provoca un síndrome menopáusico, por regla general, más acusado e incrementa riesgo cardiovascular(13). El estudio Noruego (HUNT-2) se compara la prevalencia de síndrome metabólico y el índice cardiovascular de Framingham en dos grupos de mujeres menores de 50 años: uno con histerectomía y ooforectomía bilateral, el otro con ooforectomía conservando

el útero y observaron una alta prevalencia de síndrome metabólico e incremento del índice cardiovascular de Framingham en los dos grupos comparado con mujeres de la misma edad con útero y ovarios intactos; concluyen que la ooforectomía bilateral antes de los 50 años aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en comparación con la población general(11). Estos resultados han sido confirmados por los mismos autores con reciente publicación con una media de seguimiento de 14 años, pero manifiestan la necesidad de estudios longitudinales que confirmen sus datos(14).

Aunque son evidentes las ventajas de conservar los ovarios en mujeres premenopáusicas a las que se les practica una histerectomía por un proceso benigno se les debe de informar de la posibilidad de padecer un fallo ovárico precoz. En el trabajo de Moorman y cols estudian la función ovárica en 406 mujeres entre 30 y 47 a las que se había realizado histerectomía conservando los ovarios y las comparan con un grupo de 465 de la misma edad con útero y ovarios intactos, se las controló anualmente durante 5 años; llegan a la conclusión de que la histerectomía aumenta el riesgo de fallo ovárico precoz y que tanto el médico como la paciente deben tenerlo en consideración(15).

Como puede comprobarse en los Hospitales encuestados se tiene presente la función ovárica en las mujeres premenopáusicas ya que solamente realizan anexectomía en el 21% de los hospitales; por el contrario en las postmenopáusicas se eleva al 71%, en casi el 30% restantes se tiene mas en cuenta la función endocrina que el riesgo de cáncer de ovario o de quistes benignos.

### TIPOS DE HISTERECTOMÍA.

De los tres tipos de histerectomía: abdominal (HA), vaginal (HV) y laparoscópica (HL), esta última puede ser histerectomía vaginal ayudada por laparoscopia, no se llega a ligar las arterias uterinas (HVAL) o histerectomía laparoscópica total (HLT) en la que por laparoscopia se ligan las uterinas, se secciona la vagina, se cierra y se extrae la pieza con morcelador. Entre la HVL y la HTL existen una serie de variedades según se ligan las uterinas, se seccione la vagina por laparoscopia o, una vez concluida la histerectomía se extraiga la pieza por vía vaginal.

Las diferentes técnicas de histerectomía pretenden disminuir la morbilidad, el tiempo quirúrgico, el dolor, estancia operatoria, vuelta a la actividad normal y menor costo. En una revisión de la Cochrane de 2009 que incluyen 4.495 pacientes encontraron resultados favorables para la HV frente a la HA una media de 1.1 día menos de estancia en el hospital, menos episodios febriles inespecíficos y vuelta a su actividad normal con una diferencia media de 9.5 días. A favor de HL frente a la HA encuentran menor pérdida de sangre (media 45 ml), menor descenso de hemoglobina (media 0.55 g/dl), menor estancia hospitalaria (media 2.0 días), vuelta a la actividad normal (media 13.6 días), menos infecciones de pared, pero el tiempo de quirófano fue mas largo (media 20.3 min.). No encontraron beneficios de la HL frente a la HV, las únicas diferencias fueron un mayor tiempo quirúrgico mas largo (media 39.3 min.) y una mayor pérdida de sangre en la HL. Los autores concluye de que la HV es preferida frente a la HA; cuando aquella no es posible la HL puede sustituir a la HA sin embargo tiene el inconveniente de tener un tiempo quirúrgico mas largo, no obstante el tipo de histerectomía debe ser discutido entre la paciente y el cirujano(16).

Uno de los pocos trabajos prospectivos y randomizado es el de Drahonovshy y cols., en él se comparan los resultados de tres técnicas poco invasivas: la HV, la HVAL y la HTL encontraron los siguientes resultados: 1) el tiempo quirúrgico menor fue para la HV vaginal con una duración media de 66 min. a 85 y 111 min. para la HVAL y HTL respectivamente (p < 0.0001). 2) la media de pérdida de hemoglobina el tercer día de la intervención fue de 10.1 g/L 17.5 g/L y 15.0 g/L (p < 0.05)

respectivamente no encontraron diferencias en el porcentaje de transfusiones, infecciones, hematoma de cúpula ni días de estancia hospitalaria. Concluyen que la preferible es la HV y cuando es necesario la extirpación de los anejos posiblemente la HVAL tenga ventajas sobre la HV, la HTL no ofrece grandes ventajas y requiere una mayor experiencia en cirugía laparoscópica(17). Las dificultades que presenta la histerectomía vaginal para la extirpación de los anejos y cuando existen adherencias como en algunos casos de endometriosis pueden ser superadas por la histerectomía laparoscópica.

### HISTERECTOMÍA ROBOTIZADA.

El "da Vinci" (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, USA) es el único robot comercializado para cirugía ginecológica, aprobado por Comité Europeo en 1999 y por la Food and Drug Administration (FDA) en 2005. A partir de estas fechas se ha utilizado para realizar diferentes intervenciones tales como histerectomía por procesos benignos y malignos, sacropexia e hysteropexia en casos de prolapso, miomectomía, cirugía tubárica y cirugía anexial.

En un reciente meta-análisis se recogen 13 trabajos de histerectomía radical, siete de histerectomía simple y otros 13 de histerectomía total con nódulos miomatosos(18). En la tabla nº 1 se exponen los resultados de este meta-análisis, comparando la histerectomía con la clásica con laparotomía, en la primera robótica el tiempo operatorio es mayor pero el la pérdida de sangre, número transfusiones, complicaciones y días de estancia hospitalaria es menor.

Comparando la histerectomía laparoscópica en procesos benignos con la robótica no se encuentran diferencias en cuanto a morbilidad, lesiones de órganos vecinos, pérdida hemática y número transfusiones, calidad de vida y tiempo en recuperar la actividad normal(18). Por el contrario la duración del tiempo quirúrgico es mayor con la histerectomía robótica(18,19,20) este alargamiento de tiempo se achaca al tiempo necesario para conectar el da Vinci y a la menor experiencia con este tipo de cirugía. La duración de la hospitalización es similar con ambas técnicas con estancias medias de 1.2 (0.52) vs 1.4 (0.56).Tabla nº 2. En las mujeres obesas la histerectomía robótica por procesos benignos ha demostrado ser eficaz y con escasa morbilidad(21,22).

