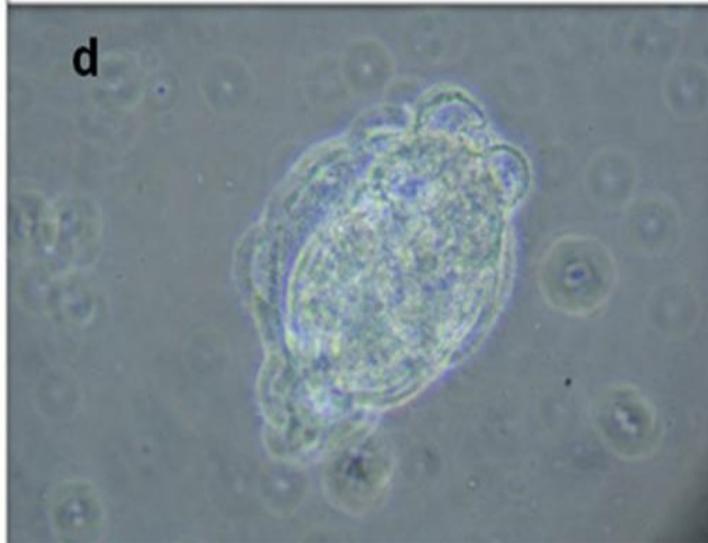
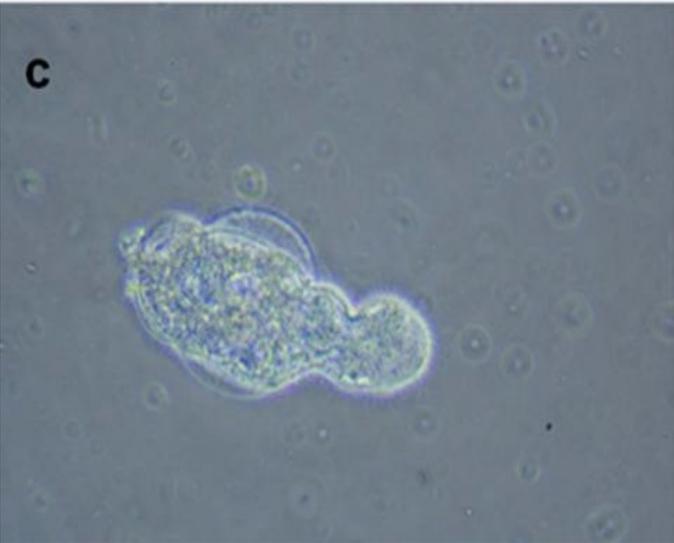
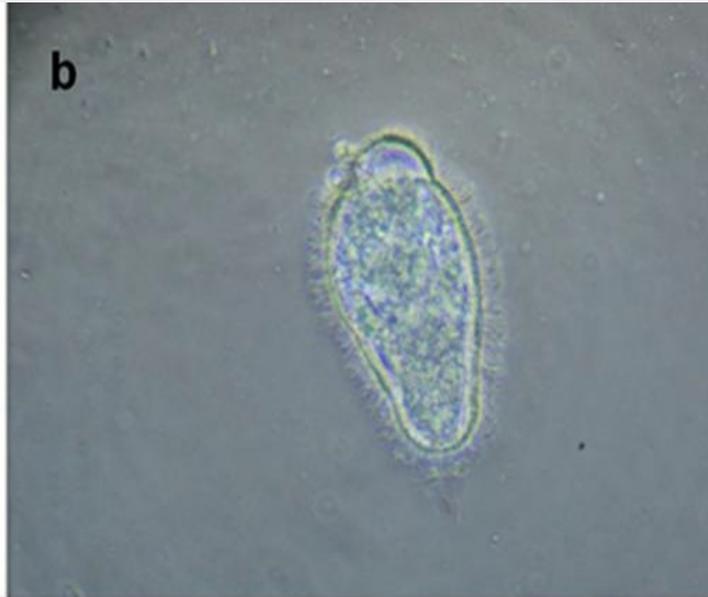
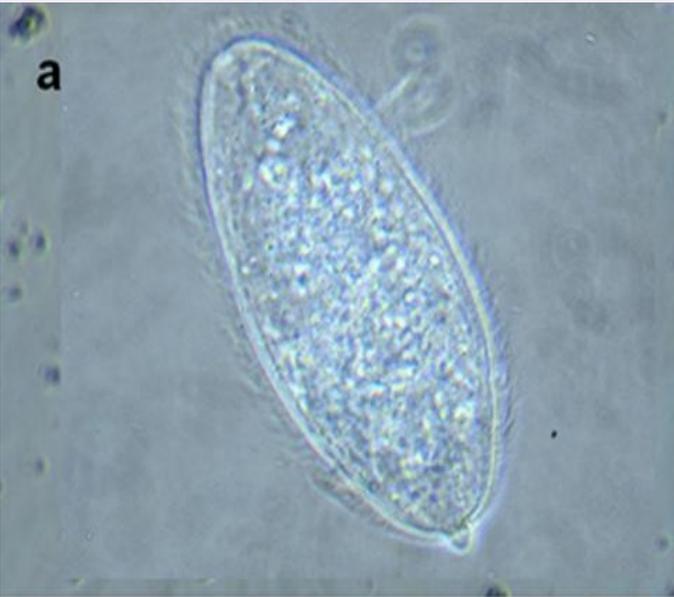


# Avances Biomedicina



agosto2017 volumen 6 número 2

<http://revistas.saber.ula.ve/biomedicina>



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2477-9369



#### **Sobre la Portada**

La portada resalta parte de los resultados publicados por Nieves y cols, a través de la microfotografía de Miracidios de *S. mansoni* expuestas a las partes de *P. racemosa*. 2a Control Miracidio de *S. mansoni* Mostrando su morfología y estructura conservada. 2b y 2c Alteraciones morfológicas de miracidios luego de la exposición a la parte de Ramas finas de *P. racemosa*. 2d Formación de vacuolas en la membrana celular.

## Autoridades ULA

**Dr. Mario Bonucci**

*Rector de la Universidad de los Andes*

**Dr. Patricia Rosenzweig Levy**

*Vicerrector Académico*

**Dr. Manuel Aranguren**

*Vicerrector Administrativo*

**Dr. José María Andrés**

*Secretaría*

**Dr. Gerardo Tovitto**

*Decano de la Facultad de Medicina*

**Dra. Siham Salmen Halabi**

*Directora del Instituto de Inmunología Clínica*

## Consejo Editorial

### Director Editorial

**Siham Salmen Halabi**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Editores Adjuntos

**Lisbeth Berrueta Carrillo**, Brigham and Women's Hospital,  
Harvard Medical School, Boston MA, USA

**Guillermo Terán-Ángel**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Comité Editorial

**Morella Bouchard**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Nubia H Silva**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Yelibeth Méndez**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Comisión de Arbitraje

**Carmen Mazei de Dávila**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Darrell L Peterson**, Virginia Commonwealth University,  
Richmond, VA, USA

**Diego F Dávila Spinetti †**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Jesús Alfonso Osuna**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**José H Donis**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Librado Ortiz-Ortiz**, Hospital General del Centro Médico Nacional,  
México DF, México

### Comité de Redacción y Estilo

**Astrid Cantor**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Juan Carlos Gabaldón**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Victoria Bellorín**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

Avances en Biomedicina es el órgano divulgativo oficial del Instituto de Inmunología Clínica – ULA. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una periodicidad cuatrimestral y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

Avances en Biomedicina no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

### Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. REVENCYT código: RV A040.
3. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
4. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
5. Emerging Sources Citation Index.
6. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
7. Index Copernicus International.
8. Redalyc.
9. Latindex.
10. Inbiomed.
11. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
12. DIALNET.
13. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
14. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
15. SHERPA/RoMEO.

**VOLUMEN 6, N°2, AGOSTO 2017**

**DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935**

**ISSN: 2477-9369**

### Red:

Correos electrónicos:

[avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve), [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com)

### Acceso online:

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>

<http://www.revencyt.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

<http://www.imbiomed.com.mx>

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

### Agradecimiento:

Financiada parcialmente por **CDCHT-ULA**.

### Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Louis Pasteur, al lado del Hospital Universitario de Los Andes.  
Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

### Copyright:

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.



## Tabla de contenido

### EDITORIAL

- 86-87 **Palabras pronunciadas en el acto de premiación de las revistas científicas ULA. Mérida, 28 de noviembre de 2016**  
Alejandro Gutiérrez

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 88-97 **Potencial parasiticida de *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae)**  
*(Potential parasiticide of *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae))*  
Elsa Nieves, Leidy Stefany Calles, Maritza Rondón, Billmary Contreras, Bernardo Chataing.
- 98-104 **Disminución de los movimientos fetales y resultante perinatal en embarazos a término**  
*Decreased fetal movements and perinatal outcome in term pregnancies*  
Edinson Valencia-Rincón, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Martha Rondon-Tapia.
- 105-112 **Efectos del barrido de membranas en la inducción del parto en embarazos a término**  
*Membrane sweeping effects in induction of labor in term pregnancy*  
Ender Hernández-Yépez, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Martha Rondon-Tapia, Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Andreina Fernández-Ramírez.
- 113-119 **Oligohidramnios aislado y resultante neonatal en embarazos a término**  
*Isolated oligohydramnios and neonatal outcome in term pregnancy*  
Fiorela Ardila-Villa, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Martha Rondon-Tapia

### REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 120-132 **Aspectos clínicos y microbiológicos de las infecciones producidas por el complejo *Mycobacterium abscessus***  
*Clinical and microbiological aspects of infections by the *Mycobacterium abscessus* complex*  
Ana Ramírez, María Araque.
- 133-143 **Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura**  
*Relationship between strontium, bone mineral metabolism and osteoporosis. A literature review*  
David Picón-Borregales, Pablo Eligio Carrero, Luis Vicente Gutiérrez-Peña, José Ramón Vielma.

### CASOS CLÍNICOS



- 144-149 **Diagnóstico prenatal y manejo postnatal de una obstrucción intestinal secundaria a vólvulo intestinal**  
*Prenatal diagnosis and postnatal management of a bowel obstruction secondary to an intestinal volvulus*  
*Jorge Cea García, Isabel Corrales Gutiérrez, Inmaculada Rodríguez Jiménez, Belén García Monte.*
- 150-154 **Vena umbilical derecha extra-hepática persistente. Reporte de caso**  
*Persistent extra-hepatic right umbilical vein. Case report*  
*Marta Rondón Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda*
- 155-158 **Periorquitis meconial fetal. Reporte de caso**  
*Fetal meconium peritonitis. Case report*  
*Duly Torres-Cepeda, Eduardo Reyna-Villasmil, Marta Rondón Tapia*
- 159-163 **Gigantomastia gestacional. Reporte de caso**  
*Gestational gigantomastia. Case report*  
*Alan Francis Miranda Flores*
- 164-170 **Mioma Uterino Gigante Multilobulado: presentación inusual. Reporte de caso**  
*Giant multilobulated uterine myoma: unusual presentation. A case report*  
*Edgar Guzmán, Betania Mancilla, Jesús Quintero, María Gonzalez, Andrea Guillen*
- 171-172 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 173-174 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 175-176 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**



## Editorial

### Palabras pronunciadas en el acto de premiación de las revistas científicas ULA Mérida, 28 de noviembre de 2016

#### *Amigos universitarios:*

Estamos aquí reunidos para premiar y reconocer el desempeño de nuestras revistas científicas durante el período octubre 2013 - septiembre 2015. En esta oportunidad se ha optado por volver a los rigurosos principios y criterios de evaluación establecidos en el año 2004, cuando SABER ULA, por primera vez, tuvo la sabia iniciativa de distinguir y reconocer a las revistas y autores de artículos científicos más consultados. Hoy también se reconocerá a los autores externos a la ULA más consultados, por cuanto en el mundo de las publicaciones científicas los Índices valoran altamente la aplicación del criterio de exogamia. Igualmente, se les dará un reconocimiento especial a las revistas científicas ULA contenidas en Índices de la corriente principal como Scopus y a aquellas Revistas que este año fueron incorporadas al Emerging Sources Citation Index, lo que permite su incorporación a Web of Science, fuente de información básica para medir la producción y el impacto de las publicaciones científicas en el mundo, y para elaborar los ranking internacionales de universidades. Estar en el Emerging Sources Citation Index significa que nuestras revistas están en el proceso de ser incorporadas al Science Citation Index, al Social Science Citation index y al Arts and Humanities Citation Index, todos de la corriente principal.

Estos son logros concretos que vale la pena destacar y reconocer porque ellos, que son producto del arduo trabajo de varias décadas, de varios actores y dependencias académicas, nos animan para seguir adelante en la búsqueda de la mejor calidad posible para nuestras revistas científicas, en un momento de graves dificultades para el país y para las universidades nacionales, en el cual no abundan los estímulos.

Estos logros, insisto, se explican, entre otras razones, porque la ULA, desde hace más de tres décadas y desde el CDCHTA, impulsó una política que ha tenido continuidad en el tiempo para financiar la investigación y la difusión de sus resultados. Política que se apoya en el trabajo de varios entes y actores intra y extrauniversitarios que conforman un sistema de interrelaciones. Entre ellos vale la

pena mencionar: La Comisión de Publicaciones del CDCHTA, SABER ULA, REVENCYT, el desaparecido CONICIT, el FONACIT mientras mantuvo sus programas de financiamiento y de Evaluación de las Revistas, los Índices de Revistas Científicas y bases de datos externas a la ULA, que evalúan y le dan visibilidad a las revistas. Pero por sobre todo quiero destacar la persistente, tesonera, poco reconocida y sacrificada labor de los Editores de revistas científicas, de sus Comité Editoriales, del personal ATO de apoyo y gestión de los procesos editoriales, de los diagramadores e impresores y de los anónimos pares académicos que arbitran los artículos. Sin ellos no hubiera sido posible transitar este camino ni sostenernos en este momento de crisis que no nos ha doblegado ni nos va a doblegar. Hoy tenemos frutos que mostrar, que nos deben servir para seguir en la búsqueda de la mayor excelencia posible, de la mejor calidad para nuestras revistas, para que estas logren alcanzar el estándar de calidad de las revistas de alto impacto en el mundo de la ciencia y de las humanidades.

La publicación de Revistas científicas existe en la ULA desde hace mucho tiempo, algunas, para orgullo nuestro, superan el medio siglo. Sin embargo, la gran transformación de nuestras revistas científicas comenzó en los años 90, con la creación del Programa de Promoción al Investigador PPI del CONICIT. El surgimiento en 1990 del Programa de Promoción al Investigador (PPI), los mecanismos de evaluación y financiamiento para Revistas Científicas que estableció el CONICIT y luego el FONACIT, obligó a que las revistas científicas de la ULA internalizaran y adoptaran la cultura de la evaluación, la adopción de normas de calidad, de ética y de propiedad intelectual, acordes con lo que exigían los Índices de revistas científicas de la corriente principal, las normas Covenin (167 del año 1996) y las Normas ISO. Por otro lado, en ese proceso de modernización y adaptación de las Revistas y de exigencias del PPI para certificar y jerarquizar a los investigadores, estos entendieron que no bastaba con publicar los resultados de sus investigaciones, sino que importaba mucho la calidad y el impacto de la Revista científica donde publicaba, lo cual añadió más presión para que las revistas mejoraran.

En esos años, en Venezuela también se estableció y reconoció el cargo del Editor de las Revistas Científicas y se diferenció el rol del Editor con el de la institución

patrocinadora de la Edición. Tampoco se debe confundir al Editor de Revista Científica con la figura de Director de otros medios de difusión de información no científica. Los Índices de Revistas Científicas y bases de datos nacionales e internacionales, REVENCYT y el FONACIT en sus procesos de Evaluación reconocen el determinante rol y funciones de los Editores y de los Comité Editoriales de las Revistas Científicas. Igualmente se han establecido condiciones y méritos académicos para ejercer las funciones de Editor. Esto forma parte del proceso de evaluación y valoración de la calidad de las publicaciones científicas. Cualquiera no puede ser Editor, se requiere una reconocida trayectoria académica. Es esa la razón por la cual se nos reconoce en el mundo de la ciencia y de las publicaciones científicas como Editores y no con otro nombre. Somos reconocidos como Editores de Publicaciones Científicas no por capricho, sino porque así lo establece un conjunto de normas nacionales e internacionales que rigen a las publicaciones científicas.

El proceso continuo de cambio y mejoras de las revistas Científicas ULA no se detiene ni se detendrá, hay factores endógenos y exógenos que lo impulsan. Puedo afirmar que los actores que formamos parte del conglomerado que hace posible producir revistas científicas de calidad en la ULA no somos reacios a los cambios que nos exigen las nuevas normas internacionales de calidad, de la bioética y de la propiedad intelectual. Los Editores sabemos que una Revista Científica que no respete las normas de calidad, de propiedad intelectual y de ética, será una publicación de bajo impacto y poco atractiva para quienes quieren difundir los resultados de sus investigaciones y para los Índices de Revistas Científicas más importantes.

Los Editores de Revistas científicas somos una comunidad propensa al cambio, a la adopción de innovaciones y lo hemos demostrado con los hechos. Destaco esto porque quiero señalar que los Editores de Revistas Científicas ULA no nos negamos a las reformas, pero estas tienen que ser discutidas y concertadas dentro del espíritu universitario de libertad para evitar malas interpretaciones y confrontaciones inútiles, que nos desgastan, que nos alejan de la discusión de las verdaderas prioridades que impone la difícil situación nacional y el desarrollo académico de nuestra universidad. Dada mi condición de Coordinador General del CDCHTA, creo firmemente que tenemos cosas muy importantes que discutir sobre el estado de la investigación y de las publicaciones científicas. Es por eso que debemos superar las controversias que se pudieran estar presentando alrededor de algunos temas. Más aun, con el mayor de los respetos, pido que se difiera su discusión para otro momento y dediquemos nuestros esfuerzos a debatir sobre lo que es

más sustancial en el contexto de la crisis nacional y universitaria que vivimos.

Finalmente, quiero decir que la insuficiencia presupuestaria de la ULA hubiera sido una verdadera catástrofe para las publicaciones científicas de no haber contado con el repositorio Institucional Universitario SABER ULA. Debido a su elevado costo, ya no estamos en posibilidad de financiar la impresión física de las revistas científicas. Tener a SABER ULA nos ha permitido hacer una rápida y fácil transición hacia la publicación científica digital, lo que garantiza su visibilidad al nivel planetario y que los Índices puedan evaluar la calidad de nuestras revistas. La ULA, a mi juicio, de manera acertada, como le corresponde a una institución financiada con dinero público, asumió formalmente desde hace varios años el compromiso con el acceso libre (Open Access). Esta es la tendencia que marca la pauta internacionalmente en materia de difusión de la información científica, y el acceso abierto que brinda SABER ULA es parte del legado de la ULA para la Humanidad, a la vez que facilita la visibilidad de nuestras revistas Científicas.

Así, que este acto es propicio, para que una vez más reconozcamos el trabajo de SABER ULA y de todo su personal. Hoy por Hoy SABER ULA es una plataforma tecnológica que debemos defender, preservar y apoyar. Debemos sentirnos orgullosos de que con todo y las dificultades que tuvo SABER ULA en los años recientes se mantuvo cumpliendo su misión. La última edición (julio 2016) del "Ranking Web de Repositorios del Mundo", elaborado por el Laboratorio de Cibermetría del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de España, ubica a SABER ULA como el tercer repositorio institucional universitario de América Latina y el 46 del mundo. Dios y la Universidad salven a SABER ULA.

Felicito a Todos los autores, Editores y Comité Editoriales de Revistas Científicas ULA que hoy serán distinguidos y premiados.

***Muchas Gracias.***

**Dr. Alejandro Gutiérrez S.  
Coordinador General del Cdchta ULA  
Universidad de Los Andes**

Email: [vicerecutora.academica@ula.ve](mailto:vicerecutora.academica@ula.ve)

**Como citar éste artículo:** Gutiérrez A. Palabras pronunciadas en el acto de premiación de las revistas científicas ULA. Mérida, 28 de noviembre de 2016. *Avan Biomed* 2017; 6: 86-7

## Potencial parasitocida de *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae)

### (Potential parasiticide of *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae))

Elsa Nieves<sup>1</sup>✉, Leidy Stefany Calles<sup>1</sup>, Maritza Rondón<sup>1</sup>, Billmary Contreras<sup>2</sup>, Bernardo Chataing<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Parasitología Experimental (LAPEX). Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratorio de Productos Naturales. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

<sup>3</sup>Laboratorio de Análisis Biológicos de Productos Naturales. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Recibido: 21 de Marzo de 2017.

Aceptado: 4 de Agosto de 2017.

Publicado online: 12 de Septiembre de 2017.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(17)06013-O

#### Resumen (español)

La tripanosomiasis americana, la leishmaniasis y la schistosomiasis son enfermedades parasitarias que afectan a millones de personas en el mundo y constituyen un grave problema de salud pública principalmente en los países de Latinoamérica. Los tratamientos actuales no son satisfactorios, de ahí la necesidad de nuevos compuestos. El objetivo de este trabajo fue determinar el potencial bioactivo de la planta *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae) contra parásitos. Se realizaron varios bioensayos con diferentes partes de la planta de *Pimenta racemosa* para determinar la actividad tóxica en *Artemia salina*, sobre eritrocitos de humano y su efecto parasitocida contra *Leishmania amazonensis*, *Trypanosoma cruzi* y *Schistosoma mansoni*. Se calcularon las concentraciones letales y se realizó el análisis de PERMANOVA. Los resultados evidenciaron que *P. racemosa* no produce un efecto tóxico, ni citotóxico. Tampoco mostró efecto contra los promastigotes de *L. amazonensis* ni contra epimastigotes de *T. cruzi*, determinándose concentraciones letales altas que no se encuentran dentro del rango para ser consideradas bioactivas. Mientras que *P. racemosa* si mostró actividad parasitocida contra las formas inmaduras de *S. mansoni*, ocasionando mayor mortalidad y alteraciones morfológicas en los miracidios que en las cercarias y se evidenció un efecto de atenuación sobre las cercarias de *S. mansoni*. La parte de las Ramas finas de *P. racemosa* fue la que presentó menor CL<sub>50</sub> de 0,10 mg/ml (0,08-0,14 mg/ml). Se aportan datos sobre la bioactividad de *P. racemosa*, no se evidenció actividad biológica contra *L. amazonensis* y *T. cruzi*. Sin embargo, *P. racemosa* presentó una baja citotoxicidad, sin efecto tóxico y con actividad biocida contra las formas inmaduras de *S. mansoni* por lo que se sugiere profundizar los estudios para potencializar sus metabolitos secundarios antiparasitarios contra *S. mansoni*.

#### Palabras clave (español)

Bioactividad, parasitocida, *Pimenta racemosa*, toxicidad.

#### Abstract (english)

American trypanosomiasis, leishmaniasis and schistosomiasis are parasitic diseases that affect millions of people in the

world and are a serious public health problem, mainly in Latin American. Current treatments are not satisfactory, hence the need for new compounds. The objective of this work was to determine the bioactive potential of the plant *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae) against parasites. Different bioassays were carried out with different parts of the *Pimenta racemosa* plant to determine the toxic activity on *Artemia salina*, on human erythrocytes and its parasitocidal effect against *Leishmania amazonensis*, *Trypanosoma cruzi* and *Schistosoma mansoni*. Lethal concentrations were calculated and PERMANOVA analyzes were performed. The results showed that *P. racemosa* does not produce a toxic or cytotoxic effect. It also showed no effect against *L. amazonensis* promastigotes or against *T. cruzi* epimastigotes, presented high lethal concentrations being determined that are not within the range to be considered bioactive. While *P. racemosa* showed parasitocidal activity against the immature forms of *S. mansoni*, causing greater mortality and morphological alterations in the miracidia than in the cercariae and an attenuation effect on *S. mansoni* cercariae was evidenced. The parts of *P. racemosa* fine branches presented the lowest LC<sub>50</sub> of 0.10 mg/ml (0.08-0.14 mg/ml). Data are provided on the bioactivity of *P. racemosa*, no biological activity was evidenced against *L. amazonensis* and *T. cruzi*. However, *P. racemosa* presented a low cytotoxicity, with no toxic effect and biocidal activity against the immature forms of *S. mansoni*. Therefore, it is suggested to deepen the studies to potentiate its antiparasitic secondary metabolites against *S. mansoni*.

## Keywords (english)

Bioactivity, parasiticide, *Pimenta racemosa*, toxicity.

## Introducción

Las enfermedades tropicales parasitarias como la leishmaniasis, la schistosomiasis y el mal de Chagas continúan haciendo estragos en la salud pública a nivel mundial, con consecuencias socio económicas elevadas por su carácter de endemidad, que llevan a grandes masas de la población a la incapacidad y muerte. Unos 10 millones de personas están infectadas con el parásito *Trypanosoma cruzi*, que causa el mal de Chagas o tripanosomiasis americana con una amplia distribución en Latinoamérica (1). La leishmaniasis es otro grupo de enfermedades tropicales causadas por protozoarios del género *Leishmania amazonensis* que presenta una alta ocurrencia, con 350 millones de personas expuestas al riesgo de contraer la enfermedad en 88 países (2). La schistosomiasis es una enfermedad crónica discapacitante que presenta una alta morbimortalidad, cuyo agente etiológico en América es el trematodo *Schistosoma mansoni*, que parasita en el sistema venoso portal (3).

Venezuela es un país tropical con todas las condiciones climáticas, socioeconómicas y culturales para el desarrollo y establecimiento de estas parasitosis lo que constituye un grave problema de salud (4). El riesgo de infección del mal de Chagas es de 6 millones de personas que viven en 198 municipios en 14 estados y recientemente se han reportado brotes epidémicos urbanos en la capital Caracas y en el Estado Vargas (5); la leishmaniasis presenta una alta ocurrencia y en los últimos años ha registrado un incremento continuo de casos (6); mientras que el

área endémica de la schistosomiasis abarca el 1,6% del territorio nacional, ocurriendo en las zonas más habitadas con una población de riesgo de 200 mil habitantes (7).

Los medicamentos disponibles para el tratamiento de estas enfermedades parasitarias son extremadamente limitados. Además, se ha incrementado la resistencia de los parásitos a las drogas, por lo que es importante encontrar otras fuentes de metabolitos bioactivos, con potencial para el desarrollo de alternativas terapéuticas que sean más seguras, efectivas, económicas y fáciles de administrar (8), de ahí la necesidad de agilizar la búsqueda de nuevos compuestos naturales provenientes de la plantas (9).

Los extractos de muchas plantas pertenecientes a la familia Myrtaceae son utilizadas tradicionalmente en la medicina natural. La familia Myrtaceae presenta una distribución subtropical y uno de sus representantes es *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae) comúnmente llamada Malagueta o Bayrum (10). El análisis del aceite esencial de *P. racemosa* muestra diferencias con otras especies con respecto a las características físicas y a la composición química, revelando mayor cantidad de éteres fenólicos (eugenol, chavicol, estragol, metileugenol, geranial y neral) (11). Otro estudio sobre la fitoquímica con diferentes partes de la planta, *P. racemosa* reveló la presencia en todos los extractos de las partes de la planta estudiados de abundantes núcleos fenólicos y de taninos sin detectarse la presencia de alcaloides. Mientras que compuestos como los glucósidos cardiotónicos, esteroides, terpenoides, quinonas y

flavonoides están presentes en diferentes cantidades en las partes de la planta (12).

La planta *P. racemosa* se utiliza en la medicina popular en el tratamiento de diferentes enfermedades, como el reumatismo, dolor de dientes, dolores abdominales, fiebre, neumonía, diarrea e incontinencia (13,14).

Por otro lado, se ha comprobado el efecto antibacterial (15) y antifúngico (16) de *P. racemosa*, de ahí la importancia de aportar información sobre la potencialidad de *P. racemosa* de ser utilizada como alternativa contra enfermedades parasitarias. Hasta ahora no existe ningún reporte sobre la posible actividad biológica de *P. racemosa* sobre protozoarios parásitos como *Leishmania*, *Trypanosoma* y tampoco estudios similares contra las formas larvales de helmintos como *S. mansoni* (17). El presente trabajo estudia el potencial parasiticida de *P. racemosa* con la idea de generar nuevos productos biológicos que pudieran ser una alternativa en el control de estas enfermedades parasitarias.

## Materiales y métodos

**Extracto de las partes de la planta de *P. racemosa*:** Se usó la planta *Pimenta racemosa* (P. Miller) J.W. var. *racemosa* (Myrtales: Myrtaceae), nombre común Bay-rum, procedente del Municipio Junín, Rubio estado Táchira, Venezuela a 850 msnm, Longitud oeste: 72°21', Latitud norte: 7°42'. Árbol de tronco recto y con copa frondosa, de aproximadamente 7 metros de altura, con unos 60 años, en el estado final del periodo de floración y cargado de fruto al momento de la colección de las muestras.

Las muestras fueron colectadas por la Ing. Billmary Contreras e identificada por la Dra. Leslie R Landrum con Vouche N° ASU0075448 depositado en el herbario de la Universidad del Estado de Arizona, USA.

Los extractos de las partes de la planta *P. racemosa*, Raíz, Ramas finas y Hoja se realizaron por inmersión en alcohol isopropílico (1:4 m/v) del material vegetal previamente secado y pulverizado, en 4 períodos de 21 días cada uno. Los extractos obtenidos se filtraron y se concentraron bajo presión a 30°C para eliminar el alcohol isopropílico restante, la extracción se llevó a cabo en la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes por la Ing. Billmary Contreras y cedidos gentilmente en colaboración. Los extractos de Raíz, Ramas Finas y Hojas de la planta *P. racemosa* se prepararon en soluciones madres a concentraciones de 10 mg/ml en

dimetilsulfóxido (DMSO) al 1%. La solución de DMSO al 1% fue preparada con agua deionada o buffer fosfato salino (PBS) según el ensayo a utilizar. Estas soluciones se almacenaron en viales de vidrio y se conservaron a 4°C hasta su utilización.

**Parásitos:** Se usaron cepas de referencia de la OMS, IFLA/BR/67/PH8 de *Leishmania amazonensis* y la cepa M/HOM/VE/92/YBM de *Trypanosoma cruzi*, las cuales fueron mantenidas por pasajes seriados en cultivos NNN en el Laboratorio de Parasitología Experimental (LAPEX), Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Se usaron parásitos de *Schistosoma mansoni* cedidos gentilmente por el Dr. Gilberto Payares de la Universidad Central de Venezuela que fueron mantenidos por pasajes en hámster y en caracoles de *Biomphalaria glabrata* (cepa Puerto Rico) en el Laboratorio de Parasitología Experimental (LAPEX) de la Universidad de Los Andes. En los diferentes bioensayos se utilizaron formas inmaduras de miracidios y cercarias de *Schistosoma mansoni*.

### **Bioensayos: Toxicidad de *Pimenta racemosa*:**

El bioensayo de letalidad de *A. salina* es un valioso instrumento que es utilizado como una de las primeras evaluaciones para determinar la toxicidad de sustancias vegetales y además, para determinar el impacto tóxico de estos compuestos sobre la biota marina (8).

Los extractos de la planta se prepararon en dimetilsulfóxido (DMSO) al 1%, para todos los bioensayos se prepararon soluciones a concentraciones de 5, 50, 500 y 1000 µg/ml con cada una de las partes de la planta a partir de las soluciones madres concentradas. Cada concentración fue montada por duplicado. Cada ensayo fue realizado por triplicado en condiciones semejantes y se determinaron las concentraciones letales, mediante análisis Probit.

El ensayo de toxicidad se realizó con nauplios de camarones de *Artemia salina*, se colocaron 20 nauplios en los pozos de microplacas, se incubaron con las diferentes concentraciones de los extractos. Después de 24 horas se contaron las larvas muertas. La muerte de las formas inmaduras de *S. mansoni* fue establecida por la falta de movimiento por más de 10 segundos bajo observación al microscopio invertido con contraste de fases. Como control positivo se emplearon dicromato de potasio (K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) y como control negativo dimetilsulfóxido (DMSO).

Para el cálculo de las concentraciones letales por análisis Probit, los valores fueron normalizados, se graficaron y los resultados se expresaron como la media aritmética ± error estándar de la media. Se

calcularon las concentraciones letales 50 (CL<sub>50</sub>) y 90 (CL<sub>90</sub>) en µg/ml utilizando el método de regresión no lineal en la relación dosis-respuesta usando el programa estadístico STATGRAPHICS Centurión XV con un límite de confianza del 95% (18).

El grado de toxicidad para *A. salina* fue definido en función del rango en que se determinaron los valores de CL de acuerdo a 4 categorías siguientes: Extremadamente tóxico (CL<sub>50</sub><10 µg/ml), muy tóxico (10<CL<sub>50</sub><100), moderadamente tóxico (100<CL<sub>50</sub><1000) y no tóxico (CL<sub>50</sub>>1000 µg/ml) (19). Se realizó un análisis de varianza de dos vías (PERMANOVA). El análisis de varianza de dos vías (PERMANOVA) considera significativas las diferencias entre los grupos tratados cuando p <0.01 (99% de confianza) utilizando el programa estadístico PRIMER-E (20).

Otra prueba previa para determinar los efectos tóxicos de una sustancia vegetal, drogas u otros compuestos químicos son los ensayos de citotoxicidad, que permiten detectar los efectos adversos de los compuestos bioactivos en la estructura, supervivencia, proliferación y funciones básicas a nivel celular del organismo utilizando como blanco diferentes células, una muy utilizada son los eritrocitos de humanos (21).