La histerectomía con el da Vinci tiene un mayor costo; Pasic y cols. en su estudio encuentra un costo adicional de 3.000 \$ en relación con la HL(23). La reciente revisión de Cochrane concluye que la histerectomía robótica asistida en procesos benignos no esta justificada frente a la HL(24).

### TIPO DE HISTERECTOMÍA Y DEHISCENCIA DE VAGINAL.

La dehiscencia de vagina es una de las complicaciones mas serias que pueden darse después de una histerectomía, cuando se asocia con evisceración, peritonitis o se produce una isquemia mesentérica pueden hacer necesaria la resección de asas intestinales. Aunque en muchos casos no se identifica ningún factor de riesgo en los últimos años se ha señalando la influencia de la vía, tipo de corte de la vagina así como el tipo de sutura.

Es una complicación rara así, en el estudio multicéntrico italiano sobre 12.398 histerectomías encuentran 38 casos lo cual da una incidencia del 0.3% que vario según el tipo de histerectomía: en las histerectomías 3.573 HL encontraron 23 casos (0.64%), entre las 4.291 abdominales 9 casos (21%), y en las 4.534 vaginales otros 6 (0.13%)(25). En otras series la incidencia varia entre el 0.14% y el 4.1% (26,27); así en las histerectomías robóticas y vaginales oscila entre 1-4% mientras que estudios que incluyen todo tipo de histerectomía va desde el 0.14% al 0.27%(26,28). Hay que tener en cuenta que estas incidencias se han hecho recopilando publicaciones en las que el número

de casos es menor de cuatro, no siempre son seleccionados con el mismo criterio(29) y dada la demora en su aparición que varia desde 2 semanas hasta 1.6 años después de la histerectomía, hacen difícil el estudio de esta complicación(30).

En las publicaciones mas antiguas la incidencia de dehiscencia de vagina en las histerectomías totales laparoscópicas y en las robóticas son bajas 0.2% y 0.032 respectivamente(28,31); pero en las mas recientes la incidencia aumenta al 4.9% para las laparoscópicas y del 3% para la robóticas, comparadas con al 0.12% para la abdominal y el 0.29% para la vaginal(32). Hay un trabajo en el que se describe que el riesgo de dehiscencia de vagina para la HTL aumenta 21 y 53.2 veces en relación con HV y con la HA respectivamente(26). No obstante no existen trabajos prospectivos y randomizados para poder demostrar con evidencia estos resultados.

Se ha involucrado al tipo de incisión y sutura de la vagina con la incidencia de dehiscencia, en la HTL y en la robótica la incisión de la vagina se hace con electro cauterización o con láser, ambas técnicas producen una zona de necrosis que puede influir en cicatrización. Cronin y col.(29) proponen ciertas medidas para disminuir el riesgo de dehiscencia de vagina: 1) Utilizar corriente continua de baja intensidad con el fin de neurotizar lo menos posible el borde de la vagina. 2) Realizar la hemostasia con sutura y no emplear la electrocoagulación para la hemostasia de la vagina. 3) Suturar la vagina con dos capas de Polidioxanona. 4) Sutura bidimensional con una hebra de polidioxana con una aguja en cada extremo, se aproximan ambos bordes desde el ángulo izquierdo hacia el derecho incorporando los ligamentos uterosacros cuidando que cada puntada atravesie el epitelio, se corta la aguja y se recupera la segunda con la cual se realiza una segunda sutura incorporando el peritoneo posterior.

En un reciente estudio retrospectivo se llega a la conclusión de que el prolapso de cúpula vaginal es menos frecuente en la histerectomía laparoscópica y robótica, los autores lo atribuyen al método de corte de la colpotomía y al del cierre de la vagina(33).

### CONCLUSIONES.

- Casi todos los hospitales, en mujeres mayores de 45 años con procesos benignos, practican histerectomía total. Solo tres realizan subtotaletales y en uno previa discusión con la paciente.
  - La histerectomía con doble anexectomía se practica excepcionalmente en mujeres premenopausicas mientras en las postmenopausicas la gran mayoría la realizan, algunos fijan mas que la edad para realizarla por encima de los 55 años.
  - Se observa una clara tendencia a disminuir las histerectomías abdominales a favor de las vaginales y laparoscópicas.
  - La histerectomía vaginal ayudada por laparoscopia o la laparoscópica es practicada de forma mayoritaria en la mayoría de los hospitales.
  - La histerectomía robotizada se practica raramente debido a no disponer del Da Vinci y los pocos hospitales que disponen de él suelen utilizarlo únicamente en los procesos malignos.
- La profilaxis con antibióticos es utilizada mayoritariamente aunque existe una minoría que solo lo utiliza en casos particulares.
- La profilaxis de trombosis solo la realizan un poco mas de la mitad de los hospitales.
  - La estancia media en más, de las tres cuartas partes de los hospitales, es menor de 4 días. Esta tendencia esta motivada en gran parte por el incremento de la cirugía laparoscópica.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Zhu L, Lang JH, Liu CY, Shi H, Sun Z, Fan R. Clinical assessment for three routes of hysterectomy. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:377-380.
2. Benassi L, Rossi T, Kaihura C, et al. Abdominal or vaginal hysterectomy for enlarged uteri: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1561-1565.
3. Harmanli O, Gentzler C, Byun S, Dandolu V, Grody M. A comparison of abdominal and vaginal hysterectomy for the large uterus. *Int J Gynecol Obstet*. 2004;87:19-23. Sills ES, Saini J, Applegate MS, McGee M,
4. Gretz HF 3rd. Supracervical and total abdominal hysterectomy trends in New York State:1990-1996. *J Urban Health* 1998;75:903-10.
5. Gimbel H, Ottesen B, Tabor A. Dnish Gynecologists' opinion about hysterectomy on benign indication: results of a survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1123-31.
6. Sills ES, Saini J, Applegate MS, McGee M, Gretz HF 3rd. supracervical and total abdominal hysterectomy trends in New York State: 1990-1998. *Urban Health* 1998; 75: 903-10.
7. Kives ES, Lefevbre G, Wolfman W, Leylan N, Allaie C et al. Supracervical hysterectomy. *J. Obstet Gynecol Can* 2010; 32: 62-8.
8. Robert M, Soraisham A, Sauve R. Postopararive urinary incontinence after total hysterectomy or supracervical hysterectomy: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 254.e1- 264.e5.
9. Lermann J, Häberle L, Merk S, Henglein K, Beckmann MVV et al. Comparison of prevalence of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in women after five different hysterectomy procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; Jan 9 (Epub ahead of print).
10. Lethaby A, Mukhonpadhyay A, Naik R. Total versus subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions. *Cochrane Database Sys Rev* 2912; 4: CD004993.
11. Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: Acontrolled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 377-83.
12. Das N, Kay VJ, Mahmood TA. Current knowledge of risks and benefits of pophylytic oophorectomy at hysterectomy for benign disease in United Kingdom and Republic of Ireland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 109: 76-9.
13. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risk. 2007; 14: 562-6.
14. Dorum A, Cvancarova M Liavaag AH, Dahl AA. Association between hysterectomy with ovarian preservation and cardiovascular disease in Norwegian population-base sample. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 75: 61-7.
15. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1271-9.
16. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Sys Rev*. 2009 jul 8; (3): CD003677.
17. Drahonovsky J, Haakova L, Otcenasek M, Krofta L, Kucera E, Feyereisl J. Aprospective randomized comparison of vaginal hysterectomy, laparoscopically assisted vaginal hysterectomy, and laparoscopic hysterectomy in women with benign uterine disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148: 172-6.
18. O'Neill M, Moran PS, Teljeur C, O'Sullivan OE, O'Reilly BA et al. Robot-assisted hysterectomy compared to open and laparoscopic approaches: systemic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2012 Jan 5 (Epub ahead of print).
19. Paraiso MF, Ridgeway B, Park AJ, Jelovsek JE, Barber MD et al. A randomezed trial comparing conventional and robotically assisted total laparoscopic hysterectomy. *Am J Obstet necol* 2013 Feb 5 (Epub ahead of print).
20. Sarlos D, Kots L, Stevanovic N, von Felten S, Schär G. Robotic compared with conventional laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;120:604-11.
21. Nawfal AK, Orady M, Eisenstein D, Wegienka G. Effect on body mass index on robotic-assisted laparoscopic hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:328-32.
22. Gallo T, Kashani S, Patel DA, Elshawi K, Silasi DA, Azodi M. Robotic assisted laparoscopic hysterectomy: outcomes in obese and morbidly obese patients. *JLS* 2012;16: 421-7.
23. Pasic RP, Rizzo JA, Fang H, Ross S, MooreM, Gunnarsson C. Comparing robot-assisted with conventional laparoscopic hysterectomy: impact on cost and clinical outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:730-8.
24. Liu H, Lu D, Wang L, Shi G, Song H, Clark J. Robotic surgery for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2-26
25. Uccella S, Ceccaroni M, Cromi A, Malzoni M, Berretta R et al Vaginal cuff dehiscence in hysterectomy: effect of different types of colpotomy and vaginal closure *Obstet Gynecol* 2012; 120: 516-23.
26. Hur NC, Guido RS, Mansuria SM, Hacker MR, Sanfilippo JS, Lee TT. Incidence and patient characteristics of vaginal dehiscence after different modes of hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 311-7.
27. Kho RM, Akl MN, Cornella JL, Magtibay PM, Wechter ME, Mafrina JF. Incidence and characteristics of patients with cuff dehiscence after robotic procedures. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 231-5.
28. Iaco PD, Ceccaroni M, Alboni C, Roset B, Sansovini M et al. Transvaginal evisceration after hysterectomy: is vaginal cuff cloture associated with a reduced risk?. *Eur J Obstet Gynecol Reorid Biol* 2006; 125: 134-8.
29. Cronin B, Sung VW, Matteson KA. Vaginal cuff dehiscence: risk factors and management. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 284-8.
30. Agdi M, Al-Ghafri W, Antolin R, Arrington J et al. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009; 16: 313-7.
31. Croak AJ, Gebhart JB, Klingele CJ, Schroeder J, Lee RA, Podratz KC. Characteristics of patients with vaginal rupture and evisceration. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 572-6.
32. Nick AM, Lange J, Frumovitz M, Soliman PT, Schmeler KM et al. Rate of vaginal cuff separation following laparoscopic or robotic hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2011;120: 47-51.
33. Koo Y-J, Kimo D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Mam J-H. Vaginal caff dehiscencia after vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:248-252.

## Artículo Original

# Gestantes adolescentes atendidas en un hospital terciario de Madrid entre 2006 y 2012

*Pregnant adolescents attended at a tertiary hospital in Madrid between 2006 and 2012*

**García C., Aluja A., Pintado P., Hernández M.C., De León-Luis J., Ortiz-Quintana L.**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid

### RESUMEN

**Objetivos:** Comparar el porcentaje de partos en adolescentes de nuestro centro con el de Madrid y España, y el de España con algunos países europeos.

**Material y Métodos:** Se recogieron los partos de madres  $\leq 20$  años atendidos en nuestro centro durante 2006-2012, comparándolos con los de Madrid y España. Además, se compararon los datos nacionales con los de algunos países Europeos.

**Resultados:** En nuestro centro se atendieron 1,72 veces más partos de adolescentes que en Madrid y 1,44 veces más que en España. A partir de 2008 estos partos descendieron, sobretodo en  $< 15$  años. El porcentaje de partos en madres adolescentes en España se encuentra entre los valores medios de Europa.

**Conclusión:** Pese a que se atendieron en nuestro centro un mayor porcentaje de partos adolescentes, múltiples factores han provocado que el porcentaje de estas pacientes esté descendiendo. Se recomienda la publicación de datos por otros centros.

### PALABRAS CLAVE

Embarazo adolescente. Parto en la adolescencia. Embarazo de riesgo. Campaña de salud.

### ABSTRACT

**Objectives:** To compare the percentage of teen-births attended in our center with the data published by Madrid and Spain, and Spain with some European countries.

**Material and Methods:** teen-births  $\leq 20$  years old attended in our center between 2006-2012 was collected to compare it with those percentages published in Madrid and Spain. The National percentage of teen-births was compared with other countries in the European Union.