Para evaluar la actividad citotóxica de la planta se utilizó la lisis de eritrocitos de humano. Los extractos de las partes de la planta *P. racemosa* se solubilizaron en DMSO al 1% en PBS, y se esterilizaron utilizando filtros de acetato de celulosa.

Se prepararon soluciones con sangre de humano fresca estéril de 10x10<sup>8</sup> células/ml en PBS estéril y se incubaron con los extractos a concentraciones de 5, 50, 500, 1000 µg /ml en una cámara caliente a 37 °C por 35 min, se determinó la lisis de los eritrocitos utilizando un espectrofotómetro de microplacas a absorbancia de 576 nm. Como controles se utilizó tritón X-100 para el control positivo y el control negativo tampón fosfato salino (PBS). Se calcularon los porcentajes de hemólisis para cada concentración (22).

**Actividad parasiticida de *Pimenta racemosa*: Contra *Leishmania* y *Trypanosoma*.** Los bioensayos de actividad parasiticida se realizaron con epimastigotes de *T. cruzi* y promastigotes de *L. amazonensis*, para medir viabilidad de los parásitos se empleó el método colorimétrico utilizando la sal de tetrazolio 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-fenil carboximetil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interna (MTS) (23).

Para los ensayos se colocaron 100 µl de suspensión de los parásitos (10<sup>5</sup> parásitos/ml) por duplicado en placa de 96 pozos, se agregaron 100 µl

las concentraciones de 5, 50, 500 y 1000 µg/ml de los extractos de las diferentes partes de *P. racemosa*, se incubaron a 26°C durante 72 horas, posteriormente se agregó la solución MTS, se incubaron por 3 horas a 28 °C, seguidamente se realizaron las lecturas a 490 nm (24). Como control positivo se usó Cristal Violeta (250 µg/ml) y Glucantime® (300 mg/ml) en los ensayos con *Leishmania amazonensis*; como control negativo se utilizó DMSO al 1%. Los ensayos se montaron por triplicado. Los valores de CL<sub>50</sub> se obtuvieron por el método de análisis estadístico Probit con el programa estadístico STATGRAPHICS Centurión XV (18).

**Actividad parasiticida de *Pimenta racemosa* contra cercarias y miracidio de *Schistosoma mansoni*.**

Los diferentes bioensayos se realizaron en placas de 16 pozos, los extractos de *P. racemosa* se prepararon a concentraciones de 5, 50, 500 y 1000 µg/ml con DMSO al 1% en agua de clorada.

Para cada ensayo se tomaron 20 cercarias o 20 miracidio por pozo, se incubaron con las diferentes concentraciones de los extractos a ensayar por 2 horas a temperatura ambiente con agitación suave a 15 rpm. Al finalizar el tiempo de incubación se registró el total de larvas muertas, cercarias o miracidio, con la ayuda de lugol bajo observación en el microscopio invertido a 10X. Se consideraron como muertas las formas larvales que no poseían movimiento y que caían en el fondo. Los ensayos se montaron por triplicado, como control positivo se sustituyó el volumen del extracto por alcohol 100% y para el control negativo por DMSO al 1%.

**Atenuación de infectividad de cercarias de *S. mansoni*.** Para determinar el efecto atenuante sobre las cercarias de *S. mansoni* se utilizó el extracto de la planta de *P. racemosa* que produjo mayor mortalidad.

Las cercarias se expusieron a concentraciones sub-letales, las cercarias sobrevivientes se cuantificaron mediante el uso de un microscopio estereoscópico. Se prepararon inóculos de 400 cercarias atenuadas sobrevivientes para infectar los animales. Los hámsteres previamente anestesiados con 0,4 ml de sodio pentobarbital al 5% se infectaron por penetración activa con las cercarias atenuadas.

Los hámsteres infectados fueron sacrificados luego de 6 semanas postinfección, y se le determinó el grado de parasitosis presente por comparación con los controles. Los animales fueron anestesiados y se realizó la técnica de perfusión para luego cuantificar los parásitos y el grado de afectación de los órganos. Los parásitos de *S. mansoni* se colocaron en una placa de Petri y se cuantificaron bajo el microscopio estereoscópico. Como control se utilizaron hámster infectados con cercarias no atenuadas.

La CL<sub>50</sub> y CL<sub>90</sub> se determinaron mediante análisis Probit utilizando STATGRAPHICS Centurión XV, con un límite de confianza del 95% (18). Se realizó el análisis de varianza de dos vías (PERMANOVA) utilizando el programa estadístico PRIMER-E (20).

**Declaración de aspectos éticos.** El uso de los animales de experimentación se realizó cumpliendo con las normas internacionales y códigos de Bioética establecidos por la OMS sobre el cuidado y manipulación de animales de laboratorio (25).

## Resultados

El extracto de la Raíz de *P. racemosa* contra los nauplios de *A. salina* presentó una CL<sub>50</sub> de 1,13 mg/ml, valor estimado no tóxico, mientras que para las Hojas y de Ramas finas de *P. racemosa* se calcularon en CL<sub>50</sub> de 0,99 mg/ml y 0,86 mg/ml, respectivamente, valores considerados moderadamente tóxicos.

El porcentaje de lisis de eritrocitos para los diferentes extractos de las distintas partes de *P. racemosa* ensayadas fue menor al 8 %. El extracto de la rama fina de *P. racemosa* mostró una CL<sub>50</sub> de 2,86 mg/ml, mientras que la raíz de 4,46 mg/ml y para la parte de la hoja de 4,66 mg/ml. Los análisis de los valores de las concentraciones letales de las diferentes partes de la planta *P. racemosa* sobre eritrocitos de humano fueron consideradas no citotóxicas.

Los porcentaje de viabilidad de epimastigotes de *T. cruzi* expuestos a los extractos de las distintas partes de la planta de *P. racemosa* ensayados mostraron muy poca actividad biológica, registrándose diferencias estadísticamente significativas entre las partes de la planta de *P. racemosa* y entre las concentraciones utilizadas, con un p = 0,0001. Mientras que las concentraciones letales de los extractos de las distintas partes de la planta de *P. racemosa* fueron para ramas finas una CL<sub>50</sub> de 1,04 mg/ml, para las hojas una CL<sub>50</sub> de 1,34 mg/ml y para la raíz una CL<sub>50</sub> de 1,76 mg/ml. Los valores determinados para la CL<sub>50</sub> > 1 se consideran sin efectiva bioactividad de *P. racemosa* contra epimastigotes de *T. cruzi*.

Los resultados del los porcentaje de viabilidad

de promastigotes de *L. amazonensis* expuestos a *P. racemosa* revelaron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones empleadas de las diferentes partes de *P. racemosa* p=0,0001, mientras que no hubo diferencias entre las partes de la planta p= 0,028. Los bajos valores de mortalidad registrados con altos valores de concentraciones letales para todas las partes de *P. racemosa* muestran poca bioactividad de *P. racemosa* contra promastigotes de *L. amazonensis*, determinándose una CL<sub>50</sub> de 1,58 mg/ml para la raíz, 1,40 mg/ml para la hoja y de 1,06 mg/ml para rama finas, considerándose a *P. racemosa* sin actividad biológica contra promastigotes *Leishmania*.

Todas las partes de la planta de *P. racemosa* estudiadas mostraron buena bioactividad contra cercarias de *S. mansoni*, presentando alta mortalidad y alteraciones morfológicas incluyendo desprendimiento de la cabeza (figura 1).

Los análisis determinaron diferencias estadísticamente significativas entre las partes de la planta de *P. racemosa* p= 0,0001, siendo la parte de la planta de Ramas finas la que presentó el mejor valor de concentración letal 50 de 0,10 mg/ml (tabla 1).

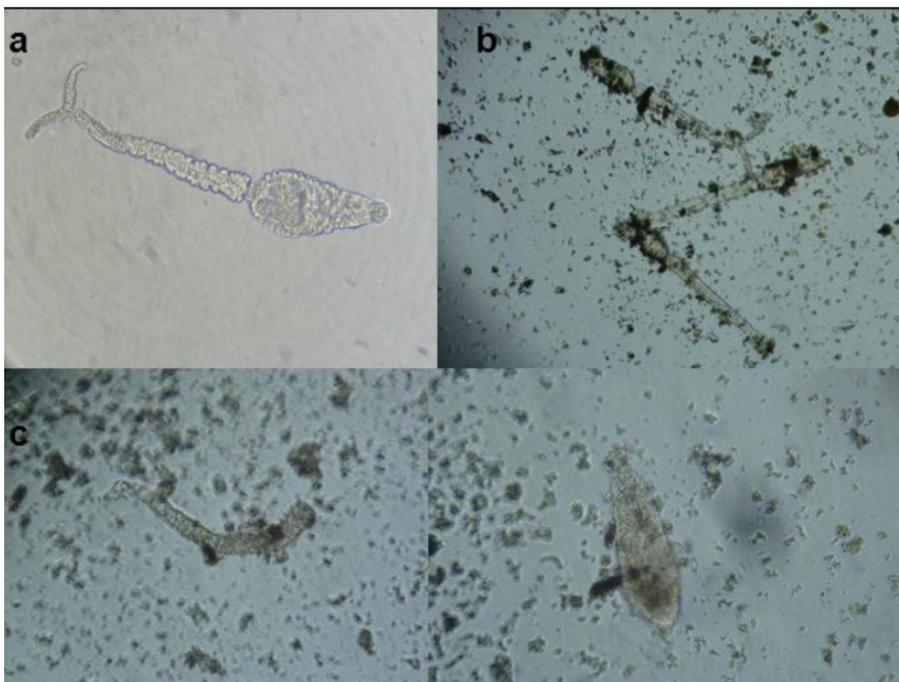
Los valores de las concentraciones letales de todas las partes de la planta de *P. racemosa* ensayadas evidenciaron un buen efecto bioactivo contra los miracidios de *S. mansoni*, ocasionando alta mortalidad y alteraciones morfológicas con formación de vacuolas en la membrana de los miracidios (figura 2).

La parte de parte de Ramas finas de *P. racemosa* fue la que evidenció la menor concentración letal con un CL<sub>50</sub>= 0,064 mg/ml (tabla 2).

Los resultados de *P. racemosa* sobre la infectividad de cercarias de *S. mansoni* demostraron un efecto atenuante significativo sobre las cercarias sobrevivientes expuestas a los extractos de las Ramas Finas de *P. racemosa*, con una disminución de la infectividad de las cercarias de *S. mansoni* al hámster. Se determinó un desarrollo de adultos de *S. mansoni* menor al 5% en comparación a los controles que presentaron un desarrollo de adultos del 40%. El efecto de atenuación en la infectividad de las cercarias de *S. mansoni* expuestas a *P. racemosa* se muestran en

Tabla 1. Concentraciones letales (CL<sub>50</sub> y CL<sub>90</sub>) de las partes de la planta de *P. racemosa* contra cercarias de *S. mansoni*.

Parte de la Planta	Concentraciones letales (mg/ml)		Límites de confianza (95%) Inferior-superior (mg/ml)	
	CL <sub>50</sub>	CL <sub>90</sub>	CL <sub>50</sub>	CL <sub>90</sub>
Raíz	0,63	1,17	0,59-0,67	0,11-1,25
Hoja	0,51	0,81	0,48-0,54	0,77-0,86
Rama Fina	0,10	0,16	0,08-0,14	0,13-0,24



**Figura 1. Microfotografías de Cercarias de *S. mansoni* expuestas a las partes de *P. racemosa*.** 1a. Control Cercaria viva de *S. mansoni*; Mostrando su morfología y estructura conservada. 1b. Cercarias muertas de *S. mansoni* expuestas a la parte de Ramas Finas de *P. racemosa*. 1c. Cercaria de *S. mansoni* expuesta a la parte de Ramas Finas de *P. racemosa* mostrando alteraciones morfológicas con desprendimiento de cabeza. Imágenes tomadas con un microscopio invertido LEICA con contraste de fases y cámara fotográfica SONY de 16 mega pixeles. Aumento 40X con Zoom de la cámara, 5X.

la figura 3.

Los resultados evidenciaron un menor grado de patología en los hámster infectados con cercarias atenuadas con *P. racemosa* en relación a los controles, presentando menor grado de hepatomegalia y menos granulomas en el hígado que los controles.

### Discusión

Una de las primeras evaluaciones de una sustancia vegetal para ser utilizada como posible droga es determinar su toxicidad y el impacto sobre el medio ambiente, uno de estos instrumentos valiosos para evaluar toxicidad, es determinar la letalidad sobre *A. salina* (8). Los resultados revelaron que el extracto de la parte de la Raíz de *P. racemosa* no mostró toxicidad

sobre nauplios de *A. salina*, mientras que las otras partes de *P. racemosa* probadas, Ramas Finas y las Hojas, evidenciaron una moderada toxicidad (19), estos resultados concuerdan con previos reportes (26).

Otra prueba ampliamente utilizada para determinar efectos tóxicos sobre la estructura, supervivencia, proliferación y funciones básicas a nivel celular de un organismo es la prueba de lisis de eritrocito (27). Los resultados no revelaron un efecto citotóxico con las distintas partes de la planta *P. racemosa* ensayadas contra eritrocitos de humano. El bajo efecto tóxico sin citotoxicidad observado con la planta de *P. racemosa* apoya la idea de poder usar a esta planta contra enfermedades parasitarias.

Por otro lado, los resultados de los extractos con las diferentes partes de la planta *P. racemosa* contra epimastigotes de *T. cruzi* evidenciaron una baja

**Tabla 2. Concentraciones letales (CL<sub>50</sub> y CL<sub>90</sub>) de las partes de la planta de *P. racemosa* contra miracidios de *S. mansoni*.**

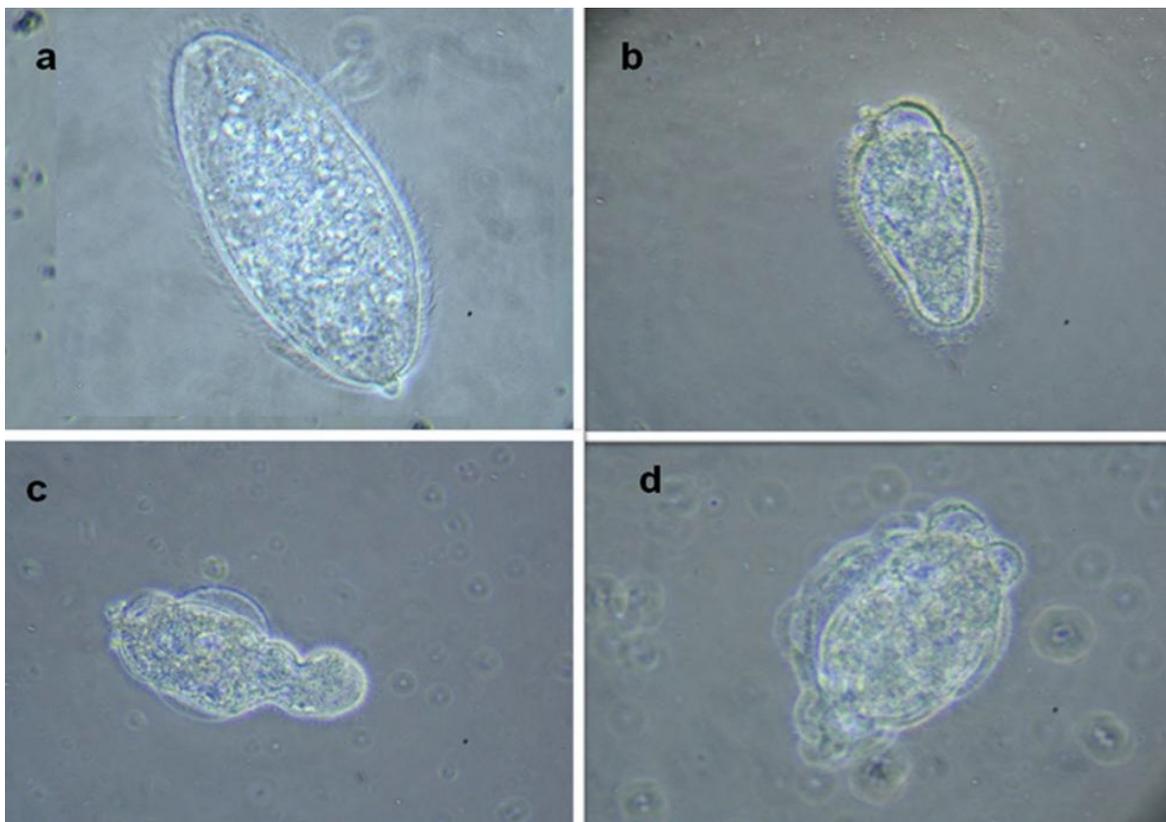
Parte de la Planta	Concentraciones letales (mg/ml)		Límites de confianza (95%) Inferior-superior (mg/ml)	
	CL <sub>50</sub>	CL <sub>90</sub>	CL <sub>50</sub>	CL <sub>90</sub>
Raíz	0,26	0,49	0,24-0,28	0,46-0,53
Hoja	0,32	0,72	0,30-0,35	0,68-0,77
Rama Fina	0,06	0,14	0,06-0,08	0,11-0,18

actividad tripanocida in vitro. Similarmente, se determinaron concentraciones letales muy elevadas con las diferentes partes de la planta *P. racemosa* que son consideradas no bioactivas contra promastigotes de *L. amazonensis*, estos resultados concuerdan con reportes previos (28). La poca efectividad de la planta de *P. racemosa* contra *Leishmania* y *Trypanosoma* puede atribuirse a la ausencia de alcaloides en *P. racemosa*, a los cuales se le atribuyen una fuerte actividad leishmanicida y tripanocida (29,30).

En la literatura solo existen reportes de *P. racemosa* contra adultos de *S. mansoni* que se desarrollan en el hospedador vertebrado (31,32). Los resultados evidenciaron que *P. racemosa* tiene una mayor actividad biocida sobre los miracidios de *S. mansoni* que contra las cercarias. Las diferencias en la susceptibilidad entre miracidios y las cercarias de *S. mansoni* podrían deberse al tegumento. Los miracidios de *S. mansoni* presentan un tegumento formado por microvellosidades y un gran número de cilios (33), que pueden estar aumentando la superficie de contacto con el metabolito secundario de la planta, causándole

un mayor daño. Mientras que el tegumento de las cercarias de *S. mansoni* está constituido por tres placas epidérmicas que poseen espinas y una capa superficial mucilaginoso que le pueden conferir a las cercarias una mayor resistencia ante los compuestos bioactivos de la planta (34). Los resultados concuerdan con reportes de extractos de *Punica granatum* contra las formas inmaduras de *S. mansoni*, donde los miracidios eran más sensible que las cercarias (35). La diferencias encontradas en la actividad biocida entre las partes de *P. racemosa* pueden ser atribuidas a pequeñas variaciones en la cantidad y naturaleza de los compuestos activos liberados por los diferentes procesos de extracción (12,36).

Otro aspecto que corrobora la actividad parasiticida de *P. racemosa* es el efecto atenuante sobre las cercarias de *S. mansoni*. A pesar de que se evidenció baja mortalidad de las cercarias de *S. mansoni*, se determinó un efecto atenuante sobre las cercarias sobrevivientes con la consecuente reducción del número de adultos desarrollados en los animales infectados. Existen varios reportes similares con otras



**Figura 2. Microfotografía de Miracidios de *S. mansoni* expuestas a las partes de *P. racemosa*. 2a Control Miracidio de *S. mansoni* Mostrando su morfología y estructura conservada. 2b y 2c Alteraciones morfológicas de miracidios luego de la exposición a la parte de Ramas finas de *P. racemosa*. 2d Formación de vacuolas en la membrana celular. Imágenes tomadas con un microscopio invertido LEICA con contraste de fases y cámara fotográfica SONY de 16 mega pixeles. Aumento 40X con el Zoom de la cámara, 5X.**

plantas (37-39). El efecto atenuante podría deberse a la disminución del movimiento de las cercarias con pérdida de la capacidad de penetración activa a través de la piel (40). Otra explicación del efecto atenuante, es que las cercarias también sufren un daño osmótico que las conduce a un comportamiento errático de arrastramiento que le impide la penetración en la piel y reduce el número de adultos desarrollados (39). Aunque el grado de patología está relacionado directamente a la carga parasitaria (41), el efecto atenuante sobre las cercarias, también se podría evidenciar en las etapas sucesivas dentro del animal, alterando su desarrollo hacia el estado de adultez o fecundidad de los adultos (38), lo que podría reducir la transmisión de *S. mansoni*.

Es importante resaltar que aunque las concentraciones letales obtenidas con todas las partes de la planta de *P. racemosa* fueron mayores a los de un biocida ideal, cabe destacar que los compuestos bioactivos de *P. racemosa* fueron capaces de causar alteraciones o daños en la primera barrera de protección de los miracidios y cercarias de *S. mansoni*, determinante para continuar el desarrollo y la supervivencia en el medio externo. Otros autores también evidenciaron alteraciones superficiales

drásticas por vesiculación de la membrana en los miracidios y en las cercarias de *S. mansoni* usando extractos metanólicos de *Jatropha curcas* (37), atribuyendo la formación de vesículas en la superficie en estas formas inmaduras a los ésteres de forbol. Si bien la presencia de los ésteres de forbol en la planta *P. racemosa* no han sido descritos en la literatura, si ha sido reportada en el análisis fitoquímico de *P. racemosa* un gran grupo de diterpenos, al cual pertenecen los ésteres de forbol (42). Los diterpenos poseen propiedades farmacológicas como antirretrovirales (43), antimicrobianas (44), antiinflamatorias, analgésicas y gastroprotectoras (45). Por lo tanto, se sugiere aislar los compuestos activos presentes en *P. racemosa* que han sido descritos por su actividad antihelmíntica y crear una mezcla sinérgica que aumente la eficacia en la actividad biológica de *P. racemosa* contra formas inmaduras de *S. mansoni*.

Conclusiones, se aportan datos importantes sobre la bioactividad de *P. racemosa*. Aunque *P. racemosa* no mostró un efecto contra *L. amazonensis* y *T. cruzi*, si mostró actividad biocida contra las formas inmaduras de cercarias y miracidios de *S. mansoni*, presentando además, una baja citotoxicidad y sin un

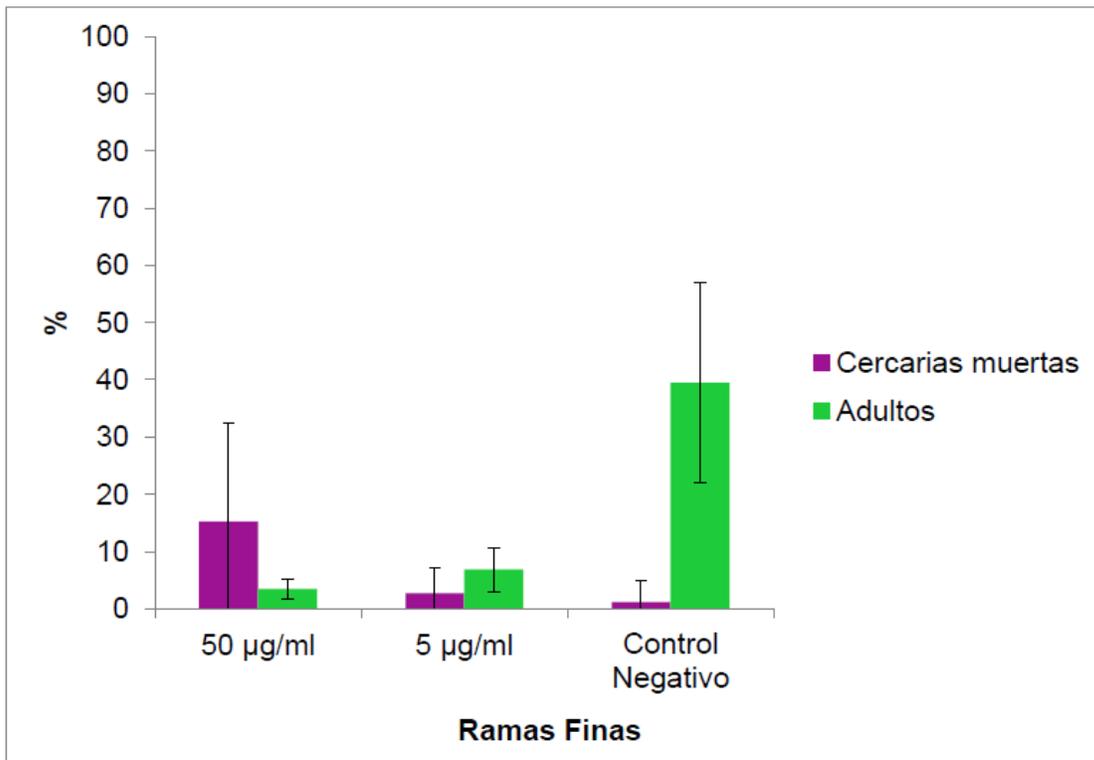


Figura 3. Efecto de atenuación en la infectividad de las cercarias expuestas a *P. racemosa*. Mortalidad de cercarias expuestas = Color Morado. Adultos desarrollados en hámster = Color verde.

efecto tóxico adverso al medio ambiente, por lo que sugerimos profundizar los estudios con *P. racemosa* para potencializar sus metabolitos biológicamente activos para su uso como antiparasitario contra *S. mansoni*.

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Proyecto Estratégico- Nº 2011000371 del FONACIT y por la Universidad de Los Andes.

### Agradecimiento

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

### Referencias

1. OMS. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana). 2012. (Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/>).
2. Organización mundial de la Salud (OMS). Control de la *leishmaniasis*. Informe de la Secretaria. 2015. Resolución N° A60/10; Ginebra, Suiza.
3. Pereira A, Pérez M. Esquistosomiasis. Una amenaza para el sistema venoso portal del ser humano. *Offarm: Farmacia y Sociedad*. 2004; 23: 104-10. [[Google Scholar](#)]
4. Mijac V, Ryder E. Análisis bibliométrico de las publicaciones científicas sobre parasitosis en Venezuela (2002-2007). *Interciencia*. 2009; 34: 140-6. [[Google Scholar](#)]
5. Riskey A. Mortalidad por enfermedad de Chagas: A propósito de los brotes de Chagas agudo como enfermedad reemergente de transmisión alimentaria. *Gac Méd Caracas*. 2009; 117: 319-21. [[Google Scholar](#)]
6. De Lima H, Borges R, Escobar Jaime, Convit J. Leishmaniasis cutánea americana en Venezuela: un análisis clínico epidemiológico a nivel nacional y por entidad federal. *Bol Mal Salud Amb*. 2010; 50: 283-99. [[Google Scholar](#)]
7. González A, Montenegro L, Navarro M, De Noya B, López M. Frecuencia de esquistosomiasis y otras enfermedades parasitarias en Zuata, Edo Aragua, Venezuela 2008-2009. *Rev Ibero-Latinoam Parasitol*. 2012; 71: 167-71. [[Google Scholar](#)]
8. Pino P, Lazo F. Ensayo de Artemia: Útil herramienta de trabajo para ecotoxicólogos y químicos de productos naturales. *Rev Protección Veg*. 2010; 22: 34-43. [[Google Scholar](#)]
9. Bittner M, Alarcón J, Aqueveque P, Becerra J, Hernández V, Hoeneisen M, Silva M. Estudio químico de especies de la familia Euphorbiaceae en Chile. *Bol Soc Chil Quim*. 2001; 46: 419-31. [[Google Scholar](#)]
10. Paula J, Reis J, Ferreira L, Menezes A, Paula J. Género *Pimenta*: aspectos botánicos, composição química e potencial farmacológico. *Rev Bras Pl Med*. 2010; 12: 363-79. [[Google Scholar](#)]
11. Abaul J, Bourgeois P, Bessiere J. Chemical composition of the essential oils of chemotypes of *Pimenta racemosa* var *racemosa* (P. Miller) J. W. Moore (Bois d'Inde) of Guadeloupe (F.W.I.). *Flav Fragr J*. 1995; 10: 319-21. [[Google Scholar](#)]
12. Contreras B, Rojas J, Celis M, Rojas L, Méndez L, Landrum L. Componentes volátiles de las hojas de *Pimenta racemosa* var. *Racemosa* (Mill.) (Myrtaceae) de Táchira-Venezuela. *BLACPMA*. 2014; 13: 305-10. [[Google Scholar](#)]
13. Robineau L. Towards a Caribbean Pharmacopeia. *Tramil* 4, 1991. Enda-Caribe, Santo Domingo.
14. Alitonou A, Noudogbessi J, Sessou P, Tonouhewa A, Avlessi F, Menut C, Sohounhloué D. Chemical composition and biological activities of essential oils of *Pimenta racemosa* (Mill.) J. W. Moore. from Benin. *Int J Biosci*. 2012; 2: 1-12. [[Google Scholar](#)]
15. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *J Appl Microbiol*. 1999; 86: 985-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Kim J, Lee YS, Lee SG, Shin SC, Park I. Fumigant antifungal activity of plant essential oils and components from West Indian bay (*Pimenta racemosa*) and thyme (*Thymus vulgaris*) oils against two phytopathogenic fungi. *Flav Fragr J*. 2008; 23: 272-7. [[Google Scholar](#)]
17. Getti G, Durgadoss P, Domínguez-Carmona D, Martín-Quintal Z, Peraza-Sánchez S, Peña-Rodríguez LM, Humber D. Leishmanicidal Activity of Yucatecan Medicinal Plants on *Leishmania* Species Responsible for Cutaneous Leishmaniasis. *J Parasitol*. 2009; 95: 456-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Programa estadístico STATGRAPHICS Centurión XV. Disponible: [www.statgraphics.net](http://www.statgraphics.net).
19. Fernández A, Mendiola J, Monzote L, Parra M, Sariego I, Acuña D, Scull R, Gutiérrez Y. Evaluación de la toxicidad de extractos de plantas cubanas con posible acción antiparasitaria utilizando larvas de *Artemia salina* L. *Rev Cubana Med Trop*. 2009; 61: 254-8. [[Google Scholar](#)]
20. Cáceres R. Estadística aplicada a las ciencias de la salud, Ediciones Diaz de Santos. 2007; 1030.
21. Repetto, M. Toxicología Fundamental. Métodos alternativos, Toxicidad in vitro. Sevilla, España: Ediciones Díaz de Santos, Enpses-Mercie Group. Tercera edición. 2002; 303-5.
22. Löfgren SE, Miletti LC, Steindel M, Bachère E, Barracco MA. Trypanocidal and leishmanicidal activities of different antimicrobial peptides (AMPs) isolated from aquatic animals. *Exp Parasitol*. 2008; 118: 197-202. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Buttke TM, McCubrey JA, Owen TC. Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay to measure viability and proliferation of lymphokine-dependent cell lines. *J Immunol Methods*. 1993; 157: 233-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Henriques C, Moreira T, Brigagao C, Henriques A, Carvalho T, Souza S. Tetrazolium salt based methods for high-throughput evaluation of anti-parasite chemotherapy. *Analytical Method*. 2011; 3: 2148. [[Google Scholar](#)]
25. OMS. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. Tercera edición. Ginebra, 2005, www.who.int/topics/medical\_waste/manual\_bioseguridad\_laboratorio.pdf,
26. Claudio-Campos K, Hernández-Rivera J, Rivera-Gutierrez J, Ortiz-Rivera I, Carvajal-Vélez A, Pérez-Torres M, Pagán-Ortiz M, Ospina-Millán CA. Biological screening of select Puerto Rican plants for cytotoxic and antitumor activities. *P R Health Sci J*. 2015; 34: 25-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Repetto, M. Toxicología Fundamental. Métodos alternativos, Toxicidad in vitro. Sevilla, España: Ediciones Díaz de Santos, Enpses-Mercie Group. Tercera edición. 2002; 303-5.
28. Gallego A, Fernando T, Robledo S, Vélez I, Carrillo L, Muñoz W, Fonnegra R, Roldán J, Valencia O, Echeverri F. Actividad leishmanicida y tripanocida de *Acacia farnesiana*, *Piper arifianum*, *P. subpedale*, *Sphagnum recurvum* y *Vismia baccifera* subsp. *Ferruginea*. *Actual Biol*. 2006; 28: 39-49. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Staerk D, Lemmich E, Christensen J, Kharazmi A, Olsen CE, Jaroszewski JW. Leishmanicidal, antiplasmodial and cytotoxic activity of indole alkaloids from *Corynanthe pachyceras*. *Planta Med*. 2000; 66: 531-536. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. García J, Reyes R, Huerta M, Castillo J, Santillán S, Vázquez B, Mendoza J. El árbol tropical *Calophyllum brasiliense*: una revisión botánica, química y farmacológica. *Vitae*. 2014; 21: 126-45. [[Google Scholar](#)]
31. Priya S, Sheth R, Jayaveera K. Anthelmintic activity of essential oil of *Pimenta dioica* (Linn.) Merrill, Family: Myrtaceae, collected in Summer from South Canara, India. *Eur J Exp Biol*. 2012; 2: 2271-5. [[Google Scholar](#)]
32. Schelkle B. Use of cajeput and *Pimenta racemosa* extract for treating parasitic infestation of fish. 2012. Patent CA2769615 C. [[Google Scholar](#)]
33. Ebrahimzadeh A. Contributions to the micromorphology of the miracidium of *Schistosoma mansoni*. I. Fine structure of the tegument and its "associated structures". *Z Parasitenkd*. 1977; 54: 257-67. [[PubMed](#)]
34. Morris GP. The fine structure of the tegument and associated structures of the cercaria of *Schistosoma mansoni*. *Z Parasitenkd*. 1970; 36: 15-31. [[PubMed](#)]
35. Zeid A, Hussein K. In vitro effect of punica granatum and nigella sativa extracts on schistosoma mansoni cercariae, miracidia and adult worms. Sudan university of science and technology, medical laboratory science. *Zootecnia Trop*. 2012; 23: 259-94. [[Google Scholar](#)]
36. Samia A. Saad A, Laila A, Nasser S, Olov S, Sanaa B. Potential antischistosomal activities of some egyptian native plants using schistosoma mansoni worm killing assay. *Global J Pharmacol*. 2014; 8: 237-44.
37. Rug M, Ruppel A. Toxic activities of the plant *Jatropha curcas* against intermediate snail hosts and larvae of Schistosomes. *Trop Med Int Health*. 2000; 5: 423-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. El-Ansary A, Mohamed AM, Mahmoud SS, El-Bardicy S. On the pathogenicity of attenuated *Schistosoma mansoni* cercariae released from metabolically disturbed *Biomphalaria alexandrina*. *J Egyptian Soc Parasitol*. 2003; 33: 777-94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Kamel EG, El-Emam MA, Mahmoud SSM, Fouda FM, Bayaamy FE. Attenuation of *Schistosoma mansoni* cercarial infectivity to albino mice by methanol extract of some plant species. *Pestic Biochem Physiol*. 2010; 98: 342-8. [[Google Scholar](#)]
40. Perrett S, Whitfield PJ, Bartlett A, Sanderson L. Attenuation of *Schistosoma mansoni* cercariae with a molluscicide derived from *Milletia thonningii*. *Parasitol*. 1994; 109: 559-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. World Health Organization. Immunology of schistosomiasis. *Bull World Health Organ*. 1974; 51: 553-95.
42. Contreras B, Rojas J, Méndez L, Celis M. Preliminary phytochemical screening of *Pimenta racemosa* var. *racemosa* (Myrtaceae) from Táchira – Venezuela. *Pharmacol on line*. 2014; 62: 61-8. [[Google Scholar](#)]
43. Brunton L, Lazo J, Parker K. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a Ed. Colombia: McGraw-Hill Interamericana. 2007; 1049-62.
44. Ambrosio SR, Tirapelli CR, da Costa FB, de Oliveira AM. Kaurane and pimarane-type diterpenes from the *Viguiera* species inhibit vascular smooth muscle contractility. *Life Sci*. 2006; 79: 925-33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Guedes MM, Cunha AN, Silveira ER, Rao VS. Antinociceptive and gastroprotective effects of diterpenes from the flower buds of *Egletes viscosa*. *Planta Med*. 2002; 68(11): 1044-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Nieves E, Calles LE, Rondón M, Contreras B, Chataing B. Potencial parasiticida de *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae). *Avan Biomed* 2017; 6: 88-97.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Disminución de los movimientos fetales y resultante perinatal en embarazos a término (Decreased fetal movements and perinatal outcome in term pregnancies)

Edinson Valencia-Rincón<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>✉, Duly Torres-Cepeda<sup>1</sup>, Jorly Mejia-Montilla<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>1</sup>, Martha Rondon-Tapia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 16 de Junio de 2017

Aceptado: 4 de Agosto de 2017

Publicación online: 12 de Septiembre de 2017

[TRABAJO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(17)06014-O

### Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue establecer la asociación entre la disminución de los movimientos fetales y resultante perinatal en embarazos a término. Se realizó una investigación prospectiva en mujeres con embarazo simples atendidas en el Hospital Central "Dr. Urquinaona" de Maracaibo, Estado Zulia. Las pacientes con disminución de los movimientos fetales fueron asignadas al grupo de estudio (grupo A) y se compararon con embarazadas que presentaron movimientos fetales normales (grupo B, controles). Se evaluaron las características maternas, resultante y muertes perinatales. Se seleccionaron un total de 643 embarazadas, de las cuales 93 pacientes (14,4%) fueron asignadas al grupo A y se compararon con 550 embarazadas controles (grupo B). No se encontraron diferencias significativas en la edad materna, índice de masa corporal y frecuencia de nuliparidad entre las pacientes de los dos grupos ( $p = ns$ ). La edad gestacional promedio de la presentación de la disminución de movimientos fetales en el grupo A fue a las 35,9 +/- 2,0 semanas y la duración de la disminución de movimientos fue de 44,0 +/- 18,2 horas. No se encontraron diferencias significativas en el peso del recién nacido, resultante y muertes perinatales ( $p = ns$ ). Las pacientes del grupo A presentaron una mayor frecuencia de cesárea que las pacientes del grupo B ( $p < 0,0001$ ). Se concluye que las pacientes que presentan disminución de los movimientos fetales son sometidas a una mayor cantidad de intervenciones pero tienen una resultante perinatal similar a las embarazadas con movimientos fetales normales.