**Results:** In our center were treated 1,72 fold teen-births than in Madrid and 1,44 fold than in Spain. From 2008, there is a decline in the percentage of teen-births, especially in teen-births  $< 15$  years old. The percentage of teen-births in Spain is placed at the European mean.

**Conclusion:** Our hospital has treated a slightly higher number of teen-births. The trend in the frequency of these pregnancies has been downwards although possible causes of this decline are described. We encourage other centers to publish their data.

### KEY WORDS

Teen pregnancy. Teen delivery. High-Risk pregnancies. Health campaigns.

### INTRODUCCIÓN

Cada año 16 millones de mujeres de entre 15 y 20 años dan a luz en el mundo, lo que representa el 11% de los partos a nivel mundial (1). En estas gestantes se ha objetivado un mayor riesgo de morbilidad materno-perinatal (2-6,7), el cual es mucho más llamativo a edades más precoces, como en las menores de 15 años, de las cuales son pocas las cifras publicadas (2, 5, 7-9). Los países desarrollados tan solo aportan el 5-10 % del total de las madres de entre 15 y 20 años (1) y en los últimos 50 años la tendencia general ha sido el descenso. Sin embargo, en la última década, esta tendencia no ha sido patente en países como Reino Unido, que se ha mantenido en un 3%, o España, en la que han aumentado las cifras de partos en adolescentes entre el 2000 y 2007, pasando del 9,82/1000 en 2001 al 12,75/1000 en 2007(10).

A pesar de que en España la cobertura sanitaria es universal y gratuita, se desconoce cuáles son las cifras de gestantes adolescentes atendidas en un hospital terciario, incluyendo a pacientes por debajo de los 15 años puesto que suponen un grupo de mayor morbilidad

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. Juan De León-Luis**

Departamento de Obstetricia y Ginecología

Hospital General Gregorio Marañón

Universidad Complutense de Madrid

Calle O'Donnell, 48, Planta 0, Bloque C. 28009, Madrid.

Tif.: (+34) 915290218

Email: jdeleonluis@yahoo.es

materno-perinatal. Las implicaciones de salud en estas gestantes van más allá de la repercusión social y familiar, teniendo incluso interés jurídico y económico.

El objetivo principal de este estudio es describir la evolución del porcentaje de partos en gestantes con edades  $\leq 20$  años, consideradas como madres adolescentes (MA), y en menores de 15 años (MA15) que fueron atendidas en nuestro centro durante la última década. Como objetivo secundario se compararon los porcentajes de partos en MA y MA15 atendidos en nuestra maternidad con los datos de la Comunidad de Madrid y con los datos nacionales. Además, se recogieron los datos de las pacientes gestantes entre 15 y 19 años de nuestro país, comparándolos con los datos de otros países europeos.

### RESULTADOS

Durante el periodo de estudio el total de partos atendidos en nuestro hospital fue de 48.775. Se registraron 2763 MA, que representaron el 5,67% (IC 95%: 5,46-5,87), y 43 MA15, que a su vez representaron el  $8,82 \times 10^{-4}$  (IC 95%: 6,55-11,87).

La figura 1 describe la distribución del porcentaje de partos de MA en los distintos niveles (HGUGM, Comunidad de Madrid y España) durante el periodo de estudio. El total de partos en la Comunidad de Madrid fue de 516.773 con MA de 16.983, representando el 3,29% (IC 95%: 3,24-3,34). El total de partos a nivel nacional, fue de 3.403.482, con MA de 133.980, representando el 3,94% (IC 95%: 3,92-3,96).

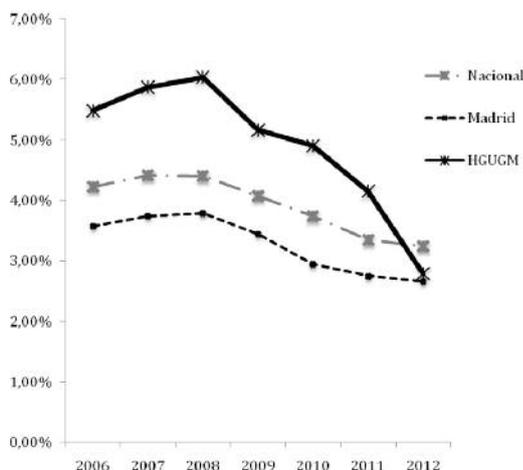


Figura 1. Distribución porcentual de los partos en madres adolescentes a nivel nacional, a nivel de la Comunidad de Madrid y a nivel del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los porcentajes de MA a nivel del HGUGM respecto a la Comunidad de Madrid y a nivel nacional, así como de la Comunidad de Madrid respecto a nivel nacional con una  $p < 0,0001$ .

La figura 2 describe la distribución del porcentaje de partos de MA15 en los distintos niveles (HGUGM, Comunidad de Madrid y España) durante el periodo de estudio. El total de partos de MA15 en la Comunidad de Madrid fue de 183, representando el  $3,54 \times 10^{-4}$  (IC 95%: 3,06-4,09). El total de partos a nivel nacional de MA15, fue de 1.036, representando el  $3,04 \times 10^{-4}$  (IC 95%: 2,86-3,23).

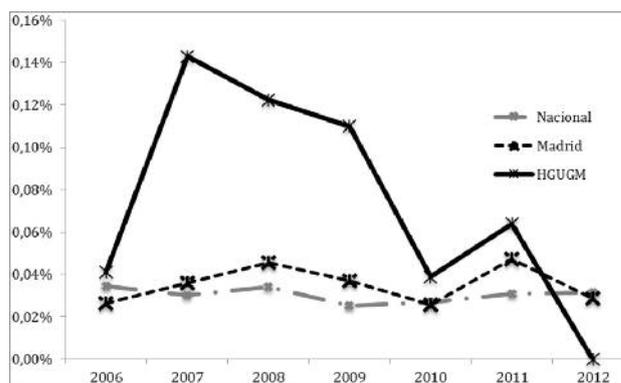


Figura 2. Distribución porcentual de los partos en madres menores de 15 años a nivel nacional, a nivel de la comunidad de Madrid y a nivel del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

Se encontraron diferencias significativas en la comparación de los porcentajes de MA15 a nivel del HGUGM con la Comunidad de Madrid y con España ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la comparación del porcentaje entre la Comunidad de Madrid y España, con una  $p$  de 0,0589.

Haciendo un análisis pormenorizado de la figura 1 se objetiva un descenso en el porcentaje de partos en MA atendidos en los tres niveles (HGUGM, Comunidad de Madrid y España), siendo más llamativo en nuestro centro a partir de 2008, pasando de un 6,1% a un 3% en 2012. Por otra parte, en la figura 2, los porcentajes de MA15 se han mantenido constantes en la Comunidad de Madrid y en España. Sin embargo, el porcentaje de MA15 atendido en nuestro centro se ha visto sometido a distintos cambios con un descenso llamativo en los dos últimos años, no atendándose ninguna paciente MA15 en 2012.

La figura 3 describe los cambios del porcentaje de gestantes de 15 a 19 años en España, Unión Europea, Francia, Reino Unido, Grecia, Italia y Portugal durante 2006-2012. Se aprecia una tendencia a la disminución del porcentaje de partos en adolescentes en todos los países a estudio, salvo en Reino Unido y Grecia que se mantiene estable.

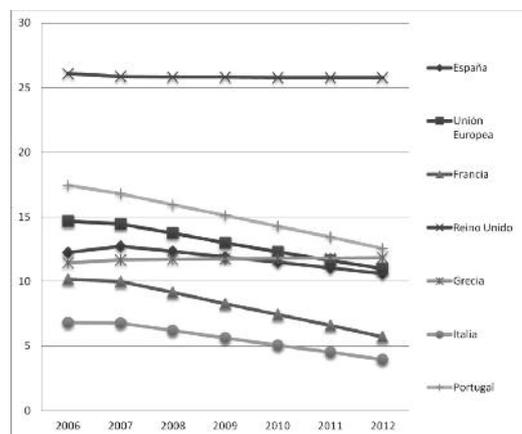


Figura 3. Porcentaje de recién nacidos por cada 1000 mujeres entre 15 y 19 años en España, Unión Europea, Francia, Reino Unido, Grecia, Italia y Portugal de 2006 a 2012.

En la tabla 1 se pone de manifiesto que en el 2012 España tuvo 10,6 nacimientos de gestantes entre 15-19 años por cada 1000 mujeres, situándose por debajo de la media europea que es de 11,01 por 1000. El país que presentó la frecuencia más alta fue Reino Unido con 25,76 por 1000 y la más baja Italia con 3,96 por 1000.

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados ponen de manifiesto que en el HGUGM entre 2006 y 2012, se atendieron 1,72 veces más partos de MA que en la Comunidad de Madrid y 1,44 veces más que a nivel nacional (Figura 1). Estas diferencias fueron más llamativas en el grupo de pacientes MA15, siendo 2,49 y 2,90 veces mayor, respectivamente (Figura 2). Con respecto a algunos países europeos, España se encuentra en el nivel medio en la tasa de madres entre 15 y 19 años, siendo dos veces menor que Reino Unido y tres veces mayor que Italia (Figura 3).

Dada la repercusión que tienen estos embarazos, numerosos gobiernos han implementado medidas con el objetivo de reducir el número de madres adolescentes, basadas fundamentalmente en el acceso de los jóvenes a métodos anticonceptivos y a una adecuada educación sexual. En los Países Bajos, que posee una de las tasas más bajas de Europa de MA, la educación sexual comienza en la escuela primaria (1). En España, desde 1995 se repiten periódicamente las campañas de salud sexual por parte del Ministerio de Sanidad, teniendo como población diana a los adolescentes (11). Junto a las mejoras en educación y salud, es posible que sumado al efecto de que a partir del 2009 se inició la dispensación sin receta de la píldora postcoital, estemos observando una disminución en el porcentaje de partos MA en las últimas décadas. Algo que contrasta con los resultados obtenidos en el Reino Unido, que actualmente es el país de Europa occidental con la tasa más alta de embarazos adolescentes (1). En el Reino Unido se comenzó a aplicar en el año 2000 la Campaña "The Teenage Pregnancy Strategy" (12), sin embargo, dicha herramienta ha resultado ineficaz hasta el momento ya que, tal y como demuestran los datos de la tabla 1, la cifra de recién nacidos de madres entre 15 y 19 años se han mantenido estable durante los años 2006 a 2012.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Reino Unido y el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) de Estados Unidos consideran a las gestantes adolescentes como un grupo de riesgo a las que se les debe brindar una atención médica especializada. Tal y como se ha descrito, este riesgo es inversamente proporcional a la edad materna (2, 5, 7-9), lo que apoya que en nuestro centro se atienda un porcentaje elevado de casos de MA y MA15 dentro de la Comunidad de Madrid y de España, cifras que podrían ser similares a las encontradas en otros hospitales terciarios comunitarios o nacionales. Sin embargo, tras revisar la literatura actual son escasos los artículos publicados sobre MA, y llama particularmente la atención, la falta de datos en menores de 15 años, incluso a nivel mundial, a pesar de ser una población de mayor riesgo.

Queremos poner de manifiesto que es necesario establecer un control más cercano de las gestaciones o partos en las gestantes adolescentes. Como se puede observar en la figura 2, a partir del año 2009 se redujo a más de la mitad el porcentaje de MA15 atendidas en nuestro hospital, llegando a ser de 0 en 2012, a pesar de que en la Comunidad de Madrid y en España dichos porcentajes se mantuvieron relativamente estables. Esto podría deberse a la apertura de 12 nuevos hospitales en la Comunidad de Madrid, la mayoría de ellos inaugurados alrededor de 2008(13) lo cual ha supuesto un 60% más de nuevos centros, diversificando así la atención sanitaria. Desconocemos en que porcentaje estas pacientes pudieron ser atendidas en dichos centros o en la sanidad privada.

Como conclusión, a pesar de que las gestantes MA y MA15 han sido atendidas en un alto porcentaje en nuestro centro, la disminución de la frecuencia de estos partos en los últimos años anima a que el resto de centros publiquen sus datos, tanto a nivel comunitario como nacional, para avanzar en el conocimiento multidisciplinario que creemos indispensable en este tipo de gestaciones. A pesar del descenso en el porcentaje de gestantes adolescentes en la mayoría de los países europeos y España, todavía son necesarias más acciones encaminadas al control y vigilancia de estos embarazos y mucho más en la publicación de los datos referidos a gestantes por debajo de los 15 años.