### Palabras clave (español)

*Movimientos fetales disminuidos; Resultante perinatal; Embarazos a término.*

### Abstract (english)

The objective of the research was to establish the association between decreased fetal movements and perinatal outcome in term pregnancies. A prospective investigation was carried out on women with single pregnancy attended at the Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, estado Zulia. Patients with decreased fetal movements were assigned to a study group (group A) and compared with pregnant women who presented normal fetal movements (group B, controls). Maternal characteristics, resulting and perinatal deaths were evaluated. A total of 643 pregnant women were selected, of which 93 patients (14.4%) were assigned to group A, and compared to 550 pregnant controls (group B). No significant differences were found in maternal age, body mass index, and nulliparity frequency among patients in both groups ( $p = ns$ ). The mean gestational age of the decreased fetal movements' appearance in group A was at 35.9 +/- 2.0 weeks and duration of decreased fetal movements was 44.0 +/- 18.2 hours. No significant differences were found in newborn weight, perinatal outcome, and deaths ( $p = ns$ ). Patients in group A presented a higher frequency of cesarean section than patients in group B

( $p < 0.0001$ ). It is concluded that patients with decreased fetal movements are submitted to a greater number of interventions but have a perinatal outcome similar to pregnant women normal pregnant movements.

### Keywords (english)

*Decreased fetal movements; Perinatal outcome; Term Pregnancies*

#### Introducción

La percepción materna de la disminución de los movimientos fetales (DMF) es subjetiva. Las embarazadas perciben los movimientos fetales de formas disímiles y en diferentes momentos del día, por lo cual los hace difíciles de medir y cuantificar de manera uniforme. Generalmente, estos pueden ser reconocidos por primera vez luego de las 20 semanas de embarazo (1). La DMF, especialmente durante el tercer trimestre, puede ser una señal de compromiso fetal. Diferentes investigaciones han demostrado que esta condición está asociada con complicaciones tales como muerte fetal intrauterina y restricción del crecimiento fetal (2,3).

La definición del movimiento fetal "normal" continúa siendo un tema de debate, ya que existe poca evidencia que permita validar alguno de los métodos utilizados para su cuantificación. El método "Cardiff" de contar 10 movimientos en 10 horas sigue siendo popular en algunos países occidentales, mientras que el conteo de 10 movimientos fetales en 2 horas es utilizado por muchos otros países (4).

El manejo de las embarazadas con DMF es controversial. Algunos autores sugieren que esta condición puede ser la manifestación de la alteración de la distribución sanguínea, secundaria a disfunción placentaria, que culmina con la presencia de complicaciones fetales y neonatales (5,6). No obstante, otras investigaciones han descrito asociaciones entre la DMF con bajos puntajes Apgar, acidemia, lesiones isquémicas cerebrales perinatales, infecciones intrauterinas, oligohidramnios e hipoglucemia neonatal (7,8). La falta de datos basados en la evidencia de los ensayos aleatorios ha dado lugar a un manejo de estas pacientes apoyado en la elección personal del médico tratante y en protocolos locales.

De la revisión de la literatura, está claro que hay un número limitado de estudios que comparan las complicaciones perinatales en embarazadas a término que perciben DMF, por lo que el objetivo de la investigación fue establecer la asociación entre disminución de los movimientos fetales y resultante perinatal en embarazos a término.

#### Materiales y métodos

**Selección de las pacientes.** Se realizó una investigación de casos y controles, prospectiva cuya población de estudio se derivó de las mujeres con embarazo simples a término (37 a 41 semanas basado en la fecha de última regla y confirmado por ecografía previa a las 20 semanas), mayores de 18 años que fueron atendidas entre junio de 2015 y abril de 2017 en el Hospital Central "Dr. Urquinaona" de Maracaibo, Estado Zulia. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes seleccionadas.

Se excluyeron aquellas mujeres con embarazos múltiples, diagnóstico de oligohidramnios, antecedentes de mortinatos, sospecha de insuficiencia placentaria, malformaciones fetales, polihidramnios, evidencia de corioamnionitis o rotura prematura de membranas, enfermedad materna sistémica grave, antecedentes de hemorragia en la primera o segunda mitad del embarazo, hipertensión y diabetes pre- o gestacional, enfermedad renal crónica, cesárea electiva y diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino del feto. También se excluyeron aquellas pacientes que no desearon participar en la investigación o aquellas en las cuales no se obtuvo los datos completos para el análisis final.

**Diagnóstico y manejo de las pacientes con disminución de los movimientos fetales.** El diagnóstico de DMF (ausencia aguda de movimientos fetales de > 2 horas de duración que previamente eran percibidos y percepción subjetiva de disminución respecto al patrón habitual de movimientos fetales que dura > 12 horas) se realizó exclusivamente sobre la percepción de las pacientes, con o sin monitoreo ecográfico posterior al momento de la presentación. Las pacientes fueron sometidas a pruebas no estresantes por 30 minutos y se evaluó el perfil biofísico ecográfico. A todas las pacientes se les enseñó a contar los movimientos fetales por 2 horas durante su permanencia en el hospital.

En aquellas que presentaron nuevamente menos de 10 movimientos en dos horas se repitió la evaluación ecográfica y la prueba no estresante. La cardiotocografía se clasificó como normal si la frecuencia cardíaca fetal basal era de 110-160 latidos

por minuto y la variabilidad era mayor de 5 latidos por minuto, con presencia de aceleraciones y sin deceleraciones. Si estas características no estaban presentes se clasificó como anormal (9). Se realizó el trazado del corazón fetal durante 40 minutos, que fue evaluado y confirmado por un médico especialista independiente de la investigación para excluir compromiso fetal. El manejo de todas las embarazadas se realizó de acuerdo a los protocolos estándares por el personal del hospital que también era independiente de la investigación y desconocía los objetivos de esta. La monitorización cardiotocográfica, la ecografía del líquido amniótico y cualquier otra intervención posterior a la asignación se realizó solo si era necesario.

Las pacientes con DMF fueron asignadas como grupo de estudio (grupo A). Estas pacientes se compararon con otro grupo de embarazadas, consideradas como controles, que fueron atendidas en el mismo periodo en el hospital y que presentaron movimientos fetales normales (> 10 movimientos en 2 horas).

La información de la resultante perinatal se obtuvo del personal que atendió a los neonatos. Se evaluaron el peso de los recién nacidos, edad gestacional al momento del parto número de nacimiento por cesárea, casos de sufrimiento fetal agudo, Apgar < de 7 puntos al minuto, Apgar < de 7 puntos a los 5 minutos, incidencia combinada de la resultante perinatal (retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, hemorragia cerebral o subdural, convulsiones neonatales, sepsis neonatal, lesiones de los plexos nerviosos y permanencia en la unidad de cuidados neonatales más de 30 días) y número de muertes perinatales.

**Análisis estadístico.** Los datos se muestran como valores absolutos y relativos, presentados en

tablas. Se comprobó la normalidad de los datos utilizando la prueba de Kolmogov-Smirnov. Se utilizó la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas. También se utilizó la regresión logística binaria para ajustar el riesgo de la presencia de la DMF sobre la resultante neonatal de interés. El riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95% se calcularon cuando sea apropiado y aquellos que no incluyan la unidad fueron considerados como significativos. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

Se seleccionaron un total de 643 embarazadas para el estudio, de las cuales 93 pacientes (14,4%) presentaron DMF (grupo A) y se compararon con 550 embarazadas que no presentaron disminución de los movimientos fetales (grupo B). Las características generales de ambos grupos de pacientes se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna (29,0 +/- 7,3 años para el grupo A comparado con 27,9 +/- 7,6 años para el grupo B;  $p = 0,1794$ ) e índice de masa corporal (26,1 +/- 5,1 Kg/m<sup>2</sup> y 27,0 +/- 6,2 Kg/m<sup>2</sup> para el grupo A y B, respectivamente;  $p = 0,1854$ ) entre las pacientes de los dos grupos. Aunque las pacientes del grupo A presentaron una mayor frecuencia de nuliparidad (53,8%) comparado con las pacientes del grupo B (68,0%), esta diferencia fue considerada no significativa ( $p = 0,1827$ ).

La edad gestacional promedio de la presentación de la DMF en las pacientes del grupo A fue a las 35,9 +/- 2,0 semanas y la duración percibida de estos por parte de la paciente fue de 44,0 +/- 18,2 horas (tabla 1).

**Tabla 1.** Características generales.

Promedio +/- desviación estándar	GRUPO A Casos (n = 93)	GRUPO B Controles (n = 550)	p
Edad materna, años	29,0 +/- 7,3	27,92 +/- 7,6	0,1794
Índice de masa corporal, Kg/m <sup>2</sup>	26,1 +/- 5,1	27,0 +/- 6,2	0,1854
Paridad			
Nulíparas	70 (53,8)	374 (68,0)	0,1827
Múltiparas	23 (46,2)	176 (32,0)	
Edad gestacional al momento de la reducción de los movimientos fetales, semanas	35,9 +/- 2,0	---	---
Tiempo de disminución de los movimientos fetales, horas	44,0 +/- 18,2	---	---

Tabla 2. Resultante perinatal.

Promedio +/- desviación estándar	GRUPO A Casos (n = 93)	GRUPO B Controles (n = 550)	p	Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
Edad gestacional al momento del parto, semanas	38,9 +/- 1,0	39,1 +/- 1,6	0,2436	---
Peso del recién nacido, Kilogramos	3240 +/- 360	3294 +/- 324	0,1442	----
Parto inducido, n (%)	47 (72,0)	302 (54,9)	0,4349	0,860 (0,599 - 1,253)
Cesárea, n (%)	54 (58,1)	83 (15,1)	0,0001	5,114 (3,546 - 7,375)
Resultante perinatal, n (%)	6 (6,4)	33 (6,0)	0,8156	1,068 (0,488 - 2,287)
Apgar menor de 7 puntos al minuto, n (%)	4 (4,3)	31 (5,6)	0,8053	0,780. (0,304 - 2,003)
Apgar menor de 7 puntos a los 5 minutos, n (%)	3 (3,2)	25 (4,6)	0,7845	0,732 (0,247 - 2,170)
Muertes perinatales, n (%)	1 (1,1)	13 (2,3)	0,7041	0,488 (0,073 - 3,260)

La resultante neonatal se muestra en la tabla 2. Las pacientes de ambos grupos no mostraron diferencias significativas en relación con la edad gestacional al momento del parto (38,9 +/- 1,0 semanas para el grupo A y 39,1 +/- 1,6 semanas para el grupo B;  $p = 0,2436$ ) ni el peso de los recién nacidos (3240 +/- 360 gramos y 3284 +/- 324 gramos para el grupo A y B, respectivamente;  $p = 0,1442$ ). Las pacientes del grupo A (58,1%) presentaron una mayor frecuencia de cesárea que las pacientes del grupo B (15,1%). Esta diferencia fue considerada significativa ( $p < 0,0001$ ). El riesgo relativo de cesárea para las pacientes del grupo A fue de 5,114 (intervalo de confianza 95%, 3,546 – 7,375). Aunque las pacientes del grupo A también presentaron una mayor frecuencia de inducción del parto comparado con las pacientes del grupo B, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,4349$ ; riesgo relativo de 0,860; intervalo de confianza del 95%, 0,599 – 1,253).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos al analizar resultante perinatal ( $p = 0,8156$ ), Apgar menor de 7 puntos al minuto ( $p = 0,8053$ ) y Apgar menor de 7 puntos a los 5 minutos ( $p = 0,7850$ ). Con respecto a las muertes perinatales (tabla 2), solo se observó un caso (1,1%) en las pacientes del grupo A y 13 casos (2,3%) en las pacientes del grupo B. Esta diferencia se consideró no significativa ( $p = 0,7041$ ; riesgo relativo 0,488, intervalo de confianza del 95%, 0,073 – 3,260).

## Discusión

La percepción materna de los movimientos fetales es uno de los parámetros que pueden ser utilizados para evaluar el bienestar fetal y es el único accesible a la embarazada. La disminución de estos no es una queja inusual de las embarazadas, principalmente durante el tercer trimestre (10). Se ha propuesto que la resultante perinatal negativa, en especial la muerte perinatal, puede estar precedida por la DMF (11). Estas observaciones han llevado a la hipótesis que esta condición podría ser utilizada como herramienta de detección de compromiso fetal y complicaciones perinatales. Sin embargo, los resultados de esta investigación demuestran que no existe asociación entre la disminución de los movimientos fetales y la resultante perinatal en embarazadas a término.

No existe acuerdo sobre la definición de DMF. En esta investigación, al igual que en investigaciones previas, solamente se seleccionaron aquellas embarazadas que expresaron preocupación por esta condición. Debido a los informes contradictorios con respecto a la técnica correcta de conteo y el número mínimo de movimiento que descartaría alguna complicación (12), se utilizó un valor de 10 movimientos en 2 horas como punto de corte para el diagnóstico durante la evaluación inicial (13-15). No obstante, La percepción de los movimientos fetales es

subjetiva y puede variar debido a una serie de factores, como índice de masa corporal materna, peso estimado del feto, ubicación de la placenta, cantidad de líquido amniótico y tamaño fetal (14,16).

La importancia de la DMF como herramienta de evaluación del bienestar fetal se estudió en varios informes que arrojaron conclusiones contradictorias en cuanto a la importancia de su monitorización. Algunos estudios sugirieron que la inclusión de la percepción materna de movimientos fetales en la evaluación del bienestar fetal producía aumento de la frecuencia de cesárea y parto instrumental (17). Otros investigadores sugirieron que la percepción de un menor número de movimientos está asociada a complicaciones perinatales (11). Mientras que otros estudios no pudieron demostrar esta asociación (18). En forma similar a investigaciones previas, el resultado de esta investigación demuestra que la DMF no se asocia con la resultante perinatal, a pesar de que las pacientes que lo presentan tienen un mayor riesgo de intervenciones para la interrupción del embarazo.

En esta investigación se encontró que la frecuencia de intervenciones en las pacientes con DMF fue mayor que en el grupo control. Este hallazgo puede ser atribuible a la ansiedad tanto de la paciente como el médico tratante. Un estudio previo también reportó aumento de la frecuencia de cesáreas entre aquellas mujeres que percibieron DMF (18). Si bien la evidencia previa puede inducir a la creencia de un mayor riesgo del compromiso fetal en estas pacientes, los hallazgos de esta investigación pueden contribuir a un manejo menos intervencionista en este grupo de pacientes. Esto es apoyado por el hecho que no se consiguieron diferencias significativas entre ambos grupos con relación a la resultante perinatal y puntuación de Apgar al minuto y a los 5 minutos. No obstante se debe recordar que en aquellos casos de embarazos pre-términos estas condiciones pueden cambiar.

La mayoría de las pacientes seleccionadas para la investigación que presentaron DMF fueron nulíparas. Esto se puede deber a la menor experiencia y a que están más dispuestas a buscar explicación a un hecho que se percibe como "anormal" en comparación con las multíparas. Hallazgos similares también fueron reportados por un estudio previo que analizó las características maternas en mujeres con DMF (19).

La DMF durante el tercer trimestre es un reto clínico relativamente común. Se han propuesto varias recomendaciones sobre investigaciones y aspectos del manejo de pacientes con esta condición, pero aún no existe consenso general sobre el tema. (11,20). Por un lado algunos investigadores han propuesto que el

monitoreo continuo de la frecuencia cardiaca fetal es innecesario y otras investigaciones recomiendan la hospitalización de todas aquellas pacientes que lo reportan (18). Se ha demostrado que la evaluación cardiotocográfica no estresante normal (para excluir compromiso / hipoxia aguda) se asocia con resultados favorables en este grupo de pacientes (20). Como se supone que la DMF es el resultado de la compensación a la reducción del suministro placentario de oxígeno y nutrientes, las pruebas de la función placentaria incluyendo Doppler de la arteria umbilical o factores derivados de la placenta pueden resultar eficaces. Los datos sobre la utilidad de perfil biofísico fetal y los estudios de ecografía Doppler hasta ahora son limitados (18,21).

Es importante reconocer que el uso de la percepción materna de la DMF como una herramienta de cribado puede resultar en una mayor ansiedad materna en relación con el bienestar fetal (1). Grant y col. (22) no encontraron ninguna ventaja en el recuento rutinario de movimientos fetales, cuestión que ha sido criticada por otros autores (11), que propusieron que el conteo estandarizado ha demostrado ser útil como parte del manejo. Mientras que la percepción normal de los movimientos fetales se asocia con un efecto positivo en el apego materno-fetal (23), también puede tener efectos negativos. Un estudio previo no reportó efectos psicológicos adversos en las madres (24), mientras que otro estudio encontró que 23% de las mujeres reportaron ansiedad y 16% consideró que era inútil y/o molesto (25). Cualquier estudio de la utilidad de los movimientos fetales como prueba de cribado debe tener en cuenta los efectos potencialmente deletéreos del estrés y la ansiedad materna (26).

Este trabajo presenta varias limitaciones. Una de ellas es la baja frecuencia de muertes perinatales en ambos grupos de pacientes. Debido a esta muy baja incidencia, es difícil poder realizar un estudio en el cual esta sea la principal resultante. Por otra parte, no se pudo determinar en las pacientes de ambos grupos la presencia de alteraciones biofísicas, bioquímicas o histológicas que puedan asociar de forma objetiva con la DMF y solo se utilizó la percepción materna subjetiva. Finalmente, la ausencia de normas con relación a la definición, diagnóstico y manejo de las embarazadas con DMF hace que los hallazgos de esta investigación sea comparable solo con algunas experiencias personales limitadas.

En esta investigación se comparó la resultante perinatal de las embarazadas con DMF con un grupo de embarazadas de la población general. Se ha propuesto la comparación de la resultante perinatal de

los embarazos con esta condición, considerada un factor de riesgo para complicaciones fetales y neonatales, con embarazos con otros factores de riesgo (por ejemplo, insuficiencia placentaria). No obstante, es probable que pueda llevar a confusiones. Por ejemplo, la inclusión de casos de restricción del crecimiento intrauterino del feto, la DFM es la principal manifestación y se describe en el 60% de los casos (2).

En conclusión las pacientes que presentan disminución de los movimientos fetales son sometidas

a una mayor cantidad de intervenciones, pero los recién nacidos tienen peso al nacer y resultante perinatal similares a las embarazadas normales.

### Conflicto de Interés

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de interés.

### Referencias

- Linde A, Georgsson S, Pettersson K, Holmström S, Norberg E, Rådestad I. Fetal movement in late pregnancy - a content analysis of women's experiences of how their unborn baby moved less or differently. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16: 127. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Winje BA, Wojcieszek AM, Gonzalez-Angulo LY, Teoh Z, Norman J, Frøen JF, Flenady V. Interventions to enhance maternal awareness of decreased fetal movement: a systematic review. *BJOG*. 2016; 123: 886-98. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Morales-Suárez-Varela M, Nohr EA, Bech BH, Wu C, Olsen J. Smoking, physical exercise, BMI and late foetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Eur J Epidemiol*. 2016; 31: 999-1009. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Singh G, Sidhu K. Daily fetal movement count chart : reducing perinatal mortality in low risk pregnancy. *Med J Armed Forces India*. 2008; 64: 212-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Cozzolino M. Fetomaternal hemorrhage in case of reduced fetal movements: The rules of computerized cardiotocography and middle cerebral artery. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016; 55: 916-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Kamalifard M, Abbasalizadeh S, Ghojzadeh M, Ghatreh Samani F, Rabiei L. Diagnostic value of fetal movement counting by mother and the optimal recording duration. *J Caring Sci*. 2013; 2: 89-95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Olagbuji BN, Ezeanochie MC, Kubeyinje W, Dunsin T, Ande AB. Pregnancy outcome following induction of labor with intravaginal misoprostol for decreased fetal movements at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24: 1225-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Tan S. Fault and blame, insults to the perinatal brain may be remote from time of birth. *Clin Perinatol*. 2014; 41: 105-17. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 116: Management of intrapartum fetal heart rate tracings. *Obstet Gynecol*. 2010; 116: 1232-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Bradford B, Maude R. Fetal response to maternal hunger and satiation-novel finding from a qualitative descriptive study of maternal perception of fetal movements. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 288. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Frøen JF, Tveit JV, Saastad E, Bør Dahl PE, Stray-Pedersen B, Heazell AE, Flenady V, Fretts RC. Management of decreased fetal movements. *Semin Perinatol*. 2008; 32: 307-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V, Smyth RM. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD004909. [\[PubMed\]](#)
- Byaruhanga R, Bassani DG, Jagau A, Muwanguzi P, Montgomery AL, Lawn JE. Use of wind-up fetal Doppler versus Pinard for fetal heart rate intermittent monitoring in labour: a randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2015; 5: e006867. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Brown R, Higgins LE, Johnstone ED, Wijekoon JH, Heazell AE. Maternal perception of fetal movements in late pregnancy is affected by type and duration of fetal movement. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 2145-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Saastad E, Ahlborg T, Frøen JF. Low maternal awareness of fetal movement is associated with small for gestational age infants. *J Midwifery Womens Health*. 2008; 53: 345-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Yigiter AB, Kavak ZN. Normal standards of fetal behavior assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006; 19: 707-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Sinha D, Sharma A, Nallaswamy V, Jayagopal N, Bhatti N. Obstetric outcome in women complaining of reduced fetal movements. *J Obstet Gynaecol*. 2007; 27: 41-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Harrington K, Thompson O, Jordan L, Page J, Carpenter RG, Campbell S. Obstetric outcome in women who present with a reduction in fetal movements in the third trimester of pregnancy. *J Perinat Med*. 1998; 26: 77-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Holm Tveit JV, Saastad E, Stray-Pedersen B, Bør Dahl PE, Frøen JF. Maternal characteristics and pregnancy outcomes in women presenting with decreased fetal movements in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88: 1345-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Daly N, Brennan D, Foley M, O'Herlihy C. Cardiotocography as a predictor of fetal outcome in women presenting with reduced fetal movement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159: 57-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Lai J, Nowlan NC, Vaidyanathan R, Shaw CJ, Lees CC. Fetal movements as a predictor of health. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016; 95: 968-75. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet*. 1989; 2: 345-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Saastad E, Israel P, Ahlborg T, Gunnes N, Frøen JF. Fetal movement counting--effects on maternal-fetal attachment: a multicenter randomized controlled trial. *Birth*. 2011; 38: 282-93. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Smith CV, Davis SA, Rayburn WF. Patients' acceptance of monitoring fetal movement. A randomized comparison of charting techniques. *J Reprod Med*. 1992; 37: 144-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Draper J, Field S, Thomas H, Hare MJ. Womens' views on keeping fetal

movement charts. Br J Obstet Gynaecol. 1986; 93: 334-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

26. Pimenta BS, Nomura RM, Nakamura MU, Moron AF. Maternal anxiety and fetal movement patterns in late pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29: 2008-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Valencia-Rincón E, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A, Rondon-Tapia M. Disminución de los movimientos fetales y resultante perinatal en embarazos a término. *Avan Biomed* 2017; 6: 98-104.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Efectos del barrido de membranas en la inducción del parto en embarazos a término (Membrane sweeping effects in induction of labor in term pregnancy)

Ender Hernández-Yépez<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup> ✉, Duly Torres-Cepeda<sup>1</sup>, Martha Rondon-Tapia<sup>1</sup>,  
Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Jorly Mejía-Montilla<sup>1</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona",  
Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 16 de Junio de 2017.

Aceptado: 20 de Agosto de 2017.

Publicado online: 18 de Septiembre de 2017.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)06015-O

### Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue establecer el efecto del barrido de membranas en la inducción del parto en embarazos a término. Se realizó un estudio prospectivo al azar entre junio del 2015 y abril de 2017 en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, en mujeres con embarazos a término que fueron asignadas al grupo A (casos - barrido de membranas) o grupo B (controles - examen ginecológico sin barrido). Se evaluaron las características generales, resultante obstétrica y perinatal. Se consideraron a 463 embarazadas para el estudio, 233 pacientes fueron asignadas al grupo A y 230 pacientes fueron asignadas al grupo B. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad materna, edad gestacional al momento del examen, índice de masa corporal, puntaje de Bishop al momento del examen y frecuencia de nulíparas entre ambos grupos ( $p = ns$ ). Las pacientes del grupo A presentaron un intervalo examen ginecológico - parto similar a las pacientes del grupo B ( $p = 0,0654$ ). La frecuencia de parto espontáneo también fue similar entre los grupos ( $p = 0,4023$ ). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de parto vaginal, infección materna rotura prematura de membranas o sangrado genital ( $p = ns$ ). Tampoco se encontraron diferencias en el peso del recién nacido y en el resto de variables de la resultante neonatal ( $p = ns$ ). Se concluye que el barrido de membranas no tiene efectos sobre en la inducción del parto en embarazadas a término.

### Palabras clave (español)

*Barrido de membranas; Parto; Inducción; Embarazo a término.*

### Abstract (english)

The objective of the research was to establish the effect of membrane sweeping in the induction of labor in term pregnancies. A randomized prospective study was conducted between June 2015 and April 2017 at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, in term pregnant women assigned to group A (cases - membrane sweeping) or group B (Controls - gynecological examination without sweeping). The general characteristics, obstetric and perinatal outcome were evaluated. A total of 463 pregnant women considered for the study, 233 patients were assigned to group A and 230 patients were assigned to group B. No statistically significant differences were found in maternal age, gestational age at the time of examination, body mass index, Bishop score at the time of examination and nulliparity frequency between both groups ( $p = ns$ ). Patients in group A had an interval gynecological examination -delivery similar to those in group B ( $p = 0.0654$ ). The frequency of spontaneous labor was also similar between groups ( $p = 0.4023$ ). No significant differences were found in the frequency of vaginal delivery, maternal infection, premature rupture of membranes or genital bleeding ( $p =$

ns). There were also no differences in newborn's birth weight and other variables of neonatal outcome ( $p = ns$ ). It is concluded that the membrane sweeping has not effects in the induction of labor in term pregnant women.

### Keywords (english)

*Membrane sweeping; Birth; Induction; Term Pregnancy.*

## Introducción

La inducción del parto es uno de los procedimientos más comúnmente utilizados en obstetricia y se realiza en aproximadamente 20% de todas las embarazadas (1). Se utiliza para disminuir el riesgo de morbi-mortalidad perinatal asociada al embarazo post-término, distocia de hombro, síndrome de aspiración de meconio y preeclampsia (2,3). Con el objetivo de minimizar los riesgos materno-fetales asociados con la prolongación del embarazo, la tasa de inducción del parto se ha multiplicado en las últimas décadas (4). Sin embargo, su uso se asocia con aumento de la frecuencia de parto instrumental y de cesáreas, riesgo de hemorragia post-parto y mayor duración del trabajo de parto comparado con el parto espontáneo (5).

Diferentes procedimientos mecánicos y medios farmacológicos se han utilizado para modificar la maduración cervical e inducir el parto. Estos métodos incluyen amniotomía, desprendimiento o barrido de membrana (BdM), prostaglandinas, laminaria y oxitocina. El BdM es un método antiguo utilizado para inducir el parto, a través de una cascada de eventos fisiológicos, y así reducir la duración del embarazo o evitar inducción con otros métodos o agentes (6).

La técnica del BdM es relativamente simple, durante el examen ginecológico del cuello uterino, el dedo del médico tratante se introduce en el orificio cervical y se procede a separar el polo inferior de membranas del segmento uterino con un movimiento circular. El aumento de la producción local de prostaglandinas aporta una posible explicación para justificar esta intervención como método de inducción del parto y reducir la necesidad de utilizar métodos más costosos (5,7). También se ha propuesto que es menos probable que se asocie con alteraciones de la dinámica uterina (hiperestimulación, hipertonia y taquisistolia uterina), ruptura uterina y muerte fetal o materna, a diferencia de la mayoría de los otros métodos (8). Sin embargo, los posibles riesgos asociados a su uso incluyen ruptura prematura de membranas, sangrado vaginal, molestias durante la realización del procedimiento e infecciones (9).

A pesar de las ventajas potenciales del BdM, la seguridad de la técnica ha sido cuestionada y los resultados de estudios previos sobre su eficacia han sido inconsistentes (6), por lo que el objetivo de la investigación fue establecer el efecto del barrido de membranas en la inducción del parto en embarazos a término.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, controlado y al azar entre junio del 2015 y abril de 2017 en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todas las embarazadas incluidas en la investigación. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a los estándares éticos expresados en la declaración de Helsinki.

**Selección de pacientes:** El tamaño muestral se calculó en base a estudios previos que reportan una disminución máxima aproximada del 20% de la disminución de la duración del periodo entre el procedimiento y el parto. Se estableció una razón 1 a 1 para casos y controles. Se fijó un alfa = 0,05 y poder del 90%. El número de muestra se ajustó para una prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates, lo que determinó una muestra de 250 embarazadas en cada grupo.

Los criterios de inclusión fueron: embarazos con feto vivo único en presentación cefálica, con edad gestacional entre 38 y 40 semanas (determinada a partir del último período menstrual y confirmado por ecografía de primer o segundo trimestre) y puntuación de Bishop < 4 puntos. Se excluyeron las embarazadas con contraindicación para parto vaginal, antecedentes de cesárea y/o cirugía uterina, embarazo gemelar, peso fetal estimado de > 4000 gramos, presentación diferente a la cefálica de vértice muerte fetal intrauterina, anomalías fetales, contraindicaciones para realizar el BdM como placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, sangrado activo y trabajo de parto. También se excluyeron a aquellas pacientes que no desearon participar en la

investigación o en las que no se logró recolectar algún dato.

Para la asignación al azar se utilizó una lista de números aleatorios generada por computadora. Los sobres sellados y numerados que contenían las asignaciones a cada grupo fueron guardados por un médico que desconocía a los objetivos del estudio. Cada sobre numerado contenía la asignación a cada grupo: grupo A (casos - BdM) o grupo B (controles – examen ginecológico sin barrido).

**Realización del procedimiento y seguimiento de las pacientes:** El BdM se realizó separando las membranas del segmento inferior del útero unos 2 - 3 centímetros, con tres vueltas en 360° de los dedos del examinador. Los cuellos que estaban cerrados se dilataron hasta lograr su permeabilización. Si esto no se lograba la paciente era excluida del estudio. El examen ginecológico de ambos grupos lo realizó un único investigador que no participó en el resto de la investigación. La puntuación del Bishop (10) se determinó en cada una de las pacientes. Posteriormente, fueron observadas por una hora y, si no presentaban algún inconveniente, se les daba de alta. Se les advirtió que debían regresar al hospital si experimentaban disminución de movimientos fetales, rotura de membranas, sangrado vaginal excesivo o contracciones que indicaran el inicio del parto. Todas las embarazadas fueron manejadas siguiendo las normas institucionales por personal independiente a la investigación y que desconocía a cual grupo pertenecía cada paciente.

Una vez realizado el diagnóstico de trabajo de parto las pacientes se hospitalizaron y atendieron de forma activa, utilizando en protocolo estándar. Aquellas embarazadas que no presentaron signos/síntomas fueron evaluadas hasta 41 semanas. Si no iniciaban el parto en forma espontánea, se realizaba la inducción con amniotomía, la cual, si era necesario, era seguida por la administración de oxitocina endovenosa. En los casos de rotura prematura de membranas, la inducción del parto se inició a las 8 a.m. del día siguiente al ingreso. La frecuencia cardíaca fetal se monitorizó cada 15 minutos con auscultación electrónica intermitente. Cada 30 minutos se evaluó el patrón y la frecuencia duración e intensidad de las contracciones uterinas por 10 minutos. Los signos vitales maternos se evaluaron cada media hora. Las anomalías en el parto se manejaron de acuerdo con protocolos obstétricos estandarizados. Luego del parto, la información de las variables neonatales se obtuvo del

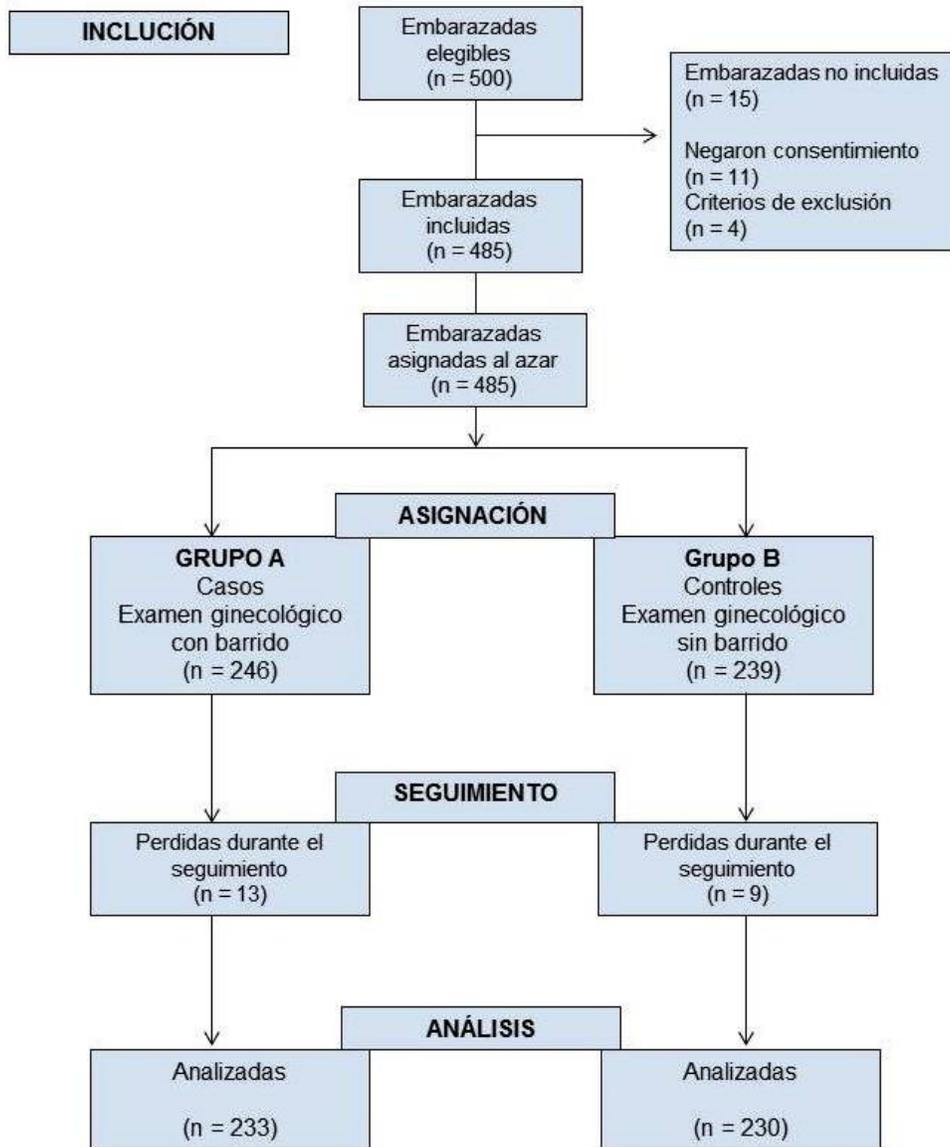
personal de pediatría que desconocían a que grupo estaba asignada cada paciente.

Las variables analizadas fueron características generales (edad materna, edad gestacional al momento del procedimiento, índice de masa corporal, puntaje de Bishop y nuliparidad), resultante obstétrica (intervalo entre la selección y el parto, duración de la segunda fase del parto, parto espontáneo, rotura prematura de membranas, sangrado genital, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, parto vaginal e infección materna) y resultante perinatal (peso del recién nacido, presencia de líquido meconial, puntaje de Apgar menor de 7 puntos al minuto y a los 5 minutos, complicaciones y muertes perinatales).

**Análisis estadístico:** La distribución de los datos se analizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Ambos grupos se compararon utilizando la prueba t de Student para muestras no relacionadas o la prueba U de Mann-Whitney. Para comparar las variables categóricas y las proporciones se utilizó la prueba chi cuadrado, la cual también permitió calcular el riesgo relativo que se expresa junto al intervalo de confianza del 95% (IC95%). El intervalo de tiempo entre el examen ginecológico y el parto se analizó mediante análisis de Kaplan-Meier y la prueba de comparación Log-Rank fue utilizado para determinar los factores que afectan en forma simultánea el intervalo entre el procedimiento y el parto (las embarazadas que necesitaron inducción y aquellas que fueron sometidas a cesárea se eliminaron). Para establecer la asociación entre las variables nominales se utilizó el coeficiente de Cramer. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

Se consideraron a 463 embarazadas elegibles para el estudio (figura 1), de las cuales 233 pacientes fueron asignadas al grupo de BdM (grupo A, casos) y 230 pacientes fueron asignadas al grupo control (grupo B). Las características clínicas de las pacientes de ambos grupos se muestran en la tabla 1. La edad promedio de las pacientes del grupo A fue de  $26,6 \pm 4,9$  años y de las pacientes del grupo B fue de  $25,8 \pm 4,7$  años ( $p = 0,0737$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del examen ginecológico, frecuencia de nulíparas, índice de masa corporal y puntaje de Bishop al momento del examen ( $p = ns$ ).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de las participantes durante el estudio.

La resultante obstétrica se muestra en la tabla 2. Se observó que las pacientes del grupo A presentaron un intervalo entre el examen ginecológico y el parto similar a las pacientes del grupo B ( $40,3 \pm 15,3$  horas comparado con  $42,7 \pm 12,5$  horas, respectivamente;  $p = 0,0654$ ). La prueba de comparación Log-Rank (figura 2) para evaluar el intervalo entre la asignación de las pacientes y el parto no encontró diferencias significativas entre ambos grupos (relación de riesgo 0,826; intervalo de

confianza del 95%, 0,661 – 1,032,  $p = 0,2431$ ). De igual forma no se observó diferencia en las pacientes del grupo A que presentaron parto espontáneo comparado con las pacientes del grupo B (55,7% en el grupo A comparado con 51,7% en el grupo B,  $p = 0,4023$ , riesgo relativo 1,085; IC95%, 0,903 - 1,303). Al analizar la asociación entre estas variables se encontró que estas eran independientes entre sí ( $v$  de Cramer < 0,3).

Tabla 1. Características generales.

	GRUPO A Casos (n = 233)	GRUPO B Controles (n = 230)	Valor de p
Edad materna (años) promedio ± desviación	26,6 ± 4,9	25,8 ± 4,7	0,0737
Edad gestacional al momento del examen ginecológico (semanas) promedio ± desviación	39,0 ± 1,2	39,1 ± 1,1	0,3506
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> ) promedio ± desviación	29,1 ± 3,8	28,6 ± 4,1	0,1741
Puntaje de Bishop al momento del examen ginecológico (puntos) promedio ± desviación	2,5 ± 0,9	2,6 ± 0,8	0,2072
Nulíparas n (%)	150 (64,3)	139 (60,4)	0,1429

Aunque las pacientes del grupo A presentaron una mayor frecuencia de rotura prematura de membranas (13,0%) y sangrado genital (26,2%) comparado con las pacientes del grupo B (9,6% y

19,6%, respectivamente), las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas (p = ns). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia alteración de la frecuencia cardíaca

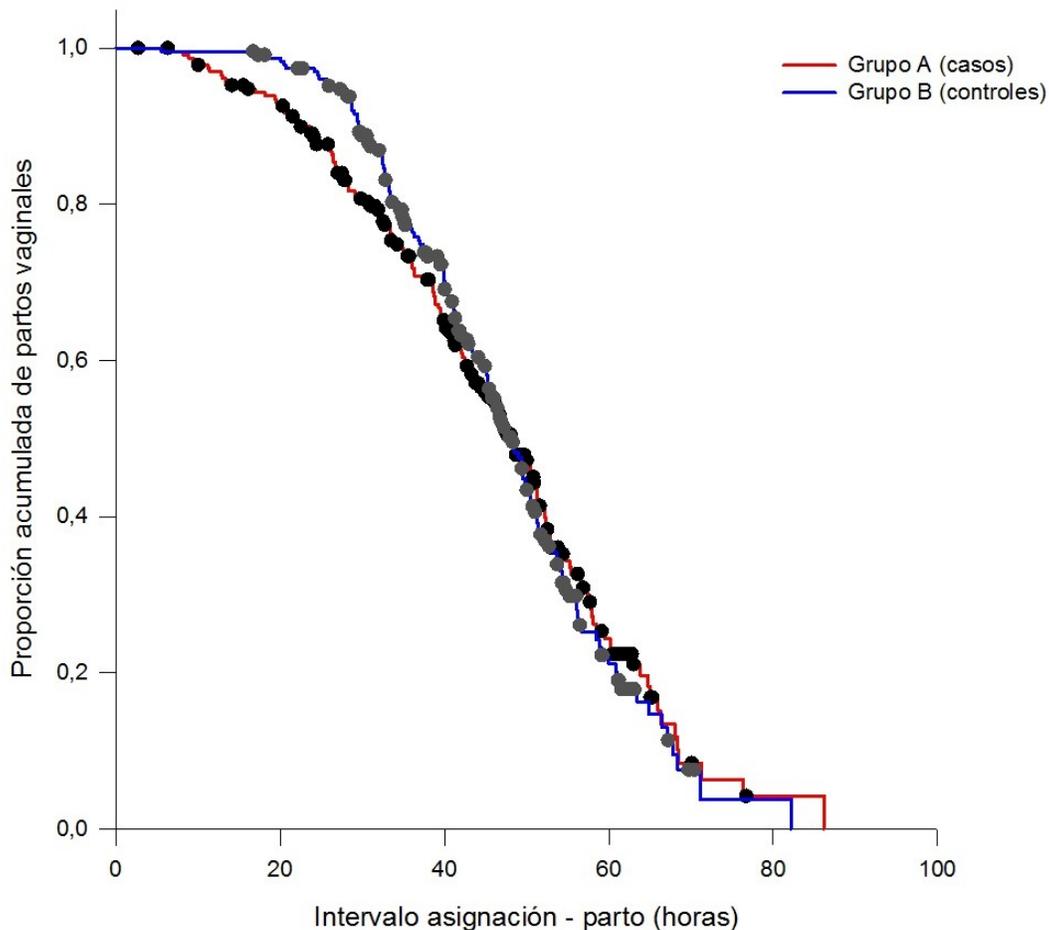


Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan Meier comparando el intervalo entre examen ginecológico y parto vaginal (relación de riesgo 0,826; intervalo de confianza del 95%, 0,661 – 1,032, p = 0,2431).

fetal ni en la de parto vaginal ( $p = ns$ ). La incidencia de infecciones maternas entre ambos grupos de pacientes fue similar entre ambos grupos ( $p = 0,1411$ , riesgo relativo 1,349; IC95%, 0,999 - 1,818). Para estas variables el valor de la V de Cramer fue menor de 0,3 demostrado que no existe asociación entre los grupos.

Con respecto a la resultante perinatal (tabla 3), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con relación al peso del recién nacido ( $p = 0,0694$ ), presencia de líquido meconial ( $p = 0,1393$ ), puntaje de Apgar menor de 7 puntos al minuto ( $p = 0,4263$ ) y a los 5 minutos ( $p = 0,6234$ ). Las pacientes del grupo A presentaron una mayor frecuencia de complicaciones perinatales (7,7%) comparado con las pacientes del grupo B (6,1%), pero esta diferencia no fue significativa ( $p = 0,7186$ ; riesgo relativo 1,091, IC95%, 0,787 - 1,511). De igual forma, las pacientes del grupo A (2,1%) presentaron una mayor frecuencia de muertes perinatales comparado con el grupo B (1,3%), pero las diferencias entre ambos grupos tampoco fueron significativas ( $p = 0,7242$ , riesgo relativo 1,247; IC95%, 0,723 - 2,150).

## Discusión

La creencia obstétrica general sugiere que el BdM promueve el inicio del parto, ya que se considera que reduce el riesgo de embarazos post-término y el uso de otros métodos de inducción. Sin embargo, la lógica de realizar una intervención en forma rutinaria con el potencial de inducir el parto en embarazadas sin ninguna indicación o complicación al término del embarazo, es al menos, cuestionable (6). Los

resultados de la investigación demuestran que el BdM en las embarazadas a término no tiene efectos en el inicio espontáneo del parto ni modifica el tiempo que transcurre hasta el parto comparado con aquellas pacientes en las que no se realiza.

Aunque el BdM tiene menos efectos adversos y es discutiblemente más aceptado por las embarazadas, tiene resultados menos predecibles que otros métodos de inducción, ya que existen resultados contradictorios con respecto a sí puede reducir la necesidad de inducción del parto. Cuando la inducción no es inmediata, algunas pacientes podrían preferir a este método sobre otros (11,12).

Los resultados de esta investigación difieren de investigaciones previas. Tres estudios controlados previos han comparado el BdM luego de las 38 semanas. En el primer estudio (11) demostró reducción significativa en la frecuencia de embarazos prolongados, mientras que otros dos estudios no lograron demostrarlo (12,13). Esos tres estudios si demostraron un aumento significativo de embarazadas con parto espontáneo posterior al BdM. Estas diferencias pueden deberse a que en esta investigación el BdM se realizó a las 39 semanas y se incluyeron tanto nulíparas como multiparas. Se ha descrito que las embarazadas nulíparas se benefician más del procedimiento que las multiparas (11,13,14).

Un meta-análisis de 22 ensayos clínicos controlados al azar evaluó el efecto del BdM (6). La intervención disminuía el riesgo de embarazo post-término y el uso de otros métodos de inducción del parto. No obstante, el uso rutinario a partir de las 38 semanas de embarazo no producía beneficios

**Tabla 2.** Resultante obstétrica.

	GRUPO A Casos (n = 233)	GRUPO B Controles (n = 230)	Valor de p	V de Cramer	Riesgo relativo (IC 95%)
Intervalo entre la selección y el parto (horas) promedio $\pm$ desviación	40,3 $\pm$ 15,3	42,7 $\pm$ 12,5	0,0654	-	-
Duración de la segunda fase del parto (minutos) promedio $\pm$ desviación	8,9 $\pm$ 3,2	8,4 $\pm$ 2,7	0,230	-	-
Parto espontáneo n (%)	130 (55,7)	119 (51,7)	0,4023	0,29	1,085 (0,903 - 1,303)
Rotura prematura de membranas n (%)	31 (13,0)	22 (9,6)	0,2433	0,21	1,187 (0,927 - 1,520)
Sangrado genital n (%)	61 (26,2)	45 (19,6)	0,0783	0,11	1,206 (0,993 - 1,465)
Alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal n (%)	11 (4,7)	5 (2,17)	0,2023	0,06	1,384 (0,982 - 1,951)
Parto vaginal n (%)	144 (61,1)	147 (63,9)	0,7005	0,01	0,956 (0,796 - 1,151)
Infección materna n (%)	16 (6,9)	8 (3,5)	0,1411	0,02	1,349 (0,999 - 1,818)

**Tabla 3.** Variables neonatales.

	GRUPO A Casos (n = 233)	GRUPO B Controles (n = 230)	Valor de p	V de Cramer	Riesgo relativo (IC 95%)
Peso del recién nacido (gramos) promedio ± desviación	3353 ± 323	3409 ± 339	0,0694	-	-
Líquido meconial n (%)	8 (3,4)	15 (6,5)	0,1393	0,07	0,608 (0,358 - 1,199)
Puntaje de Apgar menor de 7 puntos al minuto n (%)	11 (4,7)	15 (6,5)	0,4263	0,04	0,832 (0,526 - 1,317)
Puntaje de Apgar menor de 7 puntos a los 5 minutos n (%)	3 (1,3)	1 (0,4)	0,6234	0,04	1,497 (0,843 - 2,655)
Complicaciones perinatales n (%)	18 (7,7)	14 (6,1)	0,7186	0,01	1,091 (0,787 - 1,511)
Muertes perinatales n (%)	5 (2,1)	3 (1,3)	0,7242	0,03	1,247 (0,723 - 2,150)

importantes. Esa revisión tiene varias limitaciones, ya que incluyó estudios con muestras pequeñas, resultados heterogéneos y sospecha de sesgo. Por otra parte, no hubo consenso sobre el tiempo y el número de barridos.

Se ha propuesto que el BdM semanal aumenta la posibilidad de inicio del parto y mayor efecto en la maduración cervical, siendo más efectivo que un procedimiento único (15). Esto explicaría porque en esta investigación las pacientes asignadas a la intervención no presentaron diferencias significativas en el intervalo examen ginecológico – parto y en la frecuencia de parto espontáneo comparado con los controles.

Otra posible explicación para las diferencias de los resultados pueden deberse a las técnicas de BdM (15,16). Si el puntaje de maduración cervical es bajo, es probable que el cuello no esté suficientemente dilatado para realizar el barrido. Al igual que se realizó en este estudio, algunos grupos excluyeron a las embarazadas en las que no se pudo alcanzar las membranas (13,17), otros realizaron un “masaje cervical” (12,18-21) y otros investigadores describen la inserción del dedo tan lejos en el cuello como fuese posible hasta separar las membranas (11,15,16,22). Otra explicación puede estar en los criterios de inclusión de las poblaciones en estudio, tamaño de la muestra, así como la medición de la resultante, que dificultan las comparaciones.

En esta investigación se observó un ligero incremento en la proporción de rotura prematura de

embarazadas sometidas a BdM. Igualmente, se encontró un número similar de infecciones durante el parto y después de este en ambos grupos de estudio. Ambos hallazgos también han sido descritos previamente sin lograr demostrar un incremento en el riesgo (11-14,19).

El sangrado genital puede representar 70% de las molestias luego del BdM (23). En esta investigación el sangrado genital se observó en más de una cuarta parte de las pacientes sometidas a la intervención y no mostró diferencias significativas con el grupo control. A pesar de que el sangrado genital fue escaso y la cantidad de paciente que lo sufrió fue similar en ambos grupos, este puede causar ansiedad y debe ser informado de su posible aparición a las pacientes.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Las condiciones del BdM no permite ocultar a los médicos tratantes en cuales embarazadas se realizó el procedimiento, debido a las molestias y el aumento del tiempo del examen ginecológico, lo que aumenta la posibilidad de sesgos en la recolección de información y manejo de las pacientes.

Sobre la base de los hallazgos de la investigación se concluye que el barrido de membranas no tiene efectos en la inducción del parto en embarazadas a término.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

### Referencias

- Gilstrop M, Sciscione A. Induction of labor--pharmacology methods. *Semin Perinatol.* 2015; 39: 463-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Brown LD, Permezel M, Holberton JR, Whitehead CL. Neonatal outcomes after

- introduction of a national intrapartum fetal surveillance education program: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30: 1777-1781. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; CD004735. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  4. Arias E, Heron M, Xu J. United States Life Tables, 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2017; 66: 1-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  5. Tan PC, Jacob R, Omar SZ. Membrane sweeping at initiation of formal labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 569-77. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  6. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD000451. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  7. Keirse MJ, Thiery M, Parewijck W, Mitchell MD. Chronic stimulation of uterine prostaglandin synthesis during cervical ripening before the onset of labor. *Prostaglandins.* 1983; 25: 671-82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  8. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, Jones LV, Caldwell DM. Methods to induce labour: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2016; 123: 1462-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  9. Leduc D, Biringer A, Lee L, Dy J; Clinical Practice Obstetrics Committee., Azzam H, Barrett J, Biringer A, Campbell K, Duperron L, Dy J, Giesbrecht E, Graves L, Helewa M, Lange I, Lee L, Muike S, Parish B. Induction of labour: review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37: 380-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  10. Vrouenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 690-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  11. Kashanian M, Akbarian A, Baradaran H, Samiee MM. Effect of membrane sweeping at term pregnancy on duration of pregnancy and labor induction: a randomized trial. *Gynecol Obstet Invest.* 2006; 62: 41-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  12. Crane J, Bennett K, Young D, Windrim R, Kravitz H. The effectiveness of sweeping membranes at term: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 586-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  13. McColgin SW, Hampton HL, McCaul JF, Howard PR, Andrew ME, Morrison JC. Stripping membranes at term: can it safely reduce the incidence of post-term pregnancies? *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 678-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  14. Wiriyasirivaj B, Vutyavanich T, Ruangsri RA. A randomized controlled trial of membrane stripping at term to promote labor. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 767-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  15. Berghella V, Rogers RA, Lescale K. Stripping of membranes as a safe method to reduce prolonged pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 927-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  16. Allott HA, Palmer CR. Sweeping the membranes: a valid procedure in stimulating the onset of labour? *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 898-903. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  17. Shah U, Bellows P, Drexler K, Hawley L, Davidson C, Sangi-Haghighykar H, Gandhi M. Comparison of induction of labor methods for unfavorable cervixes in trial of labor after cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30: 1010-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  18. Magann EF, McNamara MF, Whitworth NS, Chauhan SP, Thorpe RA, Morrison JC. Can we decrease postdatism in women with an unfavorable cervix and a negative fetal fibronectin test result at term by serial membrane sweeping? *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 890-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  19. Ugwu EO, Obi SN, Iferikigwe ES, Dim CC, Ezugwu FO. Membrane stripping to prevent post-term pregnancy in Enugu, Nigeria: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289: 29-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  20. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, Jones LV, Gyte G, Caldwell DM. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2016; 20: 1-584. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  21. Weerasekera DS. Sweeping of the membranes is an effective method of induction of labour in prolonged pregnancy: a report of a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 193-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  22. Wong SF, Hui SK, Choi H, Ho LC. Does sweeping of membranes beyond 40 weeks reduce the need for formal induction of labour? *BJOG.* 2002; 109: 632-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  23. Yildirim G, Güngördük K, Karadağ OI, Aslan H, Turhan E, Ceylan Y. Membrane sweeping to induce labor in low-risk patients at term pregnancy: a randomised controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 681-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Hernández-Yépez E, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Rondon-Tapia M, Reyna-Villasmil N, Mejia-Montilla J, Fernández-Ramírez A. Efectos del barrido de membranas en la inducción del parto en embarazos a término. *Avan Biomed* 2017; 6: 105-12.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Oligohidramnios aislado y resultante neonatal en embarazos a término (Isolated oligohydramnios and neonatal outcome in term pregnancy)

Fiorela Ardila-Villa<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>✉, Duly Torres-Cepeda<sup>1</sup>, Jorly Mejía-Montilla<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>,  
Andreina Fernández-Ramírez<sup>1</sup>, Martha Rondon-Tapia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona",  
Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 16 de Junio de 2017.

Aceptado: 20 de Agosto de 2017.

Publicado online: 30 de Septiembre de 2017.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)06016-O

### Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue establecer la asociación entre el oligohidramnios aislado y la resultante neonatal en embarazos a término. Se realizó una investigación prospectiva en embarazadas a término (37 a 41 semanas) atendidas en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Los embarazos complicados con oligohidramnios aislado en la ecografía fueron asignados como grupo de estudio (grupo A) y aquellas con volumen de líquido amniótico normal fueron utilizados como controles (grupo B). Se evaluaron las características generales de las pacientes en cada grupo y la resultante neonatales. El oligohidramnios aislado se diagnosticó en 50 casos de las 447 embarazadas, dando una incidencia de 11,18%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes con relación a la edad materna, edad gestacional al momento del parto, nuliparidad, peso y sexo del recién nacido ( $p = ns$ ). Se observó un periodo significativamente menor en el intervalo entre la ecografía diagnóstica y el parto ( $p < 0,0001$ ). La tasa de inducción del parto y de cesárea fue significativamente más alta en el grupo A que en el grupo B ( $p < 0,0001$ ). No se encontraron diferencias significativas en presencia de líquido meconial, puntaje de Apgar  $<$  a los 7 puntos al minuto y a los 5 minutos, complicaciones y muertes neonatales ( $p = ns$ ). Se concluye que el oligohidramnios aislado se asocia con aumento de la frecuencia de intervenciones para la interrupción del embarazo sin afectar la resultante neonatal.

### Palabras clave (español)

*Oligohidramnios aislado; Resultante neonatal; Embarazo a término.*

### Abstract (english)

The objective of research was to establish the association between isolated oligohydramnios and neonatal outcomes in term pregnancies. A prospective study was carried out in pregnant women at term (37 to 41 weeks) attended at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Pregnancies complicated with isolated oligohydramnios on ultrasound were assigned as the study group (group A) and those with normal amniotic fluid volume were used as controls (group B). Patient's general characteristics in each group and neonatal outcomes were evaluated. Isolated oligohydramnios was diagnosed in 50 cases of the 447 pregnant women, giving an incidence of 11.18%. There were no statistically significant differences between both groups of patients in maternal age, gestational age at birth, nulliparity, weight and sex of the newborn ( $p = ns$ ). The interval between diagnostic ultrasound and delivery was significantly shorter in group A ( $p < 0.0001$ ). The rate of induction of labor and cesarean section was significantly higher in group A than in group B ( $p < 0.0001$ ). No significant differences were found in presence of meconium-stained fluid, Apgar score  $<$  7 points at a minute and at 5

minutes, complications and neonatal deaths ( $p = ns$ ). It is concluded that isolated oligohydramnios is associated with increased frequency of interventions for interruption of pregnancy without affecting the neonatal outcome.

### Keywords (english)

*Isolated oligohydramnios; Neonatal outcome; Term Pregnancy.*

## Introducción

El oligohidramnios es comúnmente definido como índice de líquido amniótico (ILA)  $< 5$  centímetros. Se considera un factor de riesgo para complicaciones fetales y neonatales al igual que un indicador de presencia de posibles patologías maternas. Por lo tanto, su diagnóstico precisa una vigilancia más frecuente del bienestar fetal (1).

La disminución del volumen del líquido amniótico, generalmente debido a alteración de la función placentaria, se ha asociado con aumento en el riesgo de cesárea por sufrimiento fetal, al igual que valores bajos de Apgar, post-madurez, síndrome de aspiración de meconio y complicaciones neonatales a cualquier edad gestacional (2,3). Sin embargo, en la mayoría de los casos el oligohidramnios es acompañado por condiciones tales como anomalías congénitas, hipertensión, diabetes gestacional o pre-gestacional, rotura prematura de membranas y restricción de crecimiento intrauterino del feto (4). Todas ellas pueden predisponer al feto a complicaciones antes y después del parto. Además, no está completamente claro si estas complicaciones causan la aparición del oligohidramnios o si la reducción del volumen del líquido contribuye al deterioro de la resultante neonatal.

El oligohidramnios aislado (OA), sin anomalías fetales o maternas, representa un reto en el manejo obstétrico, particularmente cuando el diagnóstico se produce a las 37 – 42 semanas. Su incidencia en la literatura varía de 0,5 - 5% y se ha reportado que se asocia con una mayor tasa de complicaciones neonatales (5,6). Un meta-análisis demostró que el diagnóstico de OA (ILA  $< 5$  centímetros) se asoció con incremento significativo en la tasa de parto por cesárea debido a sufrimiento fetal y mayor frecuencia en la tasa del puntaje de Apgar  $<$  de 7 a los 5 minutos (7). No obstante, en la literatura existe solo un número limitado de estudios prospectivos sobre las posibles complicaciones neonatales en embarazadas a término, por lo que el objetivo de la investigación fue establecer la asociación entre el oligohidramnios aislado y la resultante neonatal en embarazos a término.

## Materiales y métodos

**Selección de pacientes:** Se realizó una investigación prospectiva y descriptiva, cuya población de estudio se derivó de las mujeres con embarazo simples a término (37 a 41 semanas basado en la fecha de última regla y confirmado por ecografía previa a las 20 semanas), mayores de 18 años que fueron atendidas entre julio de 2015 y abril de 2017 en el Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. El comité de Ética aprobó la investigación y se obtuvo consentimiento informado por escrito de todas las embarazadas seleccionadas.

Se excluyeron aquellas mujeres con embarazos múltiples, diagnóstico de oligohidramnios antes de las 37 semanas, antecedentes de mortinatos, sospecha de insuficiencia placentaria, malformaciones fetales, polihidramnios, sospecha de corioamnionitis o rotura prematura de membranas, enfermedad materna sistémica grave, antecedentes de hemorragia en la primera o segunda mitad del embarazo, hipertensión y diabetes pre- o gestacional, enfermedad renal crónica, cesárea electiva y diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino del feto. También se excluyeron aquellas pacientes que no desearon participar en la investigación o aquellas en las cuales no se obtuvo los datos completos para el análisis final.

**Determinación ecográfica del volumen de líquido amniótico y recolección de datos de la resultante neonatal:** La evaluación ecográfica incluyó localización de la placenta, volumen del líquido amniótico, perfil biofísico fetal, biometría fetal y análisis de la anatomía fetal. Las mediciones del ILA de acuerdo a lo previamente descrito (8). Aplicando esa técnica, el abdomen se dividió en 4 cuadrantes. Las porciones superiores e inferiores fueron divididas por una línea transversal que pasa sobre el ombligo y la porción derecha e izquierda por la línea alba del abdomen. Los planos longitudinales y perpendiculares se evaluaron utilizando un transductor de ultrasonido sobre el abdomen materno. En cada cuadrante, se midió el bolsillo vertical mayor de líquido amniótico y sumado con los otros valores de cada cuadrante. Se utilizó un Ecografo Voluson® General Electric con

Tabla 1. Características generales.

	GRUPO A Con oligohidramnios (n = 50)	GRUPO B Volumen de líquido amniótico normal (n = 397)	Valor de p
Edad materna (años) promedio $\pm$ desviación	26,4 $\pm$ 4,8	26,6 $\pm$ 4,9	0,785
Edad gestacional al momento del parto (semanas) promedio $\pm$ desviación	39,0 $\pm$ 1,1	39,1 $\pm$ 1,2	0,575
Nulíparas n (%)	31 (62,0)	221 (55,6)	0,450
Intervalo entre la ecografía y el parto (días) promedio $\pm$ desviación	1,5 $\pm$ 0,9	2,4 $\pm$ 0,8	< 0,0001
Peso del recién nacido (gramos) promedio $\pm$ desviación	3436 $\pm$ 252	3331 $\pm$ 445	0,215
Sexo del recién nacido Masculino n (%)	29 (58,0)	218 (54,9)	0,763
Sexo del recién nacido Femenino n (%)	21 (42,0)	179 (45,1)	

transductores abdominales de 4 y 8 Mhz. Todas las ecografías se realizaron en forma rutinaria al momento de atención de las embarazadas en la institución por dos obstetras especializados en ecografía obstétrica independientes a la investigación y que no participaron en la atención de las pacientes.

Los embarazos complicados con OA (ILA < 5 centímetros) en la ecografía fueron asignados como grupo de estudio (grupo A) y aquellas con volumen de líquido amniótico normal (ILA > 5 centímetros y < 24 centímetros) fueron utilizados como controles (grupo B).