País	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Porcentaje Medio
España	12,25	12,75	12,32	11,90	11,47	11,05	10,62	11.77
U. Europea	14,68	14,45	13,72	13,00	12,30	11,63	11,01	12.97
Francia	10,15	10,00	9,15	8,29	7,44	6,59	5,73	8.19
R. Unido	26,08	25,85	25,83	25,81	25,79	25,78	25,76	25.84
Grecia	11,43	11,66	11,70	11,74	11,78	11,82	11,86	11.71
Italia	6,81	6,76	6,20	5,64	5,08	4,52	3,96	5.57
Portugal	17,46	16,78	15,94	15,10	14,26	13,41	12,57	15.07

TABLA 1 - Porcentaje de recién nacidos por cada 1000 mujeres entre 15 y 19 años en España, Unión Europea (U. Europea), Francia, Reino Unido (R. Unido), Grecia, Italia y Portugal de 2006 a 2012 y su media

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Adolescent pregnancy: a culturally complex issue. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 405-484.
2. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med* 1995; 332(17):1113-1118.
3. Otterblad Olausson P, Haglund B, Ringbäck Weitof G, Cnattingius S. Premature death among teenage mothers. *BJOG* 2004; 111(8):793-799.
4. Yadav S, Choudhary D, Narayan KC, Mandal RK, Sharma A, Chauhan SS, et al. Adverse Reproductive Outcomes Associated With Teenage Pregnancy. *Mcjill J Med* 2008; 11(2): 141-144
5. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. *BJOG*. 2014; 121 Suppl.1: 40-48.
6. Siegel RS, Brandon AR. Adolescents, pregnancy, and mental health. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27(3):138-150.
7. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. ProSEGO. Embarazo en la adolescencia (Internet). Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2002 (actualizado en feb de 2013; consultado sep 2014). Disponible en: <http://www.prosego.com/index.php>
8. Debras E, Revaux A, Bricou A, Laas E, Tigaizin A, Benbara A, et al. Obstetric and neonatal outcomes of adolescent pregnancies: A cohort study in a hospital in Seine-Saint-Denis France. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014; 42(9):579-584.
9. Olausson PO, Cnattingius S, Haglund B. Does the increased risk of preterm delivery in teenagers persist in pregnancies after the teenage period? *BJOG* 2001; 108:721-725.
10. The World Bank (base de datos en Internet). Washington DC: World Bank Group; (actualizado 2012; consultado jun 2014). Disponible en: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.ADO.TFRT>
11. Jara Rascón J, Alonso Sandoica E. Ética y eficacia en las campañas de salud sexual. *Cuad Bioét.* (serie en Internet). 2008 (consultado sep 2014); XIX (1): 81-93 Disponible en: <http://www.aebioetica.org/rtf/06-BIOETICA-65.pdf>
12. GOV.UK. (Internet). London: Teenage Pregnancy Independent Advisory Group. 15 dic 2010 (consultado jun 2014). Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/181078/TPIAG-FINAL-REPORT.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/181078/TPIAG-FINAL-REPORT.pdf)
13. Vigario A. ¿Sostenible? Madrid ha abierto doce hospitales públicos en sólo diez años. *El economista.es* (serie en Internet). 15 nov 2012; (consultado jun 2014). Disponible en: <http://www.eleconomista.es/interstitial/volver/reform/salud/noticias/4398736/11/12/Sostenible-Madrid-ha-abierto-doce-hospitales-publicos-en-solo-diez-anos.html#.Kku8DORkrHorC7N>

## Caso Clínico

# Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Sobrecrecimiento fetal. Diagnóstico prenatal y revisión

*Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Sobrecrecimiento fetal.  
Diagnóstico prenatal y revisión*

**Zornoza-García V., Luengo-Tabernero A., Alumbrosos-Andújar T., Garrido-Esteban R.A., Anaya-Baz, M<sup>a</sup>A.**

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

### RESUMEN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann es una enfermedad genética que cursa con sobrecrecimiento físico durante los primeros años de vida. En los fetos afectados pueden encontrarse hallazgos ecográficos de sospecha (polihidramnios, macrosomía, onfalocele, macroglosia), lo que permite orientar el diagnóstico.

Está causado por alteración en el sellado de los genes reguladores en el cromosoma 11p15.5. La incidencia se ve incrementada en embarazos conseguidos por técnicas de reproducción asistida.

Los pacientes presentan, además, susceptibilidad a desarrollar tumores embrionarios, el 95% intraabdominales, por lo que precisan un seguimiento cercano al menos hasta los 8 años. La mortalidad puede llegar al 20%.

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Sellado genómico. Diagnóstico ecográfico. Macrosomía fetal. Polihidramnios.

### ABSTRACT

The Beckwith-Wiedemann syndrome is a rare genetic illness that presents physical overgrowth during the earlier years of life. Affected fetuses may show ultrasonographic signs as polyhydramnios, macrosomia, omphalocele, macroglossia, allowing early diagnosis.

It is caused by an abnormal imprinting of the regulating genes in the 11p15.5 chromosome. The incidence is increased in reproductive techniques achieved pregnancies.

The patients also suffer an increased risk of embryonic tumors, especially affecting the abdomen (95%). Close follow-up is precised, at least for 8 years. Mortality can reach up to 20%.

### CORRESPONDENCIA:

**Dra. Vanesa Zornoza García**

Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital General Universitario de Ciudad Real  
Avda. Reyes Católicos, s/n. 13005. Ciudad Real  
Telf: 647866125  
e-mail: vzornoza@hotmail.com

### KEYWORDS

Beckwith-Wiedemann syndrome. Genomic Imprinting. Ultrasonography. Fetal Macrosomia. Polyhydramnios.