La información de la resultante neonatal se obtuvo del personal de pediatría experimentado en la atención de los neonatos. Se evaluaron el número de nacimiento por cesárea, casos de sufrimiento fetal agudo, Apgar < de 7 puntos al minuto, Apgar < de 7 puntos a los 5 minutos, incidencia combinada de complicaciones neonatales (retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, hemorragia cerebral o subdural, convulsiones neonatales, sepsis neonatal, lesiones de los plexos nerviosos y permanencia en la unidad de cuidados neonatales más de 30 días) y número de muertes en los primeros 7 días después del parto.

**Análisis estadístico:** Los datos se muestran como valores absolutos y relativos, presentados en tablas. Se comprobó la normalidad de los datos utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas. También se realizó regresión logística binaria para ajustar el riesgo de la presencia de OA sobre la resultante neonatal de interés. El riesgo

relativo y el intervalo de confianza del 95% se calcularon cuando fue apropiado y aquellos que no incluyan la unidad fueron considerados como significativos. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

El OA se diagnosticó en 50 casos de las 447 embarazadas seleccionadas para la investigación, dando una incidencia de 11,18%. Las pacientes con OA fueron asignadas al grupo A (casos) y las pacientes sin oligohidramnios fueron asignadas al grupo B (controles,  $n = 397$ ). En la tabla 1 se muestran las características generales de ambos grupos de pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes con relación a la edad materna, edad gestacional al momento del parto, frecuencia de nuliparidad, peso y sexo del recién nacido ( $p = ns$ ). Si se observó un periodo significativamente menor en el intervalo entre la ecografía diagnóstica y el parto (1,5  $\pm$  0,9 días para el grupo A y 2,4  $\pm$  0,8 días para el grupo B;  $p < 0,0001$ ).

En la tabla 2 se muestra la resultante obstétrica y neonatal de ambos grupos de pacientes. La inducción del parto fue significativamente más frecuente en el grupo A (42%) que en el grupo B (15,3%;  $p < 0,0001$ ). El riesgo relativo fue de 2,733 (intervalo de confianza del 95%, 1,834 – 4,076) La tasa de cesárea también fue significativamente superior en las pacientes del grupo A (48,0%) comparado con las pacientes del grupo B (8,1%;  $p < 0,0001$ ). El riesgo relativo de cesárea fue de 5,732 (intervalo de

confianza del 95%, 3,256 – 9,317). Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cesárea por sufrimiento fetal agudo (14% en el grupo A y 11,8% en el grupo B;  $p = 0,646$ ; riesgo relativo 1,185; Intervalo de confianza del 95%, 0,561 – 2,500) Las pacientes del grupo A presentaron valores similares a las pacientes del grupo B con relación a la presencia de líquido meconial, puntaje de Apgar < a los 7 puntos al minuto y a los 5 minutos ( $p = ns$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de complicaciones neonatales ( $p = ns$ ).

Con respecto a las muertes neonatales (tabla 2) se observaron 3 casos (6,0%) en el grupo con OA y 6 casos (1,5%) en el grupo sin oligohidramnios (riesgo relativo 3,106; intervalo de confianza del 95%, 1,186 – 8,136). La diferencia entre ambos grupos no fue significativa ( $p = 0,068$ ).

Al realizar la prueba de regresión logística binaria con cada una de las variables de la resultante neonatal, no se observó que el diagnóstico de OA se asociara en forma independiente a cada una de las variables neonatales estudiadas ( $p = ns$ ).

### Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que no existe asociación entre la resultante neonatal entre las embarazadas con

embarazos a término y OA comparado con aquellas que no lo presentan. A pesar de que se observó un mayor riesgo de intervenciones (inducción del parto y cesárea) en el grupo de pacientes con OA, este podría estar relacionado más con el temor a complicaciones por parte de los médicos tratantes que con la alteración del volumen de líquido amniótico per se.

El volumen de líquido amniótico disminuye normalmente al final del embarazo por causas aún desconocidas, aunque se ha sugerido que la alteración de la función placentaria o la disminución del flujo renal pueden ser los causantes (9). La frecuencia de complicaciones neonatales y su relación con el OA es controversial (10). El oligohidramnios en general está asociado con un alto riesgo de complicaciones neonatales (2,3). Por otra parte, es un pobre predictor de resultantes adversas (11,12). Una posible explicación para esta conflictiva observación radica en que la etiología puede ser de diferentes orígenes. Varios estudios han demostrado que el oligohidramnios asociado a condiciones maternas (por ejemplo, hipertensión) o fetales (restricción intrauterina del crecimiento fetal) adversas, conllevan a peor resultante neonatal comparado con aquellos embarazos con volumen normal de líquido amniótico con la misma condición (13).

Los resultados de la presente investigación son similares a los hallazgos de investigaciones previas, tanto prospectivas como retrospectivas. En un estudio que comparó la resultante de embarazadas,

**Tabla 2.** Resultante obstétrica y neonatal.

Resultante	GRUPO A Con oligohidramnios (n = 50)	GRUPO B Volumen de líquido amniótico normal (n = 397)	Valor de p	Riesgo relativo (IC 95%)
Inducción del parto n (%)	21 (42,0)	61 (15,3)	< 0,0001	2,733 (1,834 - 4,076)
Cesárea n (%)	24 (48,0)	38 (9,5)	< 0,0001	5,732 (3,256 - 9,317)
Cesárea pro sufrimiento fetal n (%)	7 (14,0)	47 (11,8)	0,646	1,185 (0,561 - 2,500)
Líquido meconial n (%)	5 (10,0)	32 (8,1)	0,589	1,231 (0,520 - 2,912)
Puntaje de Apgar menor de 7 al minuto n (%)	2 (4,0)	14 (3,5)	0,696	1,122 (0,298 - 4,218)
Puntaje de Apgar menor de 7 a los 5 minutos n (%)	2 (4,0)	7 (1,8)	0,226	2,028 (0,580 - 7,087)
Complicaciones neonatales n (%)	3 (6,0)	25 (6,3)	1,000	0,955 (0,317 - 2,878)
Muertes neonatales n (%)	3 (6,0)	6 (1,5)	0,068	3,106 (1,186 - 8,136)

crecimiento fetal adecuado y OA (ILA < 8 centímetros) con un grupo control con ILA normal, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de cesárea, muerte intrauterina o asfixia neonatal (14). De igual forma, dos estudios que compararon embarazos a término con oligohidramnios (ILA < 5 centímetros) sin otra patología sometidas a inducción inmediata con embarazadas a término y volumen de líquido amniótico normal (ILA > 5 centímetros) no encontraron diferencias en la frecuencia de sufrimiento fetal o complicaciones neonatales (10,15). Otra investigación que comparó embarazadas de alto riesgo con ILA < 5 centímetros con embarazadas con ILA > 5 centímetros, no encontró diferencias en las complicaciones intraparto, cesárea por sufrimiento fetal agudo o resultante neonatal (16). Todos estos estudios junto con los resultados de esta investigación sugieren que la interrupción inmediata del embarazo por el hallazgo de OA puede ser innecesaria.

En el embarazo a término con OA, existe el riesgo de la presencia de ligera insuficiencia placentaria (17). Se ha reportado que alrededor de 14% de los casos de OA se asocia con ligero retraso del crecimiento fetal, el cual no puede ser detectado antes del parto. Más aún, después de las 37 semanas de embarazo, los parámetros Doppler no se modifican en forma clara hasta que se produce un compromiso fetal severo (1). En esta investigación, al igual que investigaciones previas (10,15), no se encontraron diferencias entre las características de los recién nacidos entre los grupos. Quizá los criterios de inclusión estrictos utilizados en esta investigación evitaron la selección de embarazadas a término con restricción del crecimiento intrauterino del feto, condición que si se asocia con complicaciones neonatales.

Esta investigación tampoco se encontró que el OA se asociaba con la presencia de líquido meconial. Existe controversia con relación a esta posible asociación, ya que algunos autores han reportado aumento en la incidencia de líquido meconial en embarazos con oligohidramnios (18), mientras que otros no han reportado este hecho (2,12,17). La discrepancia en los hallazgos de estas investigaciones puede deberse a las diferencias en edad gestacional, ya que algunos informes incluyen embarazos posttérmino (18).

Los resultados de esta investigación también demuestran que las pacientes con OA tenían casi tres veces más riesgo de ser sometidas a inducción del parto comparado con las pacientes del grupo control, lo cual es similar a lo reportado previamente (15,17). Estos hallazgos han llevado a evaluar la actitud de los

médicos tratantes a realizar más intervenciones en casos de OA en embarazos a términos sin otras patologías. Se ha descrito que aun en ausencia de una política específica institucional, más de la mitad de las embarazadas de bajo riesgo con OA son sometidas a intervenciones obstétricas, principalmente inducción del parto (15).

En líneas generales, la mayor tasa de cesárea en la población general puede ser consecuencia a la elevada frecuencia de cesárea previa, falta de progreso del trabajo de parto, desproporción cefalo-pelvica o sufrimiento fetal agudo (19). En las pacientes con OA, se ha demostrado que la principal indicación de cesárea es el sufrimiento fetal (17,20). Las razones más probables para que este ocurra son compresión del cordón umbilical durante el parto e insuficiencia placentaria ligera, que no puede ser diagnosticada con las técnicas disponibles. Estudios previos demuestran que no existe evidencia clara que apoye los beneficios de la interrupción del embarazo sobre la resultante neonatal a corto y a largo plazo en embarazadas a término con OA (1). También es posible que la intervención misma aumente la tasa de complicaciones neonatales. En estos casos de se sugiere utilizar la vía vaginal, debido a que cualquier intervención puede estar asociada a complicaciones obstétricas notables.

Otro de los hallazgos de la investigación fue que el OA no fue un factor de riesgo para puntaje de Apgar < de 7 puntos al minuto y a los 5 minutos. Esto difiere de los resultados de publicaciones previas (2). Sin embargo, algunos meta-análisis han incluido pacientes de alto riesgo, solo un estudio fue en pacientes a término y otros no especificaron el volumen de líquido amniótico (1). Este estudio fue realizado exclusivamente en pacientes con embarazos a término de bajo riesgo. La falta de asociación entre el OA y el puntaje de Apgar en los dos periodos sugiere que las diferencias reportadas previamente puedan reflejar patologías obstétricas y/o fetales subyacentes.

Esta investigación tiene varias fortalezas. Una de ellas es que fue un estudio prospectivo con un grupo importante y homogéneo de pacientes seleccionadas, en un solo centro de estudio y con protocolos de atención a la embarazada similar durante el periodo de estudio. Esto permitió limitar los factores de confusión y establecer la asociación entre el OA y la resultante neonatal. Por otra parte, las complicaciones neonatales infrecuentes en otras investigaciones pudieron ser adecuadamente evaluadas.

Una posible limitación de la investigación es la selección de la definición de oligohidramnios. La

prueba ideal para la medición del volumen de líquido amniótico es la prueba de dilución de colorante (21). Pero este método es invasivo y raramente utilizado. Existen métodos no invasivos para la determinación del volumen del líquido amniótico y su variedad refleja las inexactitudes y debilidades inherentes. Aunque no se ha demostrado superioridad de algunas de estas determinaciones indirectas, cuando se utiliza el índice de líquido amniótico, se diagnostican una mayor cantidad de casos de oligohidramnios y más pacientes son sometidas a intervenciones obstétricas (22). El reto del diagnóstico está compuesto de dos elementos. El primero relacionado con la precisión cuestionable de la ecografía en la determinación del volumen de líquido amniótico y la segunda es que no existe consenso sobre el valor de corte óptimo que pueda predecir en forma más precisa la morbi-mortalidad neonatal. Los resultados de una revisión demuestran que profundidad del bolsillo vertical es quizá una mejor opción, ya que produce una menor tasa de falsos positivos, y por lo tanto, menos intervenciones (23).

Como lo demuestra la literatura, los embarazos con oligohidramnios y fetos comprometidos tienen más posibilidades de ser interrumpidos que embarazos similares con fetos aparentemente sanos. El OA puede no ser tan grave comparado como el secundario a ciertas condiciones que alteran la circulación feto-placentaria. Se necesitan estudios al azar con mujeres con OA en embarazos a término que sean interrumpidas de inmediatamente o manejadas de forma expectante para aclarar este aspecto. Sin embargo, ante cualquier signo de deterioro de la condición fetal se debe interrumpir el embarazo.

Sobre la base de los resultados de la investigación, se puede concluir que el oligohidramnios aislado se asocia con aumento de la frecuencia de intervenciones para la interrupción del embarazo sin afectar la resultante neonatal.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

### Referencias

- Karahanoglu E, Akpinar F, Demirdag E, Yerebasmaz N, Ensari T, Akyol A, Ulubas Isik D, Yalvac S. Obstetric outcomes of isolated oligohydramnios during early-term, full-term and late-term periods and determination of optimal timing of delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016; 42: 1119-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 1473-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Casey BM, McIntire DD, Bloom SL, Lucas MJ, Santos R, Twickler DM, Ramus RM, Leveno KJ. Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 909-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Moise KJ Jr. Toward consistent terminology: assessment and reporting of amniotic fluid volume. *Semin Perinatol.* 2013; 37: 370-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Nayak SS, Shukla A, Kodandapani S, Adiga PK, Girisha KM. What does fetal autopsy unmask in oligohydramnios? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 2347-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Schwartz N, Sweeting R, Young BK. Practice patterns in the management of isolated oligohydramnios: a survey of perinatologists. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 357-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Chia CC, Huang SC. Overview of fetal growth retardation/restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014; 53: 435-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kofinas A, Kofinas G. Differences in amniotic fluid patterns and fetal biometric parameters in third trimester pregnancies with and without diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 633-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Araujo Júnior E, Martins WP, Pares DB, Pires CR, Filho SM. Reference range for amniotic fluid index measurements in a Brazilian population. *J Perinat Med.* 2014; 42: 535-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Naveiro-Fuentes M, Puertas Prieto A, Ruiz RS, Carrillo Badillo MP, Ventoso FM, Gallo Vallejo JL. Perinatal outcomes with isolated oligohydramnios at term pregnancy. *J Perinat Med.* 2016; 44: 793-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Philipson EH, Sokol RJ, Williams T. Oligohydramnios: clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 146: 271-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Magann EF, Chauhan SP, Kinsella MJ, McNamara MF, Whitworth NS, Morrison JC. Antenatal testing among 1001 patients at high risk: the role of ultrasonographic estimate of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1330-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zhang J, Troendle J, Meikle S, Klebanoff MA, Rayburn WF. Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcomes. *BJOG.* 2004; 111: 220-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Garmel SH, Chelmsow D, Sha SJ, Roan JT, D'Alton ME. Oligohydramnios and the appropriately grown fetus. *Am J Perinatol.* 1997; 14: 359-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rainford M, Adair R, Scialli AR, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index in the uncomplicated term pregnancy. Prediction of outcome. *J Reprod Med.* 2001; 46: 589-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Magann EF, Kinsella MJ, Chauhan SP, McNamara MF, Gehring BW, Morrison JC. Does an amniotic fluid index of  $\leq 5$  cm necessitate delivery in high-risk pregnancies? A case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1354-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Locatelli A, Vergani P, Toso L, Verderio M, Pezzullo JC, Ghidini A. Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2004; 269: 130-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Jamal A, Kazemi M, Marsoosi V, Eslamian L. Adverse perinatal outcomes in borderline amniotic fluid index. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016; 14: 705-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Kawakita T, Reddy UM, Landy HJ, Iqbal SN, Huang CC, Grantz KL. Indications for primary cesarean delivery relative to body mass index. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 515.e1-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Ashwal E, Hiersch L, Melamed N, Aviram A, Wiznitzer A, Yogeve Y. The association between isolated oligohydramnios at term and pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 290: 875-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Shrem G, Nagawkar SS, Hallak M, Walfisch A. Isolated Oligohydramnios at Term as an Indication for Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2016; 40: 161-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Kehl S, Schelkle A, Thomas A, Puhl A, Meqdad K, Tuschy B, Berlit S, Weiss C, Bayer C, Heimrich J, Dammer U, Raabe E, Winkler M, Faschingbauer F, Beckmann MW, Sütterlin M. Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47: 674-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD006593. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Ardila-Villa F, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A, Rondon-Tapia M. Oligohidramnios aislado y resultante neonatal en embarazos a término. *Avan Biomed* 2017; 6: 113-9.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Aspectos clínicos y microbiológicos de las infecciones producidas por el complejo *Mycobacterium abscessus* (Clinical and microbiological aspects of infections by the *Mycobacterium abscessus* complex)

Ana Ramírez <sup>1</sup>✉, María Araque<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Microbiología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes,  
Mérida-5101, Merida, Venezuela.

Recibido: 09 de Enero de 2017.

Aceptado: 07 de Marzo de 2017.

Publicado online: 12 de Abril de 2017.

[ARTÍCULO DE REVISIÓN]  
PII: S2477-9369(16)06017-R

### Resumen (español)

El complejo *Mycobacterium abscessus* está conformado por micobacterias de crecimiento rápido (MCR) e incluye especies patógenas emergentes multirresistentes que causan infecciones localizadas, diseminadas e, incluso, brotes nosocomiales por contaminación de equipos médicos. Durante las últimas décadas se ha observado un incremento considerable de estas infecciones. El diagnóstico microbiológico además de incluir el análisis de laboratorio clásico, comprende también la caracterización molecular y pruebas de susceptibilidad, estas últimas son de vital importancia debido a que las distintas especies que conforman el complejo *M. abscessus* presentan perfiles de susceptibilidad variables a los antimicrobianos de uso habitual en la práctica clínica. En este artículo comentamos aspectos relevantes del diagnóstico clínico y microbiológico de las infecciones pulmonares y de piel y tejidos blandos producidas por subespecies del complejo *M. abscessus*.

### Palabras clave (español)

*Mycobacterium abscessus*, diagnóstico microbiológico, enfermedad pulmonar, infecciones de piel y tejido blando.

### Abstract (english)

*Mycobacterium abscessus* complex includes rapidly growing mycobacteria (RGM) and emerging multidrug resistant pathogens that cause localized, disseminated infections and even nosocomial outbreaks from contamination of medical equipment. In the last decades, the incidence of these infections has significantly increased. The microbiological diagnosis, in addition to the classic laboratory analysis, also includes the molecular characterization and susceptibility tests, the latter being of vital importance because the different species of *M. abscessus* complex have variable susceptibility profiles to the antimicrobials of used in clinical practice. In this paper we discuss relevant aspects of the clinical and microbiological diagnosis of lung and skin and soft tissue infections produced by subspecies of *M. abscessus* complex.

**Keywords (english)**

*Mycobacterium abscessus*, *microbiological diagnosis*, *pulmonary disease*, *skin and soft tissue infections*.

**Introducción**

El análisis del genoma del complejo *Mycobacterium abscessus* ha originado múltiples revisiones en la taxonomía de estos microorganismos. Actualmente no se ha logrado un consenso en la denominación de estas micobacterias, algunos investigadores señalan que el complejo *M. abscessus* está conformado por 3 genomoespecies: *M. abscessus*, *M. bolletii* y *M. massiliense* (1). Sin embargo, recientemente se reportó que las distancias genómicas encontradas entre las especies de este grupo bacteriano no son suficientes para justificar la distinción en especie, pero sí cumplen con los criterios para diferenciarlas en subespecies: *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* y *M. abscessus* subsp. *bolletii* (2-4). En esta revisión bibliográfica utilizaremos la clasificación en genomoespecies.

Las especies del complejo *M. abscessus* se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, siendo el ambiente el reservorio más importante y la fuente principal de infección para el hombre. Estas bacterias son bacilos ácido-resistentes (BAR), aerobios obligados, inmóviles, no esporulados, no producen pigmentos y crecen en un rango de temperatura que oscila entre 28 y 35°C (5,6). Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, las patologías más importantes producidas por las especies que conforman este complejo son: la enfermedad pulmonar y las infecciones de piel y tejido blando. En las últimas décadas la incidencia de estas infecciones se ha incrementado significativamente en todo el mundo (3,7). En Venezuela se ha registrado un notable ascenso de las infecciones de piel y tejido blando asociadas con procesos cosméticos producidas por el complejo *M. abscessus* (8-10).

Otro aspecto que enfatiza la importancia clínica del complejo *M. abscessus* es la elevada resistencia a los quimioterápicos antituberculosos y a la mayoría de los agentes antimicrobianos, siendo este grupo bacteriano el más resistente a los antibióticos, considerándoseles un problema de salud pública (7,11). Adicionalmente, estas micobacterias fenotípicamente presentan perfiles de susceptibilidad variable a los antibióticos de uso habitual en la práctica clínica (7,12,13). Por consiguiente, existe la necesidad de identificar correctamente cada aislado y

realizar los estudios de susceptibilidad antimicrobiana. En este contexto, a continuación se describirán los aspectos más relevantes y actualizados sobre la clínica y el diagnóstico microbiológico de la enfermedad pulmonar y de las infecciones de piel y tejidos blandos producidas por las especies del complejo *M. abscessus*.

**Diagnóstico clínico**

**Enfermedad pulmonary.** Se presenta particularmente en pacientes con cáncer de pulmón o con enfermedades subyacentes, tales como: la fibrosis quística, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o individuos que previamente hayan tenido tuberculosis, entre otras (5). Se desconoce aún si existe un periodo de latencia tras la infección y generalmente la enfermedad es asintomática, pero de curso progresivo, y se manifiesta exacerbando los síntomas de la patología subyacente produciendo una disminución de la función pulmonar y deterioro de la calidad de vida. También puede complicarse y evolucionar a una insuficiencia respiratoria aguda (3). El establecimiento del diagnóstico clínico y microbiológico de la enfermedad pulmonar debida al complejo *M. abscessus* no es sencillo, puesto que el aislamiento de estos microorganismos a partir de muestras clínicas no es, en sí mismo, diagnóstico de la enfermedad (14). La Sociedad Americana de Tórax (ATS, del inglés American Thoracic Society) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, del inglés Infectious Diseases Society of America) han emitido un conjunto de criterios para diferenciar el aislamiento ocasional de micobacterias no tuberculosas (MNT), que incluyen las MCR, de la verdadera enfermedad pulmonar producida por este grupo de microorganismos, estas directrices comprenden la evidencia clínica, radiológica y microbiológica de la enfermedad (Tabla 1). De tal manera que es necesario evaluar en conjunto la condición fisiopatológica del paciente, los antecedentes epidemiológicos, el cultivo de un espécimen clínico representativo y/o el análisis histológico de una biopsia de tejido. Además, es importante la comunicación entre el médico y el microbiólogo para contribuir a optimizar el diagnóstico de laboratorio (3,14). En la tabla 2 se resumen el diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar producidos por *M. abscessus*.

**Tabla 1.** Resumen de los criterios diagnósticos para las infecciones pulmonares producidas por micobacterias no tuberculosas propuestos por la Sociedad Americana de Tórax.

Tipo de diagnóstico	Criterio diagnóstico
Clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Síntomas pulmonares, presencia de opacidades nodulares o cavitarias en la radiografía de tórax o la observación de bronquiectasias multifocales con nódulos pequeños múltiples reveladas por una tomografía computarizada de alta resolución.</li> <li>✓ Apropiaada exclusión de otros diagnósticos.</li> </ul>
Microbiológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cultivos positivos en dos muestras de esputo expectorados por separado (si los resultados de las muestras de esputo inicial no son diagnósticos, considerar repetir la baciloscopia y cultivo).</li> <li>✓ Cultivos positivos en un lavado bronquial.</li> <li>✓ Biopsia pulmonar transbronquial o de otro tipo con características histopatológicas de micobacterias (inflamación granulomatosa o BAR) y un cultivo positivo para MNT a partir de uno o más esputos o lavados bronquiales.</li> <li>✓ Consultar a expertos cuando se recuperen MNT infrecuentes o que representen una contaminación ambiental.</li> <li>✓ Pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar por MNT, pero que no cumplen con los criterios de diagnósticos deben ser sometidos a un seguimiento hasta que el diagnóstico esté firmemente establecido o excluido.</li> <li>✓ El diagnóstico de la enfermedad pulmonar MNT, <i>per se</i>, no hace necesaria la instauración de la terapéutica antimicrobiana, es una decisión que debe basarse en los posibles riesgos y beneficios de la terapia individual para los pacientes.</li> </ul>

MNT: micobacterias no tuberculosas; BAR: bacilos ácido-resistentes. Tomado de van Ingen, 2013 (14).

### **Infecciones de piel y tejidos blandos.**

Generalmente se originan posterior a un procedimiento quirúrgico, trauma u otras técnicas, tales como acupuntura, liposucción, mesoterapias, implantes mamarios, inyección de silicona, uso de catéteres intravenosos, entre otros (5,15). La sospecha diagnóstica se realiza de acuerdo con datos referenciales (inyecciones, heridas traumáticas o quirúrgicas, profesión u ocupación, exposición a agua o uso de sustancias contaminadas con MNT, etc.), las manifestaciones clínicas, la negatividad de los estudios microbiológicos tradicionales, además del inicio tardío de los síntomas (2 a 14 semanas) después del antecedente (8,15).

La presentación clínica es variable de acuerdo a la especie de MCR involucrada, las lesiones aparecen como pápulas eritematosas violáceas y pústulas que luego progresan a nódulos ulcerados. También se pueden observar abscesos subcutáneos piógenos con una reacción inflamatoria aguda, dermatitis, celulitis, foliculitis, úlceras y reacción inflamatoria crónica con formación de fístulas. Si bien las lesiones son más comunes en las extremidades inferiores, seguido de las

extremidades superiores y tronco, algunas tienen una distribución particular como las relacionadas con procedimientos cosméticos (8,15-18). En la tabla 2 se resume el diagnóstico diferencial de las infecciones de piel y tejidos blandos producidos por *M. abscessus*.

### **Diagnóstico microbiológico**

Incluye la observación microscópica directa de muestras clínicas, el cultivo, la identificación de las especies aisladas mediante técnicas fenotípicas, bioquímicas, cromatográficas o moleculares y las pruebas de susceptibilidad (7).

#### **Recolección de muestras: Origen pulmonar.**

Un diagnóstico apropiado comienza con la recolección de una muestra de buena calidad. Un estudio aleatorio demostró que la correcta instrucción de los pacientes para la recolección adecuada de las muestras de esputo aumenta el rendimiento de la detección (27-32%) en el examen directo de BAR para el diagnóstico de tuberculosis (TB). Es probable que este incremento pueda ser observado también en los pacientes con infecciones respiratorias por MNT (20).

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar e infecciones de piel y tejidos blandos producidos por *M. abscessus*.

Infección	Diagnóstico diferencial	Comentario	Referencia
Pulmonar	Tuberculosis	El estudio radiológico muestra bronquiectasia y lesiones nodulares (lóbulos superiores) que se asemejan a la tuberculosis pulmonar. Autores han sugerido que la enfermedad pulmonar por MNT se caracteriza por cavidades de paredes delgadas, mientras que la tuberculosis se presenta con cavidades de paredes gruesas.	Lee <i>et al.</i> (3) van Ingen (14)
	Malignidad, sarcoidosis, hongos, Nocardiasis	En todas se presentan las lesiones cavitarias	van Ingen (14)
Piel y tejidos blandos	Tuberculosis, leishmaniasis, úlceras piógenas, los nódulos reumatoideos, los granulomas a cuerpo extraño, esporotricosis, nocardiosis y botriomicosis, entre otras.	El diagnóstico diferencial debe hacerse con todas aquellas entidades que se manifiestan por nódulos, abscesos, úlceras o trayectos fistulosos.	Ortegón <i>et al.</i> (19)

Un aspecto importante a considerar en el procesamiento microbiológico es la temperatura de almacenamiento de las muestras de origen respiratorio. Estudios comparativos señalan que el almacenamiento de muestras de esputo a temperatura ambiente afecta la viabilidad de *M. tuberculosis* (disminuye del 92% al 83%), por el contrario, a 4°C se observó una mejor preservación de este microorganismo y las baciloscopias positivas no mostraron variaciones (20). Por lo tanto, se recomienda mantener las muestras a dicha temperatura hasta el momento de su procesamiento. Hasta ahora no se ha determinado el efecto del retraso en el procesamiento de las muestras de esputo sobre los resultados de microscopía y cultivo para el aislamiento de MNT.

**Muestras de piel y de tejidos blandos.** Las muestras que ofrecen mayor probabilidad de aislamiento de las especies del complejo *M. abscessus* son el material de drenaje obtenido de abscesos cerrados y la biopsia tisular. Los aislamientos procedentes de la piel y de partes blandas suelen ser clínicamente importantes, a diferencia de lo que sucede con los aislados obtenidos a partir de muestras de origen respiratorio (15,21).

Una muestra de buena calidad debe recolectarse antes de iniciar un tratamiento empírico con antibiótico y se tomará únicamente de aquellas lesiones que presenten signos clínicos de infección, igualmente la cantidad de este material clínico debe ser adecuada evitando, en lo posible, la contaminación

con la flora bacteriana comensal. En biopsias y heridas cerradas se recomienda desinfectar la piel con clorhexidina al 2%, etanol 70% o povidona yodada 10%. En este último caso, se debe dejar secar la solución y eliminar el exceso de yodo con etanol antes de iniciar la recolección de la muestra. En heridas abiertas, se aconseja eliminar el material necrótico y los tejidos desvitalizados y lavar “a chorro” con solución salina fisiológica estéril. No se recomienda tomar muestras superficiales mediante la utilización de una torunda o hisopado, debido a que los aislamientos en la superficie de la herida pueden no reflejar exactamente los microorganismos que se encuentran en la profundidad de la misma (21).

En el caso de abscesos cerrados, se recomienda aspirar el material purulento con una jeringa, preferiblemente a través de una zona de piel sana. Si así no se obtiene muestra, se puede inyectar solución salina fisiológica estéril en el tejido subcutáneo e intentar volver a aspirar. Una vez realizada la aspiración, se debe expulsar el aire, tapando la aguja con una gasa estéril impregnada en alcohol para eliminar el riesgo de aerosoles. Posteriormente, se cambia la aguja por otra estéril y se inocula parte del contenido en medios de cultivos selectivos y no selectivos –los cuales se describirán más adelante– y la otra porción de la muestra se utilizará para realizar extendidos en láminas portaobjetos para ser teñidos y observados en el microscopio. En el caso de muestras de tejidos obtenidos mediante biopsias, se recomienda obtener

suficiente muestra, evitando las zonas necróticas. Estas muestras pueden obtenerse mediante punción-aspiración (biopsia con sacabocados, también llamada *punch*), o mediante procedimiento quirúrgico abierto (21).

**Observación microscópica.** Proporciona el primer indicio de la presencia BAR, característica que ayuda en la detección inicial y conjuntamente con los datos clínicos puede orientar el diagnóstico presuntivo de micobacteriosis sin establecer diferencias entre las distintas especies de este grupo bacteriano (7,22). En muestras obtenidas de lesiones cutáneas o subcutáneas, a diferencia del esputo, la utilidad de las tinciones es limitada debido al recuento bajo de BAR (7,15). Frecuentemente se utilizan 2 técnicas de tinción: coloración con fluorocromo y la coloración de Zielh-Neelsen (ZN), en ambas técnicas los colorantes auramina y carbolfucsina se unen al ácido micólico de la pared celular de las micobacterias, por consiguiente, los BAR se observan de color amarillo brillante o fucsia, respectivamente (22).

La coloración con fluorocromo presenta una baja sensibilidad (22%) y una elevada especificidad (99,2%) con respecto a la técnica convencional de ZN debido a que los tejidos no específicos o detritos celulares pueden ser confundidos con bacilos al utilizar un objetivo de bajo aumento (25X), por lo que se recomienda recurrir a una magnificación mayor (40X) para confirmar cualquier forma bacteriana sospechosa. Por otra parte, una de las principales ventajas de la auramina es la reducción hasta cuatro veces del tiempo para la valoración del examen microscópico (22,23).

**Estudios histopatológicos.** Microscópicamente en biopsias tejido cutáneo se observa un patrón nodular o granulomatoso difuso y en la mayoría de los casos (91,3%) se aprecia una reacción granulomatosa supurativa sin caseificación. En pacientes con infección por *M. abscessus* se han reportado lesiones mixtas con abscesos rodeados por las células gigantes de Langhans y células epitelioides en el 80% de las biopsias analizadas. Sin embargo, en el 82% de los casos donde se observaron espacios vacuolares dentro de los abscesos rodeados de células inflamatorias la presencia de BAR solo alcanzó el 27% (16).

**Descontaminación.** Las muestras clínicas que naturalmente no son estériles (esputo, lavado broncoalveolar, heces, etc.), deben ser sometidas a la acción de un reactivo descontaminante, con la finalidad de disminuir la flora habitual de esas regiones

anatómicas y facilitar el aislamiento de las micobacterias. En la Tabla 3 se resumen algunos métodos de digestión y descontaminación empleados en la práctica clínica. Las muestras como líquido cefalorraquídeo, sinovial y otros líquidos corporales que normalmente son estériles no necesitan ser descontaminados antes de ser cultivados (14,22,24).

**Medios de cultivo.** El cultivo primario de las micobacterias debe incluir un medio de cultivo no selectivo y otro selectivo, este último suplementado con antimicrobianos para evitar el crecimiento excesivo de bacterias y hongos contaminantes (22). Las especies del complejo *M. abscessus* puede crecer en medios de cultivos enriquecidos (ej. agar sangre) o medios básicos, tales como: agar tripticasa soya, agar infusión cerebro-corazón (BHI), agar Müller Hinton, entre otros (24). Además, existen tres formulaciones generales específicas para micobacterias que pueden emplearse:

**Medios de agar semisintéticos (Middlebrook 7H10 y 7H11).** Contienen sales definidas, vitaminas, cofactores, ácido oleico, albúmina, catalasa, glicerol, glucosa y verde de malaquita para inhibir otras bacterias. Estos medios de cultivo se emplean para observar la morfología de las colonias, realizar las pruebas de susceptibilidad y, cuando se añaden antibióticos, son utilizados como medios selectivos (22).

**Medios a base de huevo (Löwenstein-Jensen, Petragnani, Ogawa Kudod, medio ATS, entre otros).** Contienen sales definidas, glicerol, verde de malaquita y sustancias orgánicas complejas, tales como huevo fresco, harina de papa y otros ingredientes en combinaciones diversas (22).

**Medios en caldo (Middlebrook 7H9 y 7H12).** Favorecen la proliferación de inóculos pequeños y son recomendados para todas las muestras. Estos medios de cultivo se suplementan con sustratos de enriquecimiento, tales como: albúmina, dextrosa, estearato de polioxietileno, catalasa, ácido oleico (OADC, del inglés oleic acid, albumin, dextrose, catalase) e inhibidores para bacterias y hongos (PANTA: polimixina B, anfotericina B, ácido nalidíxico, trimetoprim, y azlocilina). Generalmente, los cultivos se procesan en sistemas de incubación y lectura automatizados como: BACTEC 460TB, BACTEC MGIT 960, MB/Bact Alert 3D, ESP Culture System II, entre otros, cuyas características se describen en la Tabla 4 (7,22).

**Tabla 3.** Métodos de digestión y descontaminación de muestras.

Método	Agentes descontaminantes	Comentarios
Kubica	N-acetil-L-cisteína (NALC) e hidróxido de sodio (NaOH) al 2%.	La NALC debe prepararse diariamente. La concentración de NaOH puede aumentarse al 3%, con un límite de exposición máximo de 15 min. Es el método más utilizado.
Tacquet y Tison	Laurilsulfato de sodio al 3% y NaOH al 1%	Se debe cultivar en medios con huevo para neutralizar los restos del detergente. Es incompatible con el BACTEC y los sistemas automatizados de cultivo no radiométricos.
Petroff	NaOH al 4%	Descontaminación agresiva con efecto homogeneizante. Requiere control riguroso del tiempo de exposición ( $\leq 15$ min).
Karlson	Fosfato trisódico al 13% y cloruro de benzalconio (Zefiran)	Se debe sembrar en medios con huevo o neutralizar con lecitina y no debe emplearse con los sistemas automatizados.
Löwenstein-Sumiyoshi	Ácido sulfúrico al 4-5%	Práctico en laboratorios con gran número de muestras de orina.
Smithwick	Cloruro de cetilpiridinio al 1% y NaCl al 2%	Requiere un mínimo de 24 h de exposición. Debe sembrarse en medios con huevo o previa neutralización del amonio cuaternario.
Whittier	NALC-NaOH (0,25%-1%) seguido con un tratamiento con ácido oxálico al 5%	Se recomienda para muestras de esputo provenientes de pacientes con FQ. Reduce la tasa de contaminación en un 74% en el medio Löwenstein-Jensen.

Tomado de van Ingen, 2013 (14); Alcaide *et al.*, 2005 (25); Whittier *et al.*, 1997 (26). FQ: fibrosis quística.

### Identificación

**Métodos convencionales.** La diferenciación entre especies micobacterianas se basa en la observación de las tasas de crecimiento, morfología de las colonias, capacidad de producción de pigmentos, forma y propiedades tintoriales (ZN) y rasgos fenotípicos (pruebas bioquímicas). Sin embargo, estos métodos requieren con frecuencia de 6 a 8 semanas para determinar la identificación (7). Algunas pruebas bioquímicas incluyen: crecimiento en el medio de cultivo primario menor a 7 días, ausencia o presencia de pigmentación, crecimiento entre 30°C y 35°C, producción de arilsulfatasa a los 3 días, nitrato reductasa, ureasa, hidrólisis del tween 80, prueba de absorción de hierro, tolerancia al cloruro de sodio (5%), crecimiento en agar Mac Conkey sin cristal violeta y utilización de manitol, inositol, sorbitol y citrato (7,22).

La identificación por métodos fenotípicos puede generar resultados ambiguos o erróneos debido a que las técnicas son pocos reproducibles y requieren períodos prolongados de incubación. Por otra parte, la expresión fenotípica puede ser variable inter e intra-especie y no permite distinguir entre especies pertenecientes al mismo complejo, por tal razón en la actualidad estos métodos son poco utilizados (30). La susceptibilidad antimicrobiana y el análisis de ácidos micólicos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) también se han utilizado para diferenciar a algunas especies de MCR. Estos métodos tienen una capacidad discriminatoria limitada, convirtiéndose en técnicas anacrónicas (31,32). La importancia de un diagnóstico precoz ha motivado el desarrollo de técnicas nuevas sensibles y específicas que sustituyen con ventaja la microscopía, poco específica y sensible, y superan la lentitud e inconvenientes del cultivo microbiológico. A continuación se exponen algunas de estas técnicas:

**Tabla 4.** Sistemas de detección automatizados y semiautomatizados para el cultivo de micobacterias.

Sistema de cultivo	Medio de cultivo	Sistema de detección	Comentario
BACTEC460TB BacTMB (bioMérieux, Durham, NC)	M7H12	Sustrato ácido palmítico marcado con C <sub>14</sub> . Lectura semiautomatizada	Permiten un diagnóstico microbiológico temprano incluyendo pruebas de susceptibilidad. Desventaja: la eliminación del material radioactivo.
ESP Culture System II (VersaTREK; Trek Diagnostics, Cleveland, OH)	M7H9 modificado suplementado con OADC	Sensores de presión que detectan el consumo de oxígeno.	Es un sistema no radiométrico de monitorización continua para la detección y determinación de la susceptibilidad. Permite el procesamiento de todo tipo de muestras.
MB/Bact	M7H9 modificado, con sensor colorimétrico	Presencia de CO <sub>2</sub> como indicador de crecimiento bacteriano	
MGIT TB960 (Mycobacterial growth indicator tube, BD Biosciences)	MGIT (M7H9 modificado con OADC y antibióticos)	Sensores de fluores- cencia, se activan con luz ultravioleta (UV) y/o por la presencia de turbidez no homogénea.	El medio MGIT permite la lectura manual con una fuente de luz UV. Desventaja: requiere mayor manipulación ya que los antibióticos y suplemento se añaden con pipeta. Se utiliza para las pruebas de susceptibilidad de <i>M. tuberculosis</i> a los antibióticos de primera línea.
Sistema MB/BacT ALERT 3D	M7H9 suplementado con factores de crecimiento y antibióticos	Cultivo colorimétrico que detecta la producción de CO <sub>2</sub> como indicador de crecimiento bacteriano.	Los cultivos permanecen en el incubador-lector sin un manejo adicional hasta que el equipo notifica su positividad o bien su negatividad. Se puede procesar todo tipo de muestras.
BACTEC460TB BacTMB (bioMérieux, Durham, NC)	M7H12	Sustrato ácido palmítico marcado con C <sub>14</sub> . Lectura semiautomatizada	Permiten un diagnóstico micro- biológico temprano incluyendo pruebas de susceptibilidad. Desventaja: la eliminación del material radioactivo.

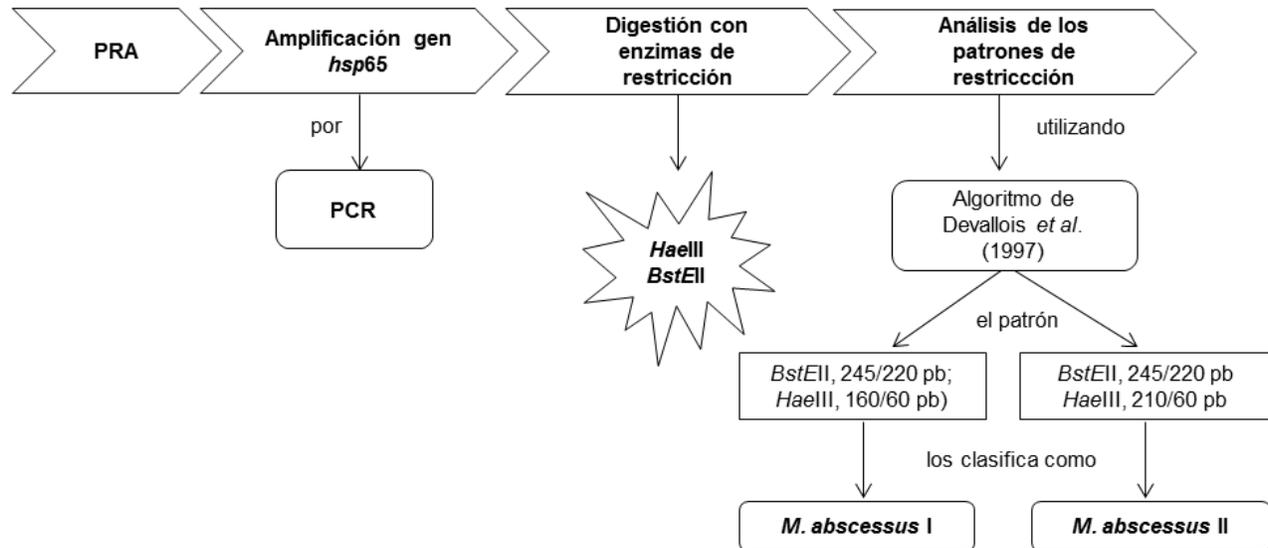
Tomado de Alcaide *et al.*, 2005 (25); Cansal, 2003 (27); De Juan Ferré, 2005 (28); Cortes, 2009 (29).

### Métodos no convencionales

**Técnicas moleculares.** Debido a las limitaciones que presentan los métodos convencionales, se ha recurrido a los sistemas de taxonomía molecular que se aplican a la clasificación y al estudio filogenético de estos microorganismos. Estas técnicas son más rápidas, sensibles, precisas y no son modificables por condiciones ambientales (30). Entre los métodos moleculares destacan los basados en la reacción de cadena de la polimerasa (PCR del inglés polymerase chain reaction), los cuales presentan una alta sensibilidad y especificidad cuando se acompañan

de otras técnicas como: el estudio de polimorfismo genético generado por la digestión con enzimas de restricción, la hibridación con sondas específicas o la amplificación y secuenciación de cadenas nucleotídicas (24,30,31).

**Análisis del polimorfismo en los fragmentos de restricción del gen hsp65 (PRA del inglés PCR Restriction fragment length polymorphism analysis).** Se fundamenta en la amplificación por PCR de un fragmento de 439 pb del gen *hsp65* que codifica para una proteína de shock térmico. El producto es sometido a la acción de dos enzimas de restricción *BstEII* (a 60°C por 60 min.) y *HaeIII* (a 37°C por 60 min.) (fig. 1). El patrón de bandas obtenido se compara con algoritmos disponibles en una base de datos



**Figura 1.** Esquema general del análisis del polimorfismo de los fragmentos de restricción (PRA).

(<http://app.chuv.ch/prasite/index.html>), lográndose identificar la mayoría de las especies aisladas en 4 - 5 horas a partir de pocas colonias crecidas en medios de cultivo sólidos o líquidos. Un posible inconveniente puede ser la variabilidad genética de algunas cepas, que puede resultar en patrones de bandas desconocidos o no descritos anteriormente (33,34).

El perfil de restricción divide al complejo *M. abscessus* en 2 grupos: *M. abscessus* tipo I (*BstEII*, 245/220 pb; *HaeIII*, 160/60 pb) y *M. abscessus* tipo II (*BstEII*, 245/220 pb y *HaeIII*, 210/60 pb). Para la diferenciación de las especies se requiere de la secuenciación del ARNr16S u otra técnica molecular adicional para la identificación definitiva (34).

Una variante de la técnica de PRA fue descrita por Shin *et al.* (35), quienes evaluaron la utilidad de este método empleando el gen *tuf* que codifica para un factor de elongación Tu (EF-Tu), el cual es esencial para la actividad biológica de ARNmt (ARN-mensajero-transferencia o ARN10S). El PRA-*tuf* produjo 43 patrones de restricción con la enzima de restricción *HaeIII*, de los cuales 35 (81,4%) fueron patrones únicos para las especies de MNT estrechamente relacionadas. En el caso del complejo *M. abscessus* el fragmento (744 pb) digerido con *HaeIII* origina un patrón de 557/84/58 pb y la digestión con *MboI* permite la separación entre *M. abscessus* (295/262/101 pb) y *M. bolletii* (399/262 pb). De tal manera que el algoritmo de restricción utilizando el gen *tuf* es una herramienta

que presenta mayor ventaja que el PRA clásico para la identificación de especies de MNT.

#### **Análisis del número variable de repeticiones en tándem (VNTR del inglés variable-number tandem repeat).**

Esta técnica se basa en que muchos genes bacterianos o regiones intergénicas contienen locus de ADN repetitivos, cuyo número de unidades repetidas o copias puede variar entre las cepas. Estas regiones VNTR se han identificado esencialmente en todas las especies de procariontes y eucariontes y se han utilizado con éxito para la tipificación e identificación molecular, incluyendo cepas de micobacterias (36,37). En la figura 2 se muestra un esquema general de esta metodología.

Choi *et al.* (37) desarrollaron un método de PCR doble basado en VNTR para discriminar entre las especies del complejo *M. abscessus*. Los cebadores diseñados por estos investigadores evitan el solapamiento entre la amplificación de los dos locus designados VNTR11 (repeticiones en tándem de 33 pb) y VNTR23 (22 pb). En la caracterización con VNTR11, *M. abscessus* mostró 4 copias de diferentes longitudes (212 a 278 pb), mientras que solo una unidad repetida de 179 pb fue observada en *M. massiliense* y *M. bolletii*. Con VNTR23, *M. abscessus* y *M. bolletii* mostraron 2 copias (196 o 217 y 196 pb, respectivamente), por el contrario, las cepas de *M. massiliense* fueron negativas para VNTR23.

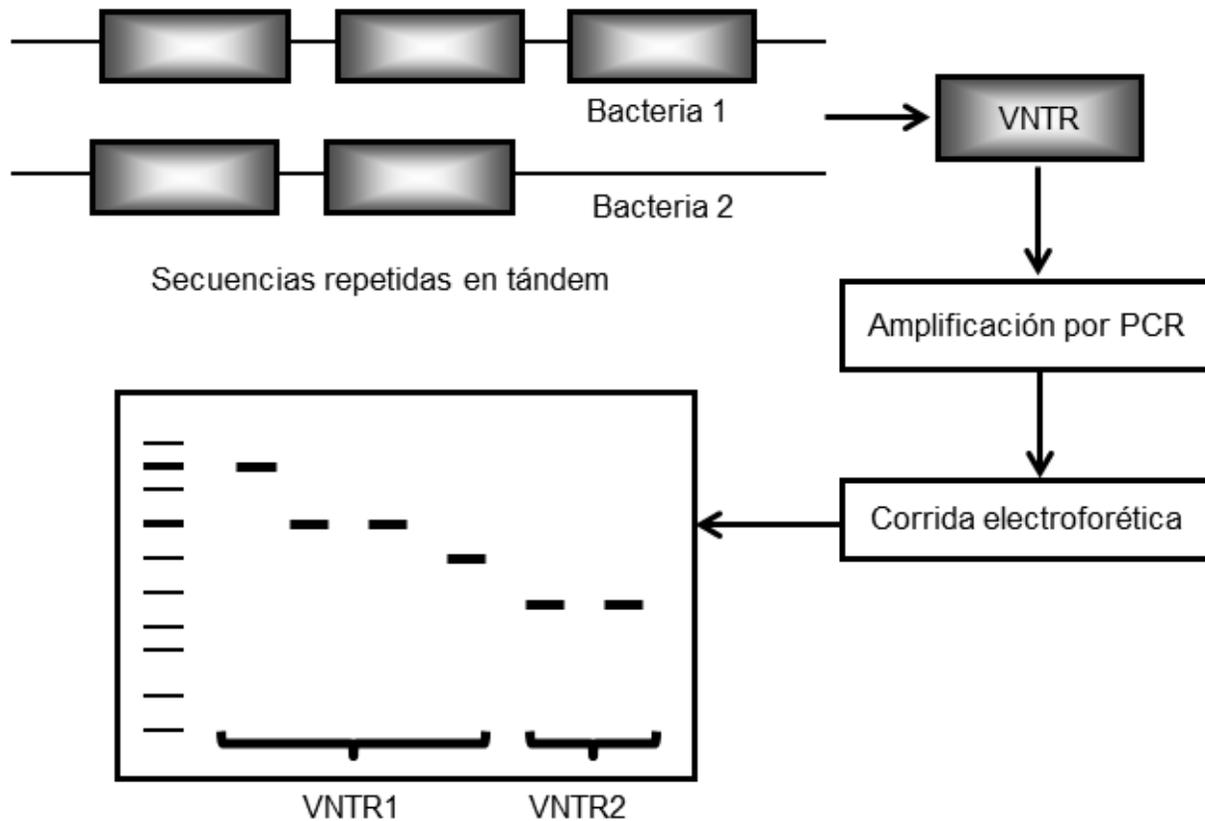


Figura 2. Esquema general del análisis del número variable de repeticiones en Tándem (VNTR).

**Hibridación con sondas moleculares.** Se utilizan sondas comerciales de ADN (AccuProbe®, GenProbe Inc., San Diego, Estados Unidos) no radiactivas que hibridizan con el ARNr micobacteriano de forma rápida (2h) y específica. Aunque no hay disponibilidad del uso de sondas moleculares para la identificación del complejo *M. abscessus*, su aplicación está limitada a los complejos *M. tuberculosis* y *M. avium* (MAC) así como para las especies *M. intracellulare*, *M. goodii* y *M. kansasii* (38).

**Amplificación y detección en tiempo real del gen hsp65.** Estos métodos se basan en la realización simultánea de la amplificación de una zona diana específica y el reconocimiento de ésta mediante hibridación que, a su vez, es detectada y cuantificada mediante el uso de diversos fluorocromos. Las mayores ventajas residen en su rapidez (3h) y en las posibilidades futuras de aplicación para un amplio abanico de especies, así como en la detección e identificación directa a partir de muestras clínicas. En

la actualidad, existen diversos sistemas de amplificación y marcaje, BDProbeTec® ET (Becton Dickinson, Sparks, Estados Unidos), LightCycler® (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Alemania) y ABI Prism 7700® con sondas TaqMan® (PE Applied Biosystems, Foster City, Estados Unidos) (25).

Recientemente, un ensayo de PCR con sonda de ácidos nucleicos peptídicos (PNA) en tiempo real fue desarrollado para el diagnóstico de micobacterias. Los PNA tienen propiedades de hibridación, química, térmica y de estabilidad biológica más favorables debido a su naturaleza y se han aplicado ampliamente como herramienta de diagnóstico en la biología molecular. Específicamente, para la identificación de micobacterias se emplea un PNA multi-sonda dirigida al gen *hsp65* en una PCR en tiempo real (*hsp65* PNA RT-PCR). El método tiene una sensibilidad del 99,6% y permite la diferenciación de las especies o niveles de genotipo del complejo *M. abscessus* (39).

**Tabla 5.** Características de la secuencia del gen *erm(41)* y de la región aguas arriba de *M. abscessus*, *M. bolletii* y *M. massiliense*<sup>a</sup>

Característica del gen <i>erm(41)</i>	<i>M. abscessus</i>	<i>M. bolletii</i>	<i>M. massiliense</i>
Tamaño del amplificado (pb)	892	892	616
Secuencia del promotor	TATCGA	TGTCGA	TGTCGA
Nucleótido 28	T o C	T	T
Delección	No	No	Nucleótido 64-65 y 274 pb después del nucleótido 158
Posición de las sustituciones nucleotídicas <sup>b</sup>			
171	A	A o G	- <sup>c</sup>
231	T	T o C	-
249	G	G o A	-
253	C	C o A	-
255	G	G o T	-
258	T	T o C	-
312	A	C	-
336	T	C	-
414	A	A o G	-

a: Secuencia referencia MAB30 (GenBank EU590129.1); b: Sistema de numeración del gen *erm(41)*, con codón de inicio GTG como 1; c: sin nucleótido en esta posición debido a la eliminación de 276 pb. Tomado de Bastian *et al.* (41).

**Amplificación y secuenciación de regiones específicas de ADN.** Se basa en la amplificación, mediante PCR u otro sistema, de una zona de ADN blanco (diana) y análisis post-amplificación mediante secuenciación. En las micobacterias existen regiones bien conservadas del ADN propias del género que flanquean regiones hipervariables específicas para cada especie. En la actualidad, la identificación de las especies del complejo *M. abscessus* depende exclusivamente de un análisis múltiple de secuencia de varios genes blancos que incluyen *rpoB* (subunidad  $\beta$  de la ARN polimerasa), *hsp65*, *gnd* (6-fosfogluconato dehidrogenasa), *glpK* (glicerol quinasa), *secA* (proteína esencial), *dnaJ* (proteína que induce choque térmico), *recA* (proteína de recombinación), *gyrA*, *gyrB* (ADN girasa), *sodA* (superóxido dimutasa) y un fragmento de 350 pb del gen que codifica para el ARNr16S (37,40). En el 2011, Bastian *et al.* (41) identificaron una serie de características de secuencia del gen *erm(41)* y la región aguas arriba del mismo que son específicas de especie y pueden ser utilizadas para la diferenciación de los miembros que conforman el complejo *M. abscessus* (Tabla 5). En todos los casos la secuencia nucleotídica generada es comparada con las descritas en las bases de datos del GenBank o RIDOM.

#### Técnicas no moleculares

**Técnica de desorción/ionización láser asistida por matriz utilizada en espectrometría de**

**masas (MALDI-TOF del inglés matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight).** Se basa en la comparación de los patrones de espectrofotometría de masas, principalmente se utilizan las proteínas ribosomales específicas para bacterias y hongos que se comparan con una base de datos (MALDI Biotyper library). Tiene una amplia aceptación en los laboratorios de diagnóstico, ya que permite la caracterización en forma rápida y económica. Se han obtenido buenos resultados en relación con la identificación de especies de *Mycobacterium*, incluyendo MNT. Las limitaciones importantes del método son la falta de optimización en la preparación de la muestra para micobacterias y una base de datos incompleta o no actualizada (32,42).

En el estudio realizado por Kodana *et al.* (43) se identificaron 75 aislados clínicos de MNT mediante PCR, hibridación ADN-ADN (DDH) y el método MALDI-TOF MS. La identificación de las especies fue concordante en 71 (94,5%) de las 75 cepas, lográndose identificar *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae* y *M. chelonae*. Dos aislados mostraron resultados discordantes por el método DDH y por análisis de la secuencia del ARNr16S, los cuales fueron caracterizados como *M. terrae* y *M. arupense*, respectivamente, ambos no pudieron ser identificados por el método MALDI-TOF MS, por lo tanto, la identificación de algunas especies de micobacterias poco frecuentes aún no es posible por este método.

### Pruebas de susceptibilidad in vitro.

Actualmente no hay un consenso sobre las conductas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones por especies del complejo *M. abscessus*, de manera que las pruebas de susceptibilidad se han convertido en la herramienta de apoyo fundamental para dirigir la antibióticoterapia más adecuada y eficaz de acuerdo a las características clínicas y epidemiológicas de cada caso (44). La prueba estándar para determinar la susceptibilidad de MCR a los antibióticos es la concentración inhibitoria mínima (CIM) mediante la técnica de microdilución en caldo (MDC). Este procedimiento de referencia recomendado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) se realiza en placas de 96 pozos con caldo Müller-Hinton ajustado catiónicamente. La concentración final del inóculo microbiano en cada pozo es de  $1 \times 10^4$  a  $5 \times 10^4$  UFC/mL. Los antimicrobianos que el CLSI sugiere ensayar son: macrólidos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cefoxitina, imipenem, linezolid, tigeciclina, doxiciclina, minociclina y trimetoprima-sulfametoxazol (7,45).

Lee *et al.* (46) evaluaron la eficacia del método MDC modificado, el cual utiliza el 2,3-difenil-5-tienilo (2)-cloruro de tetrazolio (STC), como un indicador de oxido-reducción que cambia a un color rosado intenso cuando hay crecimiento bacteriano. Con este método se obtuvieron criterios de valoración precisos, la lectura de CIM se realizó con facilidad y la técnica fue de bajo costo. Igualmente, García de Carvalho, *et al.* (47) realizaron un estudio de microtitulación con resazurina (REMA) comparándolo con la técnica de referencia (MDC) para la determinación de la susceptibilidad a claritromicina en cepas del complejo *M. abscessus*. Los resultados fueron 100% concordantes entre las dos técnicas y el uso de REMA simplificó la lectura de las pruebas.

A pesar de la utilidad del MDC y de ser la técnica de referencia, uno de sus inconvenientes es la dificultad de realizarla en la mayoría de laboratorios asistenciales; la relativa lentitud de los laboratorios de referencia puede ser un inconveniente a la hora de tratar pacientes con enfermedades graves. Es necesario, disponer de un método más accesible y rápido. La técnica comercial E-test, ha resultado ser atractiva para este propósito. Varios estudios han reportado una concordancia del 95% dentro de  $\pm 2$   $\log_2$  con respecto al MDC (48). Sin embargo, la desventaja se encuentra en la lectura y la reproducibilidad que se originan de las variaciones en el crecimiento de las diferentes micobacterias, particularmente en cuanto al tamaño de las colonias y el tiempo de desarrollo (49).

### Conclusiones

El incremento en la frecuencia de las infecciones por MCR, particularmente, requiere de la atención de los médicos, ya que los cuadros clínicos que pueden causar estas micobacterias pueden ser muy variados en su presentación y severidad. Un diagnóstico equivocado y una terapia inadecuada de las infecciones causadas por especies del complejo *M. abscessus* pueden llevar a la cronicidad de la infección y/o complicaciones graves. Por lo tanto, es importante complementar los hallazgos clínicos con un diagnóstico microbiológico preciso y oportuno, así como determinar la susceptibilidad antimicrobiana para el manejo correcto de las infecciones producidas por el complejo *M. abscessus*.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

### Referencias

1. Sassi M, Drancourt M. Genome analysis reveals three genomospecies in *Mycobacterium abscessus*. BMC Genomics. 2014 ;15: 359. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
2. Cho YJ, Yi H, Chun J, Cho SN, Daley CL, Koh WJ, Shin SJ. The genome sequence of '*Mycobacterium massiliense*' strain CIP 108297 suggests the independent taxonomic status of the *Mycobacterium abscessus* complex at the subspecies level. PLoS One. 2013 27;8 [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
3. Lee MR, Sheng WH, Hung CC, Yu CJ, Lee LN, Hsueh PR. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans. Emerg Infect Dis. 2015;21: 1638-46. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
4. Tan JL, Ngeow YF, Choo SW. Support from Phylogenomic Networks and Subspecies Signatures for Separation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium bolletii*. J Clin Microbiol. 2015; 53:3042-6. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
5. Petrini B. *Mycobacterium abscessus*: an emerging rapid-growing potential pathogen. APMS. 2006; 114: 319-28. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
6. Medjahed H, Gaillard JL, Reyat JM. *Mycobacterium abscessus*: a new player in the mycobacterial field. Trends Microbiol. 2010;18: 117-23. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
7. García-Martos P, García-Agudo L. Infecciones por micobacterias de crecimiento rápido. Enferm Infecc

- Microbiol Clin. 2012;30: 192-200. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
8. Rivera-Olivero IA, Guevara A, Escalona A, Oliver M, Pérez-Alfonzo R, Piquero J, Zerpa O, de Waard JH. Infecciones en tejidos blandos por micobacterias no tuberculosas secundarias a mesoterapia. ¿Cuánto vale la belleza? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24: 302-6. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  9. Da Mata Jardín O, Hernández-Pérez R, Corrales H, Cardoso-Leao S, de Waard JH. Seguimiento de un brote de infección en tejido blando causado por *Mycobacterium abscessus* posterior a la mesoterapia en Venezuela. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28: 596-601. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  10. Torres-Coy JA, Rodríguez-Castillo BA, Pérez-Alfonzo R, DE Waard JH. Source investigation of two outbreaks of skin and soft tissue infection by *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* in Venezuela. *Epidemiol Infect*. 2016 ;144: 1117-20. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  11. Nessar R, Cambau E, Reyrat JM, Murray A, Gicquel B. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67 :810-8. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  12. Ramírez A, Da Mata O, Fernández S, Araque M, de Waard JH. Estudio de la susceptibilidad a los antibióticos de aislados clínicos de *Mycobacterium abscessus*. Reporte preliminar. *Rev Soc Ven Microbiol* 2013; 33:13-17. [[Google Scholar](#)]
  13. Ramírez A, de Waard JH, Araque M. Molecular mechanisms of clarithromycin resistance in *Mycobacterium abscessus* complex clinical isolates from Venezuela. *J Glob Antimicrob Resist*. 2015;3: 205-9. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  14. van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34: 103-9. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  15. Alcaide F, Esteban J. Infecciones cutáneas y de partes blandas por micobacterias no tuberculosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Suppl 1: 46-50. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  16. Bhambrí S, Bhambrí A, Del Rosso JQ. Atypical mycobacterial cutaneous infections. *Dermatol Clin*. 2009;27: 63-73. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  17. Wentworth AB, Drage LA, Wengenack NL, Wilson JW, Lohse CM. Increased incidence of cutaneous nontuberculous mycobacterial infection, 1980 to 2009: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88: 38-45 [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  18. Zhang X, Liu W, Liu W, Jiang H, Zong W, Zhang G, Jin P, Wang H. Cutaneous infections caused by rapidly growing mycobacteria: case reports and review of clinical and laboratory aspects. *Acta Derm Venereol*. 2015;95: 985-9 [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  19. Otiagón M, Rodríguez G, Camargoz D, Orozco LC. *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium abscessus*: patógenos emergentes. *Biomédica* 1996; 16:217-38 [[Google Scholar](#)]
  20. van Ingen J. Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2015;36: 43-54. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  21. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. Procedimientos en Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25: 579-86 [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  22. Koneman E, Allen S, Janda W, Schreckenberger P, Winn W. Diagnóstico Microbiológico, texto y atlas a color. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1999
  23. den Hertog AL, Daher S, Straetemans M, Scholing M, Anthony RM. No added value of performing Ziehl-Neelsen on auramine-positive samples for tuberculosis diagnostics. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17: 1094-9 [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  24. Mougari F, Guglielmetti L, Raskine L, Sermet-Gaudelus I, Veziris N, Cambau E. Infections caused by *Mycobacterium abscessus*: epidemiology, diagnostic tools and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14: 1139-54 [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  25. Alcaide F, Esteban J, González J, Palacios J. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet] 2005 [Consultado: 30/06/2016]. Disponible en <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia9a.pdf>
  26. Whittier S, Olivier K, Gilligan P, Knowles M, Della-Latta P. Proficiency testing of clinical microbiology laboratories using modified decontamination procedures for detection of nontuberculous mycobacteria in sputum samples from cystic fibrosis patients. The Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. *J Clin Microbiol*. 1997;35: 2706-8 [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  27. Casal M. [What terms can be applied to mycobacteria other than *M. tuberculosis* and *M. leprae*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21: 296-8. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  28. De Juan Ferré L. Paratuberculosis caprina: aportaciones a su diagnóstico, epidemiología molecular y control. [Trabajo Especial de Grado] Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2005 [[Google Scholar](#)]
  29. Cortes S. Descripción de técnicas fenotípicas y moleculares para la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas en el laboratorio clínico. [Trabajo Especial de Grado] Bogotá: Universidad Javeriana; 2009 [[Google Scholar](#)]
  30. Godoy M, Orozco L, Hernández C, Da Mata O, de Waard JH, González S. Identificación de micobacterias no tuberculosas: comparación de métodos bioquímicos y moleculares. *Rev Soc Ven Microbiol*, 2008; 28: 96-104 [[Google Scholar](#)]
  31. Cortinas M, Fernández M, Valeta M, Uriarte M, Mogdasy C. Caracterización genotípica de 80 especies de *Mycobacterium* en Uruguay. *Rev Med Uruguay* 2002; 18:230-38. [[Google Scholar](#)]
  32. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27: 727-52. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  33. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol*. 1993;31: 175-8. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  34. Devallois A, Goh KS, Rastogi N. Rapid identification of mycobacteria to species level by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of the *hsp65* gene and proposition of an algorithm to differentiate 34 mycobacterial species. *J Clin Microbiol*. 1997;35: 2969-73. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  35. Shin JH, Cho EJ, Lee JY, Yu JY, Kang YH. Novel diagnostic algorithm using *tuf* gene amplification and restriction fragment length polymorphism is promising tool for identification of nontuberculous mycobacteria. *J Microbiol Biotechnol*. 2009;19: 323-30. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  36. van Belkum A. Tracing isolates of bacterial species by multilocus variable number of tandem repeat analysis (MLVA). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;49: 22-7. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  37. Choi GE, Chang CL, Whang J, Kim HJ, Kwon OJ, Koh WJ, Shin SJ. Efficient differentiation of *Mycobacterium abscessus* complex isolates to the species level by a novel PCR-based variable-number tandem-repeat assay. *J Clin*

- Microbiol. 2011; 49: 1107-9. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
38. Fernández de Vega FA. Nuevos métodos de identificación de micobacterias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2006;24:53-7. [[Google Scholar](#)]
39. Kim K, Hong SH, Kim BJ, Kim BR, Lee SY, Kim GN, Shim TS, Kook YH, Kim BJ. Separation of *Mycobacterium abscessus* into subspecies or genotype level by direct application of peptide nucleic acid multi-probe- real-time PCR method into sputa samples. *BMC Infect Dis*. 2015 11;15: 325. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
40. Macheras E, Roux AL, Ripoll F, Sivadon-Tardy V, Gutierrez C, Gaillard JL, Heym B. Inaccuracy of single-target sequencing for discriminating species of the *Mycobacterium abscessus* group. *J Clin Microbiol*. 2009;47: 2596-600. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
41. Bastian S, Veziris N, Roux AL, Brossier F, Gaillard JL, Jarlier V, Cambau E. Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the *Mycobacterium abscessus* group by *erm*(41) and *rrl* sequencing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55: 775-81. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
42. El Khéchine A, Couderc C, Flaudrops C, Raoult D, Drancourt M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice. *PLoS One*. 2011;6: e24720. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
43. Kodana M, Tarumoto N, Kawamura T, Saito T, Ohno H, Maesaki S, Ikebuchi K. Utility of the MALDI-TOF MS method to identify nontuberculous mycobacteria. *J Infect Chemother* 2016; 22:32-5. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
44. Esteban J, García-Pedraza M, Muñoz-Egea MC, Alcaide F. Current treatment of nontuberculous mycobacteriosis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13: 967-86. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
45. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; Approved Standard. Document M24-A2; Second Edition. USA: CLSI; 2011.
46. Lee SM, Kim Jm, Jeong J, Park YK, Bai GH, Lee EY, Lee MK, Chang CL. Evaluation of the broth microdilution method using 2,3-diphenyl-5-thienyl-(2)-tetrazolium chloride for rapidly growing mycobacteria susceptibility testing. *J Korean Med Sci*. 2007;22: 784-90. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
47. Garcia de Carvalho NF, Sato DN, Pavan FR, Ferrazoli L, Chimara E. Resazurin Microtiter Assay for Clarithromycin Susceptibility Testing of Clinical Isolates of *Mycobacterium abscessus* Group. *J Clin Lab Anal*. 2016; 30: 751-5. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
48. Biehle JR, Cavalieri SJ, Saubolle MA, Getsinger LJ. Evaluation of Etest for susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 1995;33: 1760-4. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
49. García-Agudo L, García-Martos P, Jesús I, Rodríguez-Iglesias M. [Assessment of in vitro susceptibility to antimicrobials of rapidly growing mycobacteria by E-test]. *Rev Med Chil*. 2009; 137: 912-7. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]

**Como citar este artículo:** Ramírez A, Araque M. Aspectos clínicos y microbiológicos de las infecciones producidas por el complejo *Mycobacterium abscessus*. *Avan Biomed* 2017; 6: 120-32.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura

### (Relationship between strontium, bone mineral metabolism and osteoporosis. A literature review)

David Picón-Borregales<sup>1</sup>, Pablo Eligio Carrero<sup>1</sup>, Luis Vicente Gutiérrez-Peña<sup>1,2</sup>, José Ramón Vielma <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes (ULA), Mérida, estado Mérida, Venezuela.