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es una enfermedad genética que se caracteriza por un crecimiento desmesurado. Aunque entre los síndromes de sobrecrecimiento es uno de los más frecuentes, tiene una baja incidencia (1/13.700 nacidos vivos), que puede estar infraestimada por los casos de fenotipo incompleto. (1)

Para entender el mecanismo etiológico del SBW es necesario conocer el fenómeno "imprinting" o sellado genómico, que presentan algunos genes. Se trata de un mecanismo por el cual el ADN de cada uno de los dos alelos de un gen es modificado dependiendo según la herencia proceda de un cromosoma materno o paterno. (2)

Así, el SBW está causado por la alteración en el sellado de los genes reguladores del crecimiento en el cromosoma 11 (en la región 11p15.5) que incluye dos dominios(3,4):

- Centro de sellado 1 (IC1). Regula la expresión de:
  - Factor de crecimiento fetal (IGF2), en el alelo paterno.
  - Gen supresor de tumores H19, en el alelo materno.
- Centro de sellado 2 (IC2). Regula la expresión de los genes:
  - CDKN1C.
  - KCNQ10T1.
  - KCNQ1.

Los test de genética molecular pueden identificar alguna de las siguientes alteraciones:

1. Pérdida de metilación en el cromosoma materno en el IC2 (50% de individuos afectados).
2. Disomía uniparental paterna: los dos alelos proceden del padre (20%).
3. Ganancia de metilación en el cromosoma materno en el IC1 (5%).
4. Mutación del alelo materno CDKN1C.
5. Duplicación, inversión o traslocación de la banda 11p15.5 (1%).

El 85% de los casos se produce de manera esporádica. El 15% se transmite de manera autosómica dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable.

La clínica es muy variable y no existe consenso en los criterios de diagnóstico. Algunos autores exigen la presencia de tres criterios mayores o bien dos mayores y al menos uno menor (tablas I y II). (5,6)

La ecografía de alto nivel y la resonancia magnética nuclear intraútero pueden permitir el diagnóstico prenatal (7). Los hallazgos más frecuentes son: macrosomía (90%), polihidramnios (50%), visceromegalia (incluyendo nefromegalia, como en el caso que presentamos más adelante), macroglosia y onfalocele. El 50% de los fetos nace pretérmino. La placenta presenta un tamaño casi doble para la edad gestacional.

#### Criterios mayores.

- Historia familiar (uno o más miembros de la familia con diagnóstico clínico o feto anterior sugestivo de SBW).
- Macrosomía (altura y peso en percentil 97).
- Crecimiento de la parte anterior del hélix y disminución de la posterior.
- Macroglosia.
- Onfalocele/hernia umbilical.
- Visceromegalia intraabdominal (hígado, bazo, riñones, glándula adrenal, páncreas y corazón).
- Tumor embrionario/en la infancia (tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma).
- Hemihiperplasia (sobrecrecimiento asimétrico de una o más partes del cuerpo).
- Citomegalia de la corteza adrenal fetal (hallazgo patognomónico).
- Anormalidades renales (nefromegalia, nefrocalcinosis).
- Displasia mesenquimal de la placenta.
- Paladar hendido (raro).
- Cardiomiopatía (raro).

**TABLA 1** -.Manifestaciones clínicas del SBW. Criterios mayores

#### Criterios menores.

- Prenatalmente: polihidramnios y prematuridad.
- Hipoglucemia neonatal.
- Malformaciones vasculares (nevus flammeus facial).
- Facies característica (hipoplasia mitad de la cara, arrugas infraorbitarias).
- Anomalia cardíaca estructural.
- Diástasis de músculos rectos.
- Edad ósea avanzada.

**TABLA 2** -.Manifestaciones clínicas del SBW. Criterios menores

Hipoglucemia neonatal en el 50%. Aunque en la mayoría es transitoria, en el 5% es persistente.

El riesgo de tumores está incrementado 4 veces en los pacientes con hemihiperplasia o nefromegalia. En el 95% afectan al abdomen y antes de los 4 años de vida. El tumor de Wilms representa el 50% de los casos (aparece en el 5-7% de los niños con SBW), el 95% se diagnostica antes de los 8 años (3). El hepatoblastoma es el segundo en frecuencia.

La mortalidad del recién nacido es del 20%, por prematuridad, hipoglucemia, alteraciones respiratorias y nutricionales, tumores y cardiomiopatía. Después de los 8 años el pronóstico mejora y el peso y la altura se van normalizando progresivamente.

Para confirmar el diagnóstico se debe realizar un cariotipo, que detecta los raros casos de novo, las traslocaciones e inversiones transmitidas por la madre y las duplicaciones derivadas del padre. Sin embargo, el mejor método diagnóstico son las sondas sensibles a metilación para IC1 e IC2, que detectan microdeleciones, microduplicaciones y alteraciones en la dosificación. En los casos familiares y en aquellos que se sospeche SBW pero no se hayan detectado anomalías citogenéticas ni en la metilación, se realiza análisis secuencial de CDKN1C. (4)

Si la sospecha diagnóstica es prenatal, la muestra a analizar se obtiene mediante biopsia corial o amniocentesis.

El diagnóstico diferencial es complejo e incluye desórdenes endocrinos (diabetes mellitus e hipotiroidismo congénito) y otros síndromes de sobrecrecimiento:

1. Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel. Recesivo ligado al X. Cursa con alteración facial ("cara de bulldog"), cardiopatía estructural y de conducción, anomalías esqueléticas (manos y pies cortos, polidactilia, pectus excavatum).
2. Síndrome de Perlman. Autosómico recesivo. Facies hipertrófica (labios evertidos, ojos y puente nasal hundidos). Presenta macrosomía y riesgo de tumor de Wilms. No se han identificado los genes causantes, aunque se han descartado los del SBW.
3. Síndrome de Costello. Facies dismórfica, retraso mental. Articulaciones laxas y cardiopatía estructural (hipertrofia) y funcional (taquicardia).
4. Síndrome de Sotos. Autosómico dominante. Crecimiento excesivo durante los primeros 3 años de vida. Macrocefalia acompañada de retraso motor, cognitivo y social (irritabilidad).
5. Síndrome Maroteaux-Lamy (mucopolisacaridosis tipo VI). Enfermedad de depósito (tesaurismosis), autosómica recesiva. Anomalías esqueléticas graves, pérdida de audición, anomalías visuales, lesiones hepáticas, cardíacas y pulmonares.

#### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una gestante de 34 años, con antecedentes de un parto mediante fórceps, un aborto espontáneo e intervención de apendicectomía. En el embarazo actual, requirió ingreso a las 10 semanas de gestación por gripe A, tratada con Osetamivir (Tamiflu®). El screening de primer trimestre fue de bajo riesgo y la translucencia nuchal de 2,5 mm.