<sup>2</sup> Laboratorio de Análisis Químico (LAQUNESUR), Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum" (UNESUR), Santa Bárbara de Zulia, estado Zulia, Venezuela.

<sup>3</sup> Laboratorio de Fisiología de Parásitos, Centro de Biofísica y Bioquímica (CBB), Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de Pipe, estado Miranda, Venezuela.

Recibido: 14 de Marzo de 2017.

Aceptado: 17 de Julio de 2017.

Publicado online: 11 de Septiembre de 2017.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(16)06018-R

#### Resumen (español)

El propósito de ésta revisión es describir la posible relación entre el estroncio, el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. El estroncio es un metal alcalinotérreo poco abundante en la naturaleza, actualmente utilizado en el tratamiento de los pacientes con osteoporosis que poco o nada responden al tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos, en este caso el fármaco de elección puede ser el ranelato de estroncio. Actualmente, el vínculo entre el estroncio y la osteoporosis es objeto de investigación y se ha sugerido a este elemento como nuevo biomarcador del metabolismo óseo. El estroncio puede intercambiarse equimolarmente con el calcio en una relación 1:10 e integrarse en los cristales de hidroxiapatita sin afectar las propiedades óseas; de igual forma se establece que favorece la formación ósea, el aumento de la densidad mineral ósea, a la vez que frena la resorción del hueso.

#### Palabras clave (español)

*Osteoporosis, estroncio, fisiopatología, terapéutica.*

#### Abstract (english)

The aim of this review is to describe the possible link between strontium with bone mineral metabolism and osteoporosis. Strontium is an alkaline earth metal that is not very abundant in nature, currently used, as strontium ranelate, in the treatment of patients with osteoporosis who hardly respond or do not respond to treatment with oral or intravenous bisphosphonates. The link between strontium and osteoporosis is being investigated and the possibility of including this element as new biomarker of bone metabolism has been recently suggested. Strontium can be equimolarly exchanged with calcium in a 1:10 ratio and it is integrated into the hydroxyapatite crystals without affecting bone properties; it is well-known that strontium favors both bone formation, and an increase in bone mineral density, while slows down the bone resorption.

#### Keywords (english)

*Osteoporosis, strontium, pathology, therapeutics*

## Introducción

La osteoporosis es uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, la cual afecta principalmente a las mujeres posmenopáusicas, siendo considerada como la enfermedad del siglo (1-5).

La enfermedad, de etiología multifactorial, es silente hasta que aparecen las fracturas, su complicación más importante, que pueden incapacitar al paciente afectando su calidad de vida. El diagnóstico se realiza a través de la densitometría ósea, aplicada principalmente en la columna vertebral y la cadera, la cual refleja la densidad mineral ósea (DMO). Una disminución en la DMO está asociada a la aparición de fracturas (6-10). Los criterios diagnóstico de esta enfermedad, según la organización mundial de la salud (OMS), consideran la evolución de los valores de la masa ósea con la edad, evaluados como DMO, la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas de raza blanca (11). Así se definen cuatro categorías:

- Normal: cuando la DMO es superior a -1 desviación estándar (DE) en la escala T.
- Osteopenia: cuando la DMO se ubica entre -1 y -2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis: valores de DMO inferiores a -2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis grave o establecida: cuando al criterio de osteoporosis, se le añade la presencia de fracturas (11).

Los bifosfonatos, por vía oral o intravenosa, constituyen el tratamiento de elección de acuerdo con la mayor parte de las guías clínicas, siendo posibles alternativas la teriparatida, el denosumab, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) y el ranelato de estroncio (Sr) (12-15). La prolongación del tratamiento a largo plazo ha desarrollado el temor a algunas complicaciones como la osteonecrosis de maxilares o las fracturas diafisarias (16).

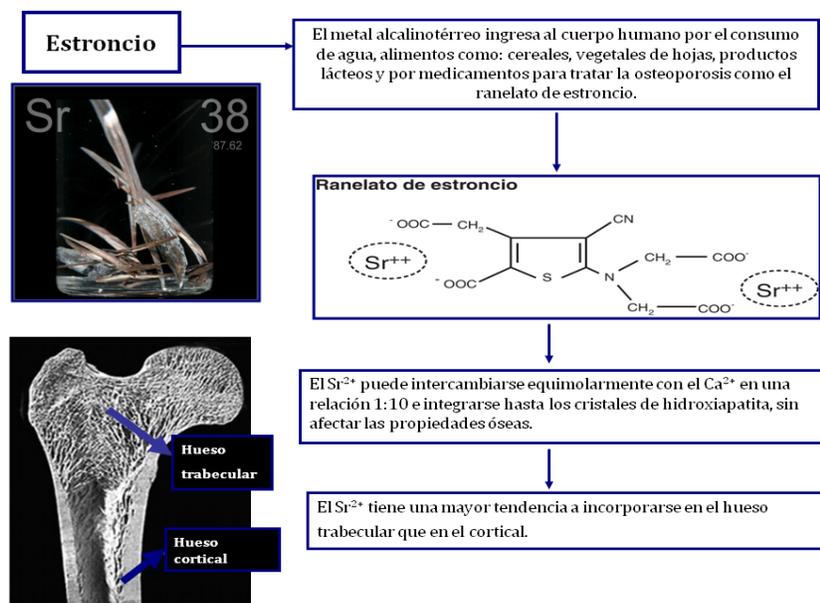
El Sr es un metal alcalinotérreo poco abundante en la naturaleza. El Sr está presente en el ranelato de Sr, la sal dibásica del ácido ranélico, uno de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. El posible vínculo entre ciertos elementos traza, como el Sr, el boro, además de otros elementos y una enfermedad tan compleja y multifactorial como la osteoporosis, constituye una

excelente línea de investigación por abordar (17-19). Además, los estudios recientes sobre pequeñas moléculas de ARN designadas como micro ARNs (miRNAs) y la creciente información sobre la epigenética de la osteoporosis, constituyen aspectos novedosos que serán comprendidos con mayor profundidad en los años venideros (20). El objetivo del presente trabajo es describir la relación del Sr con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis, partiendo de las hipótesis derivadas del mecanismo de acción del ranelato de Sr, la utilidad de este elemento en el tratamiento preventivo de las fracturas y como posible biomarcador del metabolismo mineral óseo.

## Relación del estroncio con la osteoporosis

*Papel biológico del estroncio.* El Sr, junto al calcio y el magnesio, son metales alcalinotérreos que pertenecen al grupo 2 de la tabla periódica. La corteza terrestre contiene 0,03 % de Sr, del cual una parte es distribuido en el agua (21). Este metal ingresa al organismo por medio de la alimentación (ver figura 1). Una dieta estándar aporta de 2 a 4 mg Sr/día, que provienen, mayoritariamente, de cereales y vegetales. Un hombre sano, de 70 Kg, contiene en promedio 320 mg de Sr, por lo tanto, se considera al Sr, un metal traza en el cuerpo humano. Este elemento, tiene un comportamiento químico similar al calcio y en los fluidos biológicos, como el suero o el plasma, pueden tener grados diferentes de unión a las proteínas. Por esta razón, el Sr tiende a imitar las acciones del calcio, aunque la respuesta a la estimulación, usualmente, es más débil. El catión  $Sr^{2+}$  se intercambia equimolarmente con el calcio y se incorpora en los cristales de hidroxiapatita ( $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ), mineral del cual está constituido el hueso (22).

El Sr aparentemente produce una acción anabólica, la cual ha generado interés, en el estudio de los mecanismos que promueven la formación de los huesos. Los primeros estudios sobre la influencia del Sr en el metabolismo óseo, fueron realizados en ratas ooforectomizadas que es "el modelo animal" para investigar la osteoporosis posmenopáusica. A este modelo experimental, se le administraron dosis variables de sales inorgánicas (23-24) y orgánicas de Sr (25-26). En ambos casos fue observado que, el tratamiento a corto y largo plazo con este metal, impedía la pérdida del hueso trabecular, que había sido inducido por la deficiencia de estrógenos (27).



**Figura 1. Papel biológico del estroncio en el cuerpo humano.** El  $Sr^{2+}$  es el metal alcalinotérreo menos abundante en la naturaleza, sus principales fuentes son la celestina y la estroncianita. El ingreso ocurre principalmente por el consumo de agua y alimentos de forma natural; otra vía es la inhalación de polvos de estroncio sin riesgo para la salud humana hasta miles de partes por millón (ppm). Medicamentos a base de sales de Sr y particularmente del ranelato de Sr, permiten un intercambio dosis dependiente del metal por el calcio, en una proporción de 10 :1, sin alterar las propiedades óseas. En general los compuestos hidrosolubles de Sr pueden llegar a ser más tóxicos en comparación a los liposolubles. Altas dosis del cromato de estroncio y el isótopo radioactivo  $^{90}Sr$  (útil en reactores nucleares) pueden llegar a generar cáncer y comprometer la vida humana

Posteriormente algunos experimentos, llevados a cabo *in vitro* e *in vivo*, demostraron que bajas dosis de sales de Sr, estimulaban la formación y el volumen óseo en roedores y humanos (28-31). El Sr tiene una mayor tendencia a incorporarse en el hueso trabecular que en el cortical (27) y no depende únicamente de la estructura y del tipo óseo (28, 30, 32). La mayor concentración de Sr se ha encontrado en la cresta iliaca, que está formada principalmente por el hueso trabecular en comparación con la diáfisis del fémur (33).

En los estudios de intervención terapéutica de osteoporosis espinal (SOTI, acrónimo en inglés), realizados a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el tratamiento con ranelato de Sr redujo el riesgo relativo de padecer fracturas vertebrales, en comparación con el grupo control que fue tratado con placebo (34). De igual manera, en los estudios de tratamientos de osteoporosis periférica (TROPOS, acrónimo en inglés), el riesgo de sufrir fracturas de cadera y de otros huesos no vertebrales, se redujo en pacientes de edad avanzada (35, 36).

Durante los estudios SOTI y TROPOS, el ranelato de Sr fue administrado a 3352 pacientes, de las cuales, 2315 recibieron el tratamiento durante, al

menos, 36 meses. La incidencia conjunta de efectos adversos no presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control (placebo) y fueron, en general, leves y pasajeras. Los efectos secundarios más comunes fueron náuseas, diarrea, pérdida de memoria, dermatitis y eczema (34, 36). Estos últimos, también fueron señalados en pacientes tratadas con otros medicamentos contra la osteoporosis.

La tabla 1 resume algunos trabajos seleccionados relacionados al efecto clínico del ranelato de estroncio en las pacientes con osteoporosis. Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) señaló que el ranelato de Sr puede aumentar el riesgo de sufrir infarto al miocardio y tromboembolismo venoso (40). Por lo tanto, este medicamento está contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares como la enfermedad cardíaca isquémica, arteriopatía periférica, así como también, accidente o enfermedad cerebrovascular (41, 42). Por lo anteriormente expuesto, el ranelato de Sr no debe ser considerado como primera opción terapéutica, en pacientes de avanzada edad con osteoporosis.

**Tabla 1. Estudios clínicos controlados con el uso del ranelato de estroncio en pacientes con osteoporosis.**

Características generales	Número de pacientes del grupo de estudio	Número de pacientes del grupo control	Parámetros evaluados	Observaciones	Referencia
Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis incluidas en estudios TROPOS <sup>a</sup> y SOTI <sup>b</sup>	1594 mujeres tratadas con ranelato de estroncio.	1624 mujeres a las que se les administró un placebo.	Índice de kifosis (KI), riesgo relativo a fracturas, calidad de vida.	La progresión de kifosis torácica en un período de tres años de seguimiento es menor en el grupo de estudio en comparación al control.	Roux y col., 2010 (37)
Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (TROPOS).	a) Subgrupo ITT <sup>c</sup> = 2479 mujeres tratadas con ranelato de estroncio b) Subgrupo de alto riesgo a fracturas = 982 mujeres tratadas con ranelato de estroncio.	a) Subgrupo ITT = 2453 mujeres tratadas con placebo. b) Subgrupo de alto riesgo a fracturas = 995 mujeres a las que se les administró un placebo.	Eficacia y seguridad en la prevención de fracturas no-vertebrales.	El ranelato de estroncio ofrece un medio seguro y efectivo de reducción del riesgo de fracturas asociadas a la osteoporosis.	Reginster y col., 2005 (36)
Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis incluidas en estudios TROPOS y SOTI.	285 mujeres con fracturas no vertebrales tratadas con ranelato de estroncio.	1425 mujeres a las que se les administró un placebo	Relación de la posesión de la medicación (MPR)	Se hace énfasis en la importancia de una buena adherencia al tratamiento para reducir el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera osteoporóticas en el grupo de estudio.	Rabenda y Reginster, 2010 (38)
5091 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis <sup>c</sup> .	2479 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con ranelato de estroncio.	2456 mujeres (grupo placebo)	Riesgo relativo a fracturas, incidencia de fracturas no vertebrales.	El tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con el ranelato de estroncio resultó en una reducción sostenida en las fracturas no vertebrales osteoporóticas incluyendo fracturas de cadera y fracturas vertebrales durante un período de 5 años de seguimiento.	Reginster y col., 2008 (39)
1649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis <sup>d</sup> .	719 mujeres integraron el grupo ITT para recibir 2 gr de ranelato de estroncio por día por 3 años.	723 mujeres integraron el grupo ITT para recibir el placebo.	Cuantificación de la DMO cada 6 meses	El tratamiento con ranelato de estroncio redujo de forma temprana y sostenida el riesgo de fracturas vertebrales.	Meunier y col., 2004 (34).

Actualmente, existen dos hipótesis que explican el papel del Sr en la disminución del riesgo de sufrir fracturas en pacientes con osteoporosis. Uno de los posibles mecanismos de acción es el efecto del Sr en el incremento en DMO y el otro sugiere un efecto del Sr en la formación y resorción ósea. A continuación, se discutirán los resultados obtenidos por diversos investigadores que apoyan una u otra hipótesis.

**Efecto del estroncio en el incremento de la densidad mineral ósea**

Desde mediados del siglo pasado era conocido el efecto del Sr en el metabolismo óseo. Un trabajo pionero realizado en 1952, demostró que al adicionar al hueso una cantidad moderada de lactato de Sr, mejoraba el depósito de calcio en el mismo (43). Este resultado sugirió, que este metal, podría ser útil en el tratamiento de las enfermedades óseas. Posteriormente, en un estudio realizado en pacientes con osteoporosis, se encontró que el tratamiento con lactato de Sr, reducía el dolor óseo, a la vez que mejoraba las imágenes radiológicas (44). No obstante, posiblemente debido al conocido efecto desmineralizante que se sabía que producían las dosis elevadas de Sr, éstos relevantes resultados no tuvieron

gran influencia en las investigaciones de la época. A principios de los años 90, un grupo de investigación francés comprobó que el compuesto ranelato de Sr, una sal que contiene dos átomos de Sr por molécula de ácido ranélico, incrementaba el volumen óseo sin inducir efectos de desmineralización, además de disminuir la resorción ósea (24, 26).

En modelos animales, se ha demostrado que el Sr puede incrementar la resistencia del hueso, por medio de cambios en las propiedades de la matriz ósea. Un estudio realizado a muestras de hueso iliaco de monos tratados con ranelato de Sr, en el cual la distribución de Sr fue determinada y cuantificada mediante de la técnica de difracción de rayos X y espectroscopia Raman, permitió observar cambios en los cristales de hidroxiapatita que forman el hueso (45). En el grupo control, constituido por 4 monos machos sin recibir tratamiento con ranelato, las trazas de Sr se distribuyeron homogéneamente por todo el tejido óseo. En contraposición, en el grupo estudio, constituido por 16 monos machos tratados con dosis diarias entre 100 y 1000 mg/Kg de ranelato, el Sr pudo detectarse solamente en la matriz calcificada, en mayor proporción en la sustancia mineral del hueso trabecular que en la cortical. Así mismo, se indicó que la incorporación del Sr al hueso es dependiente de la dosis (45). Es precisamente en el hueso trabecular donde se sugiere que ocurre la actividad metabólica, por ejemplo, el intercambio por los iones de calcio.

Estudios realizados en biopsias de la cresta iliaca, de mujeres con osteoporosis, luego de 36 meses de tratamiento con ranelato de Sr, apoyados en técnicas de difracción de rayos X, demostraron que el Sr se incorpora o se deposita en los cristales de hidroxiapatita de la matriz mineral del hueso (46). El Sr se incorpora preferentemente en el hueso nuevo que en el existente (46-47). Además, se observó que dicha modificación en la composición de la hidroxiapatita, no interfiere con las otras propiedades físicas del hueso como la dureza y la consistencia (47).

Este resultado contradice una hipótesis previa que indicaba que el Sr se adsorbía, únicamente, sobre la superficie del cristal de hidroxiapatita y que este metal producía un efecto de desmineralización en el cristal óseo. Se conoce que el intercambio de iones calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) por  $\text{Sr}^{2+}$  en la matriz mineral ósea, se realiza a través de sustituciones iónicas, en una relación de un ion  $\text{Sr}^{2+}$  por cada diez iones  $\text{Ca}^{2+}$  por cristal mineral, dando lugar a hidroxiapatitas del tipo  $\text{Ca}_9\text{Sr}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (48). La incorporación del Sr en el cristal de hidroxiapatita, tiene un efecto en el contenido mineral óseo (CMO), a la vez que retarda la disolución del mineral.

Por otro lado, estudios realizados en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, que presentaban fractura vertebral, indicaron que el tratamiento con ranelato de Sr, efectivamente produce un incremento en CMO de la región lumbar, así como también una disminución en la deformación vertebral (49-50). Además, los investigadores observaron un incremento significativo en la fosfatasa alcalina ósea (ALP) y de la osteocalcina, que son considerados biomarcadores de formación del hueso (18, 50-51). Una dosis de 1 a 2 g/día, de ranelato de Sr, resultó efectiva para prevenir la pérdida de masa ósea. Un estudio similar indicó que el tratamiento con Sr, por periodos mayores a un año, fue efectivo en la reducción de fracturas y se asoció a un incremento en la DMO, sugiriendo que la densitometría ósea, podría usarse como herramienta de monitoreo para la enfermedad (52). En este sentido, se ha demostrado una asociación entre el incremento en la DMO del cuello femoral y la disminución en el riesgo de fractura vertebral luego de 5 años de tratamiento con ranelato de Sr (51, 53).

Una consideración importante, al momento de interpretar los datos de DMO de pacientes tratados con ranelato, es la influencia que tiene el Sr en dicho parámetro. Un estudio realizado *in vitro* demostró, que la presencia de Sr en el hueso, induce una sobreestimación sistemática en la medida de DMO y de CMO, cuando se utiliza la técnica de absorción dual de rayos X (DXA) (54). Ésta observación, se justifica con el hecho que el Sr, al tener un mayor número atómico ( $Z=38$ ) que el calcio ( $Z=20$ ), absorbe más fuertemente los rayos X debido al efecto Compton. La sobrestimación resultó proporcional al contenido de Sr en el hueso e independiente del tipo de equipo utilizado en las medidas. Las investigaciones realizadas al respecto han confirmado, que un contenido de 1 mol/mol% de Sr en hueso, induce una sobreestimación del 10% tanto en la DMO como en CMO (48, 55).

Por lo tanto, es importante conocer el contenido de Sr en hueso (CSH) para realizar una corrección en DMO, de manera tal que indique únicamente la absorción de rayos X debida al contenido de calcio en el hueso. Se conoce, que el contenido de Sr es mayor en el hueso trabecular que en el cortical. También se conoce, que existe buena correlación entre los niveles de Sr en plasma y en hueso, por lo tanto es posible estimar el contenido de Sr en hueso a partir de la concentración de este metal en el plasma (55). Otro factor a considerar, es la permanencia del Sr en el hueso tras el tratamiento prolongado con el mismo. Por ejemplo, se estima que luego de un tratamiento prolongado, al menos durante

3 años, un 11% del elemento permanece estrechamente unido al hueso hasta una década después, pudiendo alterar futuros resultados en la DMO (56).

Estos estudios apoyan la hipótesis de que el Sr incrementa la DMO, lo cual implica su papel fundamental en la resistencia del hueso frente a las fracturas, a la vez que incrementa el volumen óseo, durante el declive estrogénico propio de la menopausia.

### Participación del estroncio en la formación y la resorción ósea

El ranelato de Sr aparentemente produce un efecto que se fundamenta en: aumentar la formación y disminuir la resorción ósea de forma simultánea pero en magnitud moderada. De manera tal que permite restablecer el balance entre ambos procesos, en forma análoga al observado en la mujer previo a la menopausia (ver figura 2).

Diversas investigaciones realizadas en ratas hembra han demostrado un incremento de la masa ósea, al mismo tiempo que mantiene la mineralización ósea (27, 57). Además, tanto en ratones machos como en hembras, tratados con Sr durante periodos prolongados, se observó un incremento de los

biomarcadores de formación y un descenso de los biomarcadores de resorción ósea (58). En ratas ooforectomizadas, el tratamiento con Sr reduce el número células osteoclasticas, que son las células encargadas del recambio de la matriz ósea, en la medida que aumenta la superficie osteoblástica y la tasa de formación ósea, con una magnitud de respuesta similar a la que se obtiene administrando suplementos de estrógenos (26).

Este efecto del ranelato de Sr, logra prevenir la pérdida de masa ósea tanto en el fémur como en las vértebras. Incluso en modelos de inmovilización, donde la resorción ósea es alta y la formación ósea es baja, el ranelato de Sr ha logrado corregir ambos efectos y conservar la masa ósea (59).

El Sr ejerce su efecto incluso en pequeñas concentraciones. Se ha demostrado que la administración de bajas dosis de sales de Sr ( $1 \text{ mmol L}^{-1}$ ) estimula la replicación de las células pre-osteoblásticas en ratas (23, 25, 29, 60). Este efecto es específico para la sal de Sr, pues las sales de calcio y de sodio del ácido ranélico no fueron efectivas. Además, en cultivos celulares, el ranelato de Sr, también provoca un incremento en la síntesis del ADN en las células osteoblásticas (60).

Por otro lado en experimentos realizados *in vitro*, en cultivos de osteoblastos primarios murinos y

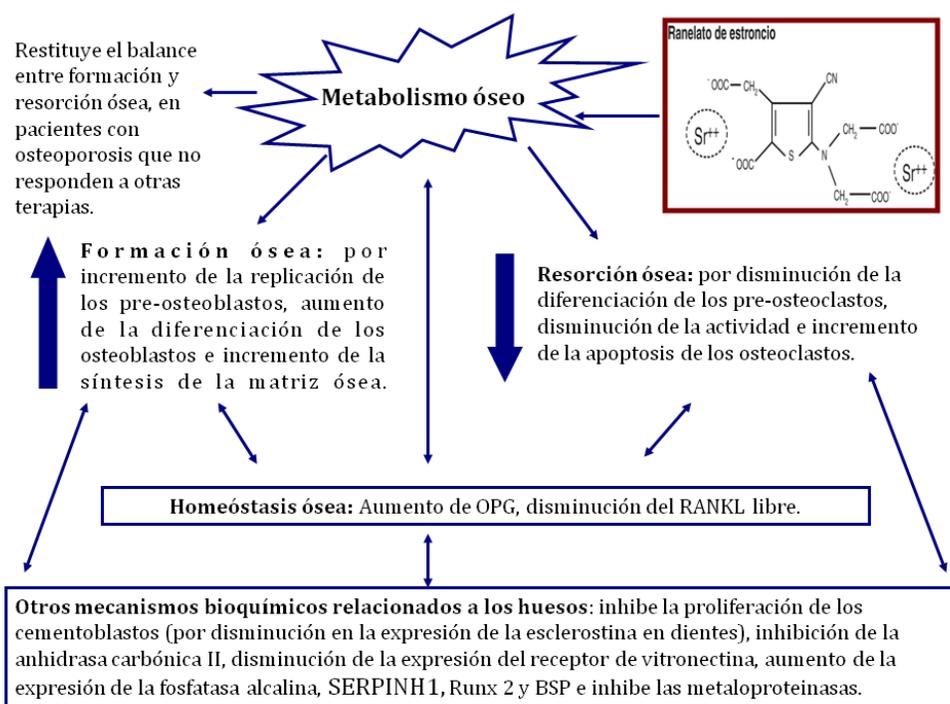


Figura 2. Mecanismos bioquímicos propuestos para los efectos del ranelato de estroncio sobre el metabolismo óseo.

osteoclastos derivados de calota craneal, el ranelato de Sr fue capaz de estimular la formación osteoblástica e inhibir la osteoclástica, independientemente del grado de proliferación y diferenciación en que se encontraban las células (61).

Un estudio llevado a cabo en cultivos de células pre-osteoblásticas MC3T3-E1, confirma que el Sr administrado en forma de ranelato, produce un efecto inductor potente de la osteogénesis, en comparación con el hidróxido y el cloruro de este metal (62). Dicho efecto, también estuvo acompañado de un ligero incremento en la actividad de la fosfatasa alcalina, que está asociada con el fenotipo de los osteoblastos.

Así mismo, se ha encontrado evidencia de que el ranelato de Sr también influye en la expresión de los genes encargados de la fisiología ósea (ver figura 2). Bajas concentraciones de  $\text{SrCl}_2$  ( $5 \times 10^{-5}$  mol  $\text{L}^{-1}$ ), pueden incrementar la expresión de los genes implicados en la síntesis la matriz ósea, a saber: SERPINH1 mRNA (type I collagen SERPINH1 mRNA) y reducir la producción de las metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-2), sin modificar los niveles de los inhibidores del tejido de las metaloproteinasas (MMPs) designados como TIMPs (acrónimo en inglés) (63).

La proteína SERPINH1 está involucrada en la maduración de las moléculas de colágeno. De manera similar, la literatura indica que la estimulación con Sr es capaz de incrementar la expresión de los genes relacionados con los procesos metabólicos del hueso (62) y de la diferenciación osteoblástica, a saber, Runx 2 y BSP. Este último es una sialoproteína ósea (64). Por el contrario, el metal, no ha demostrado efecto sobre el gen de la osteocalcina, proteína implicada en la regulación de la matriz osteoide.

Actualmente, existe un creciente interés sobre el papel de los osteocitos en la salud del hueso y en su potencial como dianas terapéuticas. Los osteocitos no son células inactivas residuales, que proceden de osteoblastos activos atrapados en el hueso neoformado, sino que juegan un papel importante en el remodelamiento estructural (65). Estas células son las encargadas de iniciar la reparación del hueso cuando se presentan microroturas (66). Además, participan en la formación de hueso nuevo en respuesta al incremento de la carga (67).

Se ha especulado que una reducción en la densidad de osteocitos se relaciona con fracturas osteoporóticas (68) y que su descenso podría implicar una menor capacidad para detectar microlesiones de la matriz ósea. En consecuencia se producen mayor acumulación de microfracturas y fatiga del material con la edad (69).

En estudios *in vitro*, el ranelato de Sr ha demostrado incrementar la replicación osteoblástica, induciendo un fenotipo similar al osteocito y aumentando la expresión de la fosfatasa alcalina, de STRO-1, del ARNm de la proteína de matriz de la dentina y de la esclerostina, que son biomarcadores que apoyan la existencia de un cambio fenotípico hasta osteocito (70). De esta manera, algunos investigadores sugieren que el tratamiento con Sr es capaz de favorecer la diferenciación de osteoblastos humanos a osteocitos (65).

Hasta ahora se ha discutido el efecto favorable del ranelato de Sr al incrementar la formación ósea promoviendo la replicación de osteoblastos. Sin embargo, este fármaco ejerce también un efecto contrario sobre la resorción ósea, pues estudios histomorfométricos evidencian que disminuye el número de osteoclastos y de la superficie osteoclástica (26, 71). Además, dicho fármaco, inhibe, en osteoclastos previamente estimulados, la expresión de anhidrasa carbónica II y el receptor de vitronectina (71). Así como también, aparentemente estimula la producción de la proteína osteoprotegerina (OPG), conocido inhibidor de la osteoclastogénesis, a la vez que suprime el sistema RANKL, conocido como ligando de unión al receptor activador del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, designado como NF-kB (72).

Es importante mencionar que los osteoclastos son las células encargadas de la resorción de la matriz ósea, cuyo proceso se inicia cuando este tipo celular excreta enzimas lisosomales, principalmente la fosfatasa ácida y la anhidrasa carbónica, lo cual produce un microambiente ácido capaz de disolver las sales minerales del hueso.

Recientemente se ha demostrado que el Sr inhibe la proliferación de los cementoblastos, células que participan en la cementogénesis, aunque estas células toleran menores concentraciones de Sr en comparación con los osteoblastos del hueso (73). Aparentemente, el Sr promueve la diferenciación de los cementoblastos por inhibición en la expresión de la esclerostina. De ésta manera, el tratamiento con ranelato de Sr, puede facilitar la reparación del cemento en la raíz dental, en pacientes en los cuales existe un desequilibrio en el proceso de formación/resorción.

Tal como se ha discutido hasta este punto, la evidencia científica apoya ampliamente un mecanismo de acción dual para el ranelato de Sr, el cual consiste en la estimulación simultánea de la formación y la reducción de la resorción ósea. No obstante, un nuevo estudio pone en duda esta hipótesis, sugiriendo que

ocurre una ligera supresión de la formación del hueso por un pequeño efecto sobre la resorción ósea (74).

La investigación realizada en Francia, por el grupo de Chavassieux y col., (74) utilizó una muestra de 387 pacientes, de los cuales, 276 recibieron 2 g/día de ranelato de Sr y 111 recibieron 70 mg/semana de alendronato (este último un bifosfonato), de forma aleatoria. A los pacientes estudiados, antes de aplicar el tratamiento, se les practicó una biopsia del hueso transilíaco. Una segunda biopsia se colectó, a los 6 o 12 meses, luego de cumplido el tratamiento. La robustez, de este estudio, está en que realizó una comparación directa entre ambos medicamentos utilizando las biopsias de hueso obtenidas de cada paciente. Los pacientes tratados con ranelato de Sr presentaron una disminución significativa en los biomarcadores de formación ósea pero sin cambios en la resorción ósea, luego de 12 meses. En los pacientes tratados con alendronato, se observó una disminución mayor en los biomarcadores de formación y de resorción ósea, que aquellos tratados con Sr. Los investigadores concluyeron, que el ranelato de Sr no ejerce una acción anabólica significativa en la remodelación ósea (74).

Aunque se habían realizado otros estudios histomorfométricos, a individuos tratados con el ranelato de Sr, estos no permitieron concluir sobre el efecto del ranelato, dado el bajo número de biopsias estudiadas (75-76). Estos resultados vienen a complementar algunos estudios previos que, demostraron que en el tratamiento con ranelato de Sr, los biomarcadores del remodelamiento (recambio óseo), evidenciaron un leve incremento en los marcadores para la formación del hueso y una ligera supresión en la resorción ósea (34).