A las 20 semanas se observó, mediante ecografía, un diámetro abdominal una semana mayor que amenorrea y ambos riñones aumentados de tamaño (p99) con estructura conservada, sin otros hallazgos de interés (figuras 1 y 2). En el control realizado tras 2 semanas, se confirman los riñones voluminosos y se objetiva polihidramnios (ILA 25). Se realiza sobrecarga oral de glucosa que resulta patológica (diabetes gestacional) y se ofrece diagnóstico prenatal invasivo, que la paciente rechaza. En ecografías posteriores se objetivan, además, diámetros biparietal y abdominal 2-3 semanas mayores que amenorrea (macrosomía) (figura 3). Ante la sospecha de un síndrome de sobrecrecimiento fetal, se deriva a la paciente al centro de referencia, donde se oferta de nuevo el diagnóstico invasivo. A las 27 semanas se realiza cordocentesis. En la semana 29, el crecimiento cefálico y abdominal son 3-4 semanas mayores que amenorrea, con un control glucémico normal (tratamiento con dieta y ejercicio). En este momento se confirma el diagnóstico de SBW con un cariotipo normal. El parto se produjo a las 32 semanas de gestación, obteniendo un varón de 3200g, en el que se observó además, macroglosia, no diagnosticada previamente por ecografía.

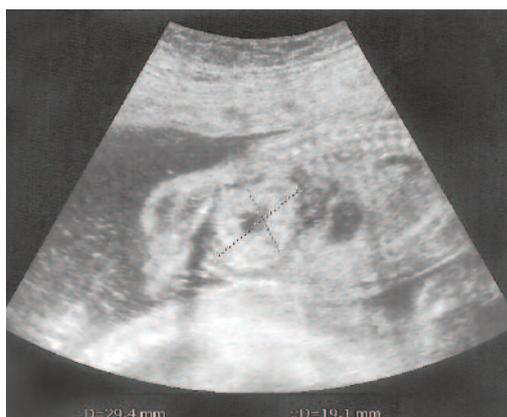


Figura 1. Ecografía a las 20 semanas. Corte longitudinal fetal. Nefromegalia. La pelvis renal es normal



Figura 2. Ecografía a las 20 semanas. Corte transversal. Nefromegalia bilateral. El volumen de líquido amniótico es normal



Figura 3. Ecografía a las 24 semanas. Corte transversal. Nefromegalia bilateral. Aumento del diámetro renal al 150% en 4 semanas. La magnitud del polihidramnios no llega a valorarse completamente en la imagen

## DISCUSIÓN

La incidencia de SBW se ve notablemente incrementada (4-5 veces) en técnicas de reproducción asistida, en especial, fecundación in vitro e inyección intracitoplasmática. Estudios en animales han sugerido posibles cambios epigenéticos producidos por la técnica, si bien son necesarios más estudios para confirmarlo (2). De igual manera los embarazos múltiples presentan un riesgo incrementado.

Es importante realizar un diagnóstico prenatal para informar y preparar a los padres en el seguimiento que precisará: planificar cirugías correctoras, valorar la hipoglucemia, detectar una macroglosia y corregirla, evitando alteraciones en el crecimiento facial y dentoescelético. Así como detectar y tratar los tumores precozmente, lo que disminuye la mortalidad y las secuelas.

La actuación ante un niño que nace con SBW debe ser (8):

- Asegurar la vía aérea: la intubación puede ser precisa.
- Corregir dificultades en la alimentación: sonda gástrica, glosectomía.
- Tratamiento precoz de la hipoglucemia que es causa de retraso psicomotor.
- Corrección de defectos físicos: reparación de onfalocelo, reducción lingual(9)...
- Electrocardiograma y ecocardiografía ante la sospecha de anomalía y antes de la realización de cualquier cirugía.
- Ecografía abdominal (y/o RMN o TAC) cada 3 meses y hasta los 8 años de vida, para valorar organomegalias y tumores.
- Ecografía renal anual hasta la adolescencia.
- $\alpha$ -fetoproteína ( $\alpha$ FP) cada 2-3 meses durante los primeros 4 años, como screening del hepatoblastoma.
- Medida anual o bianual del cociente urinario calcio/creatinina.

Con respecto a los padres, en futuros embarazos, es posible determinar la concentración en suero materno de  $\alpha$ FP, que en la semana 16 puede estar elevada en presencia de onfalocelo. Debe realizarse ecografía a las 19-20 semanas y otra a las 25-32 semanas, para valorar el crecimiento fetal, que puede alterarse tardíamente en el segundo trimestre y detectar: paladar hendido, macroglosia, defectos de la pared abdominal, organomegalia y anomalías renales y cardíacas.

Globalmente, el riesgo de recurrencia es del 50%, tanto en las alteraciones genéticas demostradas como en los casos de historia familiar en los que no se identifica causa genética. (5)

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010; 18 (1): 8-14.
2. Odom LN, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17 (6): 517-22.
3. Seshachalam A, Nandennavar M, Karpurmath S, Sagar TG. Beckwith Wiedemann syndrome: do we need to screen for associated renal malignancy? *Afr J Paediatr Surg* 2011; 8 (1): 115-6.
4. Narea G, Fernandez ML, Villalabeitia E, Landaeta M. Beckwith Wiedemann syndrome: presentation of a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13 (10): E640-3.
5. Chung Hon-Yin B, Shuman C, Choufani S, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann síndrome. UpToDate, Waltham, MA, 2011.
6. Kawafuji A, Suda N, Ichikawa N, Kakara S, Suzuki T, et al. Systemic and maxillofacial characteristics of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome not treated with glossectomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 139 (4): 517-25.
7. Storm DW, Hirselj DA, Rink B, O'Shaughnessy R, Alpert SA. The prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome using ultrasound and magnetic resonance imaging. *Urology* 2011; 77 (1): 208-10.
8. Lapunzina P, Campo M, Delicado A, Fernandez J, Garcia A, et al. Guía clínica para el seguimiento de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann. *An Pediatr* 2006; 64 (3): 252-9.
9. Shipster CM, Morgan A, Dunaway D. Psychosocial, Feeding and Drooling Outcomes in Children with Beckwith Wiedemann syndrome Following Tongue Reduction Surgery. *Cleft Palate Craniofac J* 2011. [Epub].