Al comparar con otros fármacos, como los bifosfonatos, se ha reportado una disminución tanto en la resorción como en la formación ósea (76). En opinión de algunos investigadores, las conclusiones del mencionado estudio, esclarecerán finalmente la larga controversia existente en torno al papel biológico o modo de acción del ranelato de Sr en la fisiología ósea y en la osteoporosis (77).

Ahora bien, dado que el efecto beneficioso del ranelato de Sr, en el hueso, no se puede explicar meramente por un efecto anabólico en la

remodelación del hueso (74), entonces: ¿Cuál es el mecanismo de acción del ranelato de Sr?

#### Perspectivas y consideraciones finales, a partir de los resultados citados

En nuestra opinión debe existir un efecto físico del Sr, como se discutió en la primera parte de esta revisión, asociado con el incremento observado en las propiedades mecánicas del hueso tales como la elasticidad, la dureza y disipación de la energía en las vértebras, que se ha obtenido por la técnica de nanoindentación, que mide la resistencia del hueso a la deformación, y microtomografía computarizada que confirman, que el ranelato de Sr, modifica la microarquitectura de la matriz ósea (nanocristales de hidroxiapatita) lo cual se refleja en una mejora en las propiedades macroscópicas del hueso y por ende de la resistencia a las fracturas (27, 78-81).

Pero la modificación observada en las características físicas tiene su origen en los procesos químicos que ocurren en la matriz ósea y que resultan en la incorporación del Sr al mineral óseo. Actualmente se aceptan dos mecanismos posibles que explican la incorporación del Sr al hueso: en primer lugar, un mecanismo de sustitución interiónica que resulta en la incorporación del Sr en la red cristalina de hidroxiapatita sustituyendo al calcio y en segundo lugar, un mecanismo de intercambio superficial entre la sangre y el mineral óseo (47, 55, 82).

A la luz de las últimas evidencias que indican que el ranelato de Sr no ejerce un efecto anabólico en el proceso de formación del hueso y aun sin haberse establecido un mecanismo de acción para explicar los efectos benéficos del fármaco en la población con osteoporosis, queda esperar nuevas investigaciones que permitan escalear el papel del Sr en los procesos biológicos y químicos involucrados en la formación ósea

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés .

#### Referencias

1. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone* 2017; 87: 11-18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Janiszewska M, Żońnierczuk-Kieliszek D, Kulik T, Dziedzic MA, Barańska A, Kryk A. Men's knowledge about osteoporosis and its risk factors. *Prz Menopauzalny* 2016; 15: 148-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

3. Thulkar J, Singh S, Sharma S, Thulkar T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health* 2016; 7: 108-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, Cummings SR. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16069. doi: 10.1038/nrdp.2016.69. [[PubMed](#)]
5. Dutta D, Dharmshaktu P, Aggarwal A, Gaurav K, Bansal R, Devru N, Garga UC, Kulshreshtha B. Severity and pattern of bone mineral loss in endocrine causes of osteoporosis as compared to age-related bone mineral loss. *J Postgrad Med* 2016; 62: 162-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Chao AS, Chen FP, Lin YC, Huang TS, Fan CM, Yu YW. Application of the World Health Organization fracture risk assessment tool to predict need for dual-energy x-ray absorptiometry scanning in postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 722-725. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Bhattacharya A, Watts NB, Dwivedi A, Shukla R, Mani A, Diab D. Combined measures of dynamic bone quality and postural balance--a fracture risk assessment approach in osteoporosis. *J Clin Densitom* 2016; 19: 154-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. El Maghraoui A, Sadni S, Jbili N, Rezqi A, Mounach A, Ghozlani I. The discriminative ability of FRAX, the WHO algorithm, to identify women with prevalent asymptomatic vertebral fractures: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 365. doi: 10.1186/1471-2474-15-365. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodsman AB, Kendler DL, McClung M, Miller PD, Watts NB; International Society for Clinical Densitometry. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9: 22-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. WHO. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2003; 921:1-164. [[PubMed](#)]
12. Gokosmanoglu F, Varim C, Atmaca A, Atmaca MH, Colak R. The effects of zoledronic acid treatment on depression and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: A clinical trial study. *J Res Med Sci* 2016; 21: 112. doi: 10.4103/1735-1995.193503. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Flais J, Coiffier G, Le Noach J, Albert JD, Faccin M3, Perdriger A, Thomazeau H, Guggenbuhl P. Low prevalence of osteoporosis treatment in patients with recurrent major osteoporotic fracture. *Arch Osteoporos* 2017; 12: 24. doi: 10.1007/s11657-017-0317-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Nieto Edgar J, Salinas José Rafael, Torres Adrián R. Manejo terapéutico con ácido zoledrónico de la osteoporosis. *Rev Met Óseo Mineral* 2013; 11: 64-8. [[Google Scholar](#)]
15. Ebata S, Takahashi J, Hasegawa T, Mukaiyama K, Isogai Y, Ohba T, Shibata Y, Ojima T, Yamagata Z, Matsuyama Y, Haro H. Role of weekly teriparatide administration in osseous union enhancement within six months after posterior or transforaminal lumbar interbody fusion for osteoporosis-associated lumbar degenerative disorders: a multicenter, prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99: 365-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Müller W, Wang X, Schröder HC. New target sites for treatment of osteoporosis. *Prog Mol Subcell Biol* 2017; 55: 187-219. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Vielma JR, Mora-Mora M, Alarcón-Corredor OM, Hernández G, Linares LJ, Urdaneta-Romero H, Arévalo-González E. Estudio comparativo de la excreción urinaria de boro, calcio, magnesio y fósforo en mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis. *Invest Clin*. 2012; 53: 3-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Vielma JR, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Delgado Y, Picón-Borregales D, Chirinos RC. Boro y osteoporosis, tratamiento y biomarcadores de metabolismo óseo. 1 era Ed. Editorial Académica Española. ISBN: 978-3-8417-5790-6, 2016.
19. Burguera M, Burguera JL, di Bernardo ML, Rondon C, Carrero PE, Nieto E, Salinas JR, Burguera E. Strontium determination in human bone digests by flame atomic absorption spectrometry. Conference: XITH Conference of the Spanish-Analytical-Chemical-Society 1999; 18: Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/297389820\\_Strontium\\_determinati\\_on\\_in\\_human\\_bone\\_digests\\_by\\_flame\\_atom](https://www.researchgate.net/publication/297389820_Strontium_determinati_on_in_human_bone_digests_by_flame_atom)
20. Seeliger C, Karpinski K, Haug AT, Vester H, Schmitt A, Bauer JS, van Griensven M. Five freely circulating miRNAs and bone tissue miRNAs are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2014; 29: 1718-28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Gordon SL, Corbin SB. Influencia de la fluoridación del agua potable sobre las fracturas de cadera y la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1992;1: 105-10.
22. Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone*. 2004; 35: 583-8. doi:10.1016/j.bone.2004.04.026. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Ferraro EF, Carr R, Zimmerman K. A comparison of the effects of strontium chloride and calcium chloride on alveolar bone. *Calcif Tissue Int*. 1983; 35: 258-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Grynepas MD, Hamilton E, Cheung R, Tsouderos Y, Deloffre P, Hott M, Marie PJ. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect. *Bone* 1996; 18: 253-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Marie PJ, Garba MT, Hott M, Miravet L. Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. *Miner Electrolyte Metab* 1985; 11: 5-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, Tsouderos Y. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 607-15. doi:10.1002/jbmr.5650080512. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Ammann P, Badoud I, Barraud S, Dayer R, Rizzoli R. Strontium ranelate treatment improves trabecular and cortical intrinsic bone tissue quality, a determinant of bone strength. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1419-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Marie PJ, Chabot G, Glorieux FH, Stara JF, Pivon RJ, Skoryna SC. Histomorphometry of bone changes in human subjects following low dosage of stable strontium. In: Hemphill, D. D., Ed. Proceedings of Missouri's 19th Annual Conference on Trace Substances. Environ Health. New York: Columbia University; 1985; 193-208.
29. Marie PJ, Hott M. Short-term effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption in the mouse. *Metabolism* 1986; 35: 547-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Matsumoto A. Effect of strontium chloride on bone resorption induced by prostaglandin E2 in cultured bone. *Arch Toxicol* 1988; 62: 240-1. doi:10.1007/BF00570150. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Su Y, Bonnet J, Deloffre P, Tsouderos Y, Baron R. The strontium salt S12911 inhibits the expression of carbonic

- anhydrase and the vitronectin receptor in chicken bone marrow cultures and bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1992; 7: S306.
32. Marie PJ, Hott M, Lomri A. Regulation of endosteal bone formation and osteoblasts in rodent vertebrae. *Cells Mater* 1994; 4: 143-54.
  33. García MI, Di Bernarno ML, Burguera P de M, Luna JR, Hernandez Y, Alarcón O. Cuantificación y evaluación de calcio, magnesio, estroncio, cobre, zinc y hierro en muestras óseas y suero sanguíneo de pacientes con artrosis. *VITAE* 2006. [\[Google Scholar\]](#)
  34. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  35. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, Diaz-Curiel M, Brandi ML, Badurski J, Wark J, Balogh A, Bruyère O, Roux C. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:1115-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  36. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer J P, Diaz-Curiel M, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  37. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Said-Nahal R, Briot K, Benhamou CL. Prospective assessment of thoracic kyphosis in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 362-8. doi: 10.1359/jbmr.090727. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  38. Rabenda V, Reginster JY. Positive impact of compliance to strontium ranelate on the risk of nonvertebral osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1993-2002. doi: 10.1007/s00198-009-1155-z. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  39. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C, Balogh A, Delmas PD, Meunier PJ. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1687-95. doi: 10.1002/art.23461. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  40. European Medicines Agency. PSUR assessment report for strontium ranelate. 2013. [Revisado el 05 de Julio 2017]. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Assessment\\_Report\\_Variation/human/000560/WC500147168.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_Variation/human/000560/WC500147168.pdf).
  41. Bernabei R. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11: 201-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  42. Gupta A, March L. Treating osteoporosis. *Aust Prescr* 2016; 39: 40-6. doi:10.18773/austprescr.2016.028. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  43. Shorr E, Carter AC. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the remineralization of the skeleton in man. *Bull Hosp Joint Dis* 1952; 13: 59-66. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  44. McCaslin F, Janes H. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. *Proc Mayo Clinic* 1959; 34: 329-34. [\[Google Scholar\]](#)
  45. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, Panczer G, Boudeulle M, Mauras Y, Allain P, Tsouderos Y, Meunier PJ. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1302-11. doi:10.1002/jbmr.5650110915. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  46. Boivin G, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Delmas PD, Meunier PJ. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporos Int* 2010; 21: 667-677. doi: 10.1007/s00198-009-1005-z. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  47. Li C, Paris O, Siegel S, Roschger P, Paschalis EP, Klaushofer K, Fratzi P. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 968-75. doi:10.1359/jbmr.091038. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  48. Christoffersen J, Christoffersen MR, Kolthoff N, Bärenholdt O. Effects of strontium ions on growth and dissolution of hydroxyapatite and on bone mineral detection. *Bone* 1997; 20: 47-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  49. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int*. 2003; 14: S56-65. doi:10.1007/s00198-002-1349-0. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  50. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Rocas A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060-6. doi:10.1210/jcem.87.5.8507. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  51. Sánchez JA. Normalization of bone mineral density after five years of treatment with strontium ranelate. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12: 251-2. doi:10.11138/ccmbm/2015.12.3.251. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  52. Reginster JY, Deroisy R, Neuprez A, Hilgsmann M, Zegels B, Bruyere O. Strontium ranelate: new data on fracture prevention and mechanisms of action. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 96-102. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  53. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P, Brixen K, Devogelaer JP, Diaz-Curiel M, Albanese C, Kaufman JM, Pors-Nielsen S, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3076-81. doi:10.1210/jc.2006-2758. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  54. Nielsen SP, Slosman D, Sorensen OH, Basse-Cathalinal B, De Cassin P, Roux CR, Meunier PJ. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom* 1999; 2: 371-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  55. Dahl SG, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, Boivin G, Ammann P, Tsouderos Y, Delmas PD, Christiansen C. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 2001; 28: 446-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  56. Blake GM, Fogelman I. Long-Term Effect of Strontium Ranelate Treatment on BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1901-4. doi:10.1359/JBMR.050810. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  57. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour J-P, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2012-20. doi:10.1359/jbmr.040906. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  58. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002; 51: 906-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  59. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911-2 reduces bone loss induced by

- short-term immobilization in rats. *Bone* 2003; 33: 115-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996; 18: 517-23. doi:10.1016/8756-3282(96)00080-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008; 42: 129-38. doi:10.1016/j.bone.2007.08.043. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Fernández-Murga ML, Serna E, Sanz-Salvador L, Hervás-Lorente A, Portero J, Cano A. Response of osteoblasts to compounds of strontium or calcium: proliferation, differentiation, mineralisation and whole genome response. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2013; 5:133-40. doi:10.4321/S1889-836X2013000400003. [\[Google Scholar\]](#)
63. Braux J, Velard F, Guillaume C, Bouthors S, Jallot E, Nedelec JM, Laurent-Maquin D, Laquerrière P. A new insight into the dissociating effect of strontium on bone resorption and formation. *Acta Biomater* 2011; 7: 2593-603. doi:10.1016/j.actbio.2011.02.013. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Zhu L-L, Zaidi S, Peng Y, Zhou H, Moonga BS, Blesius A, Dupin-Roger I, Zaidi M, Sun L. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 307-11. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.01.120. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M G-AC. Mecanismo de acción del ranelato de estroncio. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2: 55-59. [\[Google Scholar\]](#)
66. Clark WD, Smith EL, Linn KA, Paul-Murphy JR, Muir P, Cook ME. Osteocyte apoptosis and osteoclast presence in chicken radii 0-4 days following osteotomy. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 327-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
67. Suva LJ, Gaddy D, Perrien DS, Thomas RL, Findlay DM. Regulation of bone mass by mechanical loading: microarchitecture and genetics. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3: 46-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Qiu S, Rao DS, Palnitkar S, Parfitt AM. Reduced iliac cancellous osteocyte density in patients with osteoporotic vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1657-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. Frank JD, Ryan M, Kalscheur VL, Ruau-Mason CP, Hozak RR, Muir P. Aging and accumulation of microdamage in canine bone. *Bone* 2002; 30: 201-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
70. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 1291-300. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00305.x. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002; 450: 11-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F, Leopizzi M, Gualtieri N, Monnazzi P, Tremante E, Sardella D, Bonucci E. Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. *J Mol Histol* 2005; 36: 59-67. doi:10.1007/s10735-004-3839-1. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
73. Bao X, Liu X, Zhang Y, Cui Y, Yao J, Hu M. Strontium promotes cementoblasts differentiation through inhibiting sclerostin expression *in vitro*. *BioMed Research International* 2014; 2014: 487535. doi:10.1155/2014/487535. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
74. Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, Portero-Muzy N, Pierre M, Chapurlat R. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women: randomized comparison to alendronate. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 618-28. doi:10.1002/jbmr.2074. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux J-P, Delmas PD, Meunier PJ. Histomorphometric and µct analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 215-22. doi:10.1359/jbmr.071012. [\[Google Scholar\]](#)
76. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Mörické R, Hawkins F, Kapetanios G, De la Peña MP, Kekow J, Farrerons J, Sanz B, Oertel H, Stepan J. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1358-68. doi:10.1359/jbmr.090315. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. Blake GM, Fogelman I. Bone: Strontium ranelate does not have an anabolic effect on bone. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 696-7. doi:10.1038/nrendo.2013.210. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
78. Burguera M, Burguera JL, Rondón C, di Bernardo ML, Gallignani M, Nieto E, Salinas J. Appraisal of different electrothermal atomic absorption spectrometric methods for the determination of strontium in biological samples. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc* 1999; 54: 805-18. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0584-8547\(98\)00196-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0584-8547(98)00196-7) [\[Google Scholar\]](#)
79. Zacchetti G, Rizzoli R, Ammann P. Systemic treatment with strontium ranelate accelerates the filling of a critical size bone defect and improves the intrinsic quality of the healing bone. *Bone* 2012; 50: S57. doi:10.1016/j.bone.2012.02.156.
80. Cattani-Lorente M, Rizzoli R, Ammann P. *In vitro* bone exposure to strontium improves bone material level properties. *Acta Biomater* 2013; 9: 7005-13. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2013.02.037>. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
81. Riedel C, Zimmermann EA, Zustin J, Niecke M, Amling M, Grynopas M, Busse B. The incorporation of fluoride and strontium in hydroxyapatite affects the composition, structure, and mechanical properties of human cortical bone. *J Biomed Mater Res Part A* 2017; 105: 433-42. doi:10.1002/jbm.a.35917. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
82. Rossi AL, Moldovan S, Querido W, Rossi A, Werckmann J, Ersen O, Farina M. Effect of strontium ranelate on bone mineral: Analysis of nanoscale compositional changes. *Micron* 2014; 56: 29-36. doi:10.1016/j.micron.2013.09.008. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Picón-Borregales D, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Vielma JR. Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura. *Avan Biomed* 2017; 6: 133-43.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Diagnóstico prenatal y manejo postnatal de una obstrucción intestinal secundaria a vólvulo intestinal

### (Prenatal diagnosis and postnatal management of a bowel obstruction secondary to an intestinal volvulus)

Jorge Cea García <sup>1</sup>, Isabel Corrales Gutiérrez<sup>1</sup>, Inmaculada Rodríguez Jiménez<sup>1</sup>, Belén García Monte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Recibido: 29 de Septiembre de 2016.

Aceptado: 05 de Febrero de 2017.

Publicado online: 12 de Abril de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(16)06019-C

#### Resumen (español)

La obstrucción intestinal congénita es una de las patologías quirúrgicas neonatales más frecuentes. El diagnóstico prenatal ecográfico suele ser tardío y la sensibilidad diagnóstica es variable. Este diagnóstico en comparación con el postnatal mejora el pronóstico y éste depende fundamentalmente de la causa subyacente, del nivel de la obstrucción, longitud intestinal afectada, del peso y edad gestacional al nacer. Presentamos un caso de diagnóstico prenatal a las 32 semanas de una obstrucción yeyuno-ileal, cuya causa fue un vólvulo intestinal. A pesar del diagnóstico prenatal y del tratamiento quirúrgico precoz, el vólvulo intestinal supone una etiología con mal pronóstico produciéndose en este caso la muerte a los 54 días de vida secundaria a un shock séptico y síndrome de intestino corto.

#### Palabras clave (español)

*Obstrucción intestinal, prenatal, vólvulo, síndrome de intestino corto.*

#### Abstract (english)

Congenital intestinal obstruction is one of the most common neonatal surgical pathologies. Prenatal sonographic diagnosis is usually late and the diagnostic sensitivity is variable. This diagnosis compared with postnatal diagnosis improves prognosis and this fundamentally depends on underlying cause, level of obstruction, length of affected bowel, weight and gestational age at birth. We report a case of prenatal diagnosis of jejunum-ileal obstruction at 32 weeks, which was caused by an intestinal volvulus. In spite of prenatal diagnosis and early surgical treatment, intestinal volvulus is an etiology with poor prognosis, resulting in death in this case at 54 days of life secondary to a septic shock and a short bowel syndrome.

#### Keywords (english)

*Intestinal obstruction, prenatal, volvulus, short bowel syndrome.*

## Introducción

La obstrucción congénita intestinal consiste en una interrupción del tránsito intestinal a cualquier nivel constituyendo una de las patologías quirúrgicas neonatales más frecuentes. Afecta a 1/1000-2000 neonatos. Las obstrucciones anatómicas pueden ser intrínsecas o extrínsecas. Las primeras son causadas por una interrupción de la continuidad intestinal, por una membrana o estrechamiento en la luz o por impactación de meconio muy viscoso. Las extrínsecas se producen por páncreas anular, vólvulo, hernias internas, bridas o bandas congénitas, duplicaciones intestinales y tumores retroperitoneales.

El diagnóstico prenatal de las obstrucciones intestinales congénitas es posible con ecografía fetal, aunque suele ser tardío en la gestación y la sensibilidad es variable no siendo eficaz para informar sobre el número de obstrucciones ni sobre la viabilidad del intestino no obstruido (1-3).

La atresia yeyunoileal es la causa más frecuente de obstrucción intestinal (OI) fetal-neonatal con una incidencia de 1/2500-5000 neonatos y una tasa de detección prenatal tardía inferior al 50%. Tiene una baja asociación a cromosomopatía y a otras malformaciones. Dado que el contenido intestinal es estéril en el feto, los fenómenos isquémicos, seguidos o no de perforación, van a evolucionar hasta la reabsorción del segmento isquemiado generando la atresia intestinal. Un 10% se asocia a fibrosis quística (alto porcentaje cuando presenta peritonitis meconial). Generalmente tiene buen pronóstico salvo cuando se trata de múltiples atresias (intestinal apple peel), peritonitis meconial (peritonitis química secundaria a perforación en íleo meconial) y vólvulo. Por el contrario, las obstrucciones de intestino grueso tienen mayor asociación a cromosomopatía y otras malformaciones VACTER (Vertebrales, Anales, Cardíacas, Traqueales, Esofágicas, Renales) por lo que el pronóstico vendrá determinado por las anomalías asociadas.

El objetivo de este informe es exponer un caso poco frecuente y de mal pronóstico de atresia yeyunoileal, además de subrayar la importancia de la evaluación morfológica fetal en el tercer trimestre ya que la sospecha prenatal de una obstrucción intestinal puede mejorar el pronóstico postnatal.

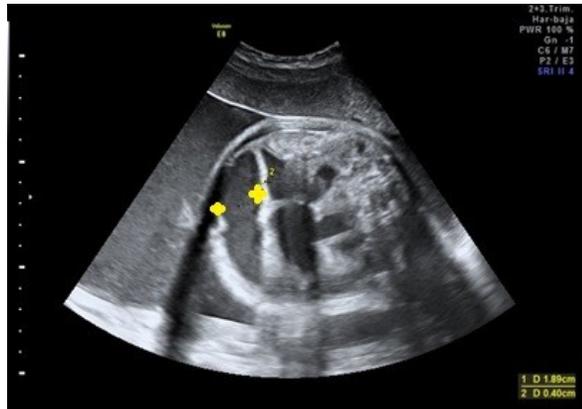
## Caso clínico

Gestante de 26 años derivada desde la consulta de embarazo de bajo riesgo por una sospecha de obstrucción intestinal fetal a las 32 semanas de gestación. La paciente carecía de antecedentes familiares ni personales de interés. III gestas, I aborto y un parto eutócico procedente de una gestación de curso evolutivo normal. La serología del primer trimestre fue negativa (toxoplasma, lúes, VIH y AgHbs) salvo para rubeola que es inmune. La ecografía del primer trimestre no presentó hallazgos patológicos y presentó un cribado de aneuploidías de bajo riesgo. La ecografía morfológica de las 20 semanas cursó dentro de la normalidad salvo por el hallazgo de una arteria umbilical única. El crecimiento fetal y líquido amniótico fueron normales.

A las 32+2 semanas se observó una dilatación de asas de intestino delgado con un diámetro máximo transversal de 18.2 mm, aumento del peristaltismo, contenido meconial en su interior y con paredes edematizadas con grosor de 3.1 mm. No se encontraron ascitis ni calcificaciones abdominales. Presentó un fémur corto (percentil 0.2) y un peso fetal estimado (PFE) en el percentil 9. El Doppler umbilical y de la arteria cerebral media fue normal. El índice de líquido amniótico (ILA) era de 17.

A las 33+2 semanas fue evaluada en la Unidad de Diagnóstico Prenatal. El feto presentaba un fémur y húmero cortos (percentiles 0.7 y 2 respectivamente), con resto de biometrías óseas normales. El ILA era de 28 por lo que se diagnosticó de un polihidramnios moderado. El Doppler de la arteria umbilical y la arteria cerebral media fue normal. El PFE se situaba en un percentil 35 y el perfil biofísico era normal. Se describieron asas intestinales dilatadas a nivel de intestino delgado de unos 18 mm de diámetro compatibles con obstrucción yeyunoileal y paredes intestinales refringentes de 4 mm de grosor (figuras 1 y 2).

Se observó un hiperperistaltismo intestinal junto con la presencia de otras asas impactadas con hiperrefringencia intestinal. Se decidió realizar una amniocentesis genética transplacentaria solicitando estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR), cariotipo, estudio genético de fibrosis quística y de infecciones congénitas (citomegalovirus y parvovirus B19). A la semana siguiente se le informó de un resultado de QF-PCR normal que fue 46XX y del estudio de infecciones congénitas que fue negativo. No se observó ascitis ni calcificaciones peritoneales que hagan sospechar una peritonitis meconial. A las 35 semanas el PFE estaba en percentil 84, el Doppler de la arteria umbilical, cerebral



**Figura 1.** Asas yeyuno-iliales dilatadas de 18 mm que sugieren una obstrucción intestinal yeyuno-ileal a las 33+2 semanas.



**Figura 2.** Paredes intestinales a nivel yeyuno-ileal hiperrefringentes y edematosas de 4 mm de grosor a las 33+2 semanas.

media y el perfil biofísico fueron normales. Presentaba un acortamiento de los huesos largos (fémur en percentil 0.5, húmero en percentil 1 y tibia en percentil 4). Persistieron los hallazgos de asas yeyunoiliales con dilatación de 18 mm y paredes intestinales refringentes, hiperperistaltismo y en hemiabdomen derecho se visualizaban asas compactadas e hiperrefringentes.

En semana 36 se le informó del resultado del cariotipo completo que fue normal y del estudio de fibrosis quística que fue negativo, el PFE se situaba en percentil 65. Las asas yeyunoiliales presentaban dilatación de 26 mm con pared engrosada de 5 mm sin peristaltismo y ascitis leve (figura 3). Se decidió inducción del parto en semana 37.

La paciente inició espontáneamente trabajo de parto en la semana 36+3. Se produjo amniorrexia intraparto con líquido meconial. Nació mediante parto eutócico en centro de nivel III una mujer de 2.335g de peso, Apgar 10-10-10 y pH de arteria umbilical 7.02. Ingresó en Unidad de Neonatología con buen estado general, estable hemodinámicamente y saturación de O<sub>2</sub> al 96% con la ayuda de gafas nasales. A la exploración, el abdomen está distendido, pero es blando, depresible y sin masas ni megalias. El hemograma era normal al ingreso pero comenzó a aparecer en la evolución leucocitosis con neutrofilia y trombocitosis. Se le practicó una radiografía de tórax y abdomen objetivándose aire en cámara gástrica, con ausencia de imágenes hidroaéreas posteriores a la misma. En una ecografía abdominal se visualizó dilatación de asas intestinales de localización central y en hemiabdomen izquierdo, que alcanzaban los 3 cm de eje máximo, presentando abundante contenido líquido y que parecían corresponder a asas yeyunales.

Se identifica escaso líquido interasa. El diagnóstico de sospecha fue cuadro obstructivo/pseudoobstructivo yeyunoileal. La ecocardiografía fue normal.

A las 48 horas de vida se decidió laparotomía exploradora donde se observa vólvulo intestinal e isquemia yeyunal. Se realizó resección amplia de 18 cm de yeyuno que presentaba necrosis isquémico-hemorrágica, dejándose fístula de duodeno a piel y ostomía de íleon abierta a través de sonda. A los seis días de vida se reintervino realizándose anastomosis término-terminal con éxito. A los 16 días de vida se inició nutrición enteral fraccionada en tomas, mediante succión con buena tolerancia disminuyendo nutrición parenteral hasta ser retirada a los 23 días de vida. Presentó una curva ponderal con lento incremento de peso. A partir de los 30 días de vida se introdujo fórmula hipercalórica con adecuada tolerancia. El cribado neonatal ampliado fue negativo, la exploración neurológica y otoemisiones acústicas. Recibió el alta hospitalaria y se generó cita en Consultas de Cirugía Pediátrica y Nutrición Infantil.

A los 54 días de vida de vida ingresó en la UCI pediátrica por deshidratación aguda grave con afectación del estado general secundaria a enteritis aguda y síndrome de intestino corto. Desnutrición severa. Se diagnosticó de una comunicación interauricular ostium secundum de 5 mm de diámetro con cortocircuito izquierda-derecha de baja velocidad y ligera aceleración de flujo (2 m/seg) en la válvula pulmonar (estenosis pulmonar leve), con presumible relación a hiperflujo. Recibió el alta hospitalaria a los 10 días tras recuperación del cuadro de enteritis aguda con una evolución normal en domicilio hasta el siguiente ingreso.

A los 3 meses de vida ingresó en UCI Pediátrica por deshidratación aguda moderada



**Figura 3.** A las 36 semanas progresión de la obstrucción de asas yeyuno-ileales con una dilatación de 26 mm con contenido meconial visible. Aumento del edema de la pared intestinal de asas yeyuno-ileales a 5 mm de grosor.

asociada a uno o dos vómitos postprandiales diarios. Presentó al ingreso leucocitosis (17.350 leucocitos/ $\mu$ L con linfocitosis (65%) e hiponatremia (126 mEq/L). El hemocultivo fue positivo para *Klebsiella pneumoniae*. Presentaba un cuadro séptico por *Klebsiella pneumoniae* y probablemente por hongos (esporas en sedimento). En el estudio esofagogástrico se halló una obstrucción intestinal prácticamente completa a nivel de la anastomosis (cuarta porción duodenal), con escaso paso de contraste, lento y dificultado, a través de la misma. Se diagnosticó de una obstrucción intestinal por bridas por lo que se reintervino realizándose adhesiolisis y una anastomosis laterolateral duodeno-ileal. Empeoró clínicamente y falleció a los dos días del ingreso secundariamente a un shock séptico. El resultado de la necropsia fue hemorragia pulmonar focal con signos histológicos de shock circulatorio tóxico y bronquiolitis con formación de membranas hialinas.

### Discusión

El síndrome obstructivo intestinal es una de las patologías quirúrgicas más frecuentes en el neonato y cuyo diagnóstico prenatal, difícil y tardío, puede reducir su morbimortalidad.

Ante la sospecha de una atresia intestinal el protocolo de diagnóstico prenatal debe incluir: ecografía morfológica para el establecimiento del nivel de lesión y descartar otras anomalías estructurales VACTER y regresión caudal junto con una ecocardiografía avanzada, estudio de infecciones congénitas mediante serologías maternas y en líquido

amniótico si estas últimas sugieren infección reciente (fundamentalmente citomegalovirus y parvovirus B19), cariotipo y estudio de fibrosis quística en líquido amniótico. La expresividad ecográfica prenatal va a depender de la localización de la obstrucción. Sugiere compromiso del intestino delgado cuando la dilatación es superior a 7 mm, de distribución central y con peristaltismo presente. Si es superior a 20 mm, de distribución periférica y con ausencia de peristaltismo suele corresponder a una obstrucción colónica. Las atresias anorrectales son de muy difícil identificación prenatal (3-6).

Los signos adicionales para el diagnóstico de obstrucción intestinal son la hiperecogenicidad/engrosamiento de las paredes intestinales (> 3 mm) y calcificaciones peritoneales. Aunque las asas intestinales dilatadas y el polihidramnios son signos diagnósticos para la atresia del intestino delgado, una revisión sistemática encontró amplia variación en la sensibilidad y especificidad de la ecografía prenatal en la detección de atresia yeyunal e ileal. En un estudio retrospectivo de 58 casos de atresia yeyunal o ileal, la sensibilidad fue del 50 % (95% IC 26,0-74,0) (7) y la especificidad fue del 70.6% (95% IC 52,5-84,9) (8). La presencia de ambas dilataciones intestinales  $\geq$  17 mm y polihidramnios después de 32 semanas de gestación aumentó ligeramente la sensibilidad (66.7%, IC del 95%: 34,9-90,1) y especificidad (80%, IC del 95,44-97,5). La ecografía nos ayudará a realizar el diagnóstico diferencial con el megauréter (conexión con el riñón o la vejiga y presencia de hidronefrosis) y quistes mesentéricos (circulares u ovals y sin peristaltismo).

El signo del torbellino ("whirlpool sign") (envoltura en sentido horario de la vena mesentérica superior y el mesenterio alrededor de la arteria mesentérica superior) y / o signo del grano de café pueden sugerir la presencia de un vólvulo (9).

La resonancia magnética puede complementar a la ecografía en el diagnóstico de otras malformaciones y del nivel de obstrucción (10-12), y habrá que solicitar interconsulta a Cirugía Pediátrica. Este tipo de anomalías requiere un manejo multidisciplinar para establecer el pronóstico y planear el manejo perinatal.

El seguimiento se realizará mediante perfil biofísico, Doppler fetal y registro cardiotocográfico cada 2-4 semanas si el índice de líquido amniótico (ILA) es normal y semanalmente si existe polihidramnios. Se realizará cervicometría por riesgo de amenaza de parto pretérmino si existe polihidramnios, y en todas las visitas control del ILA, detección de complicaciones y factores pronósticos. En el presente caso se hizo el

diagnóstico prenatal ecográfico tardío de OI a las 32 semanas identificándose una dilatación y engrosamiento de asas yeyunoileales acompañada de un polihidramnios moderado, completándose el protocolo de estudio con una ecografía morfológica y ecocardiografía normales, a excepción del hallazgo de una arteria umbilical única. El cariotipo fue normal 46 XX y el estudio genético de fibrosis quística e infecciones negativo.

El diagnóstico prenatal difiere del postnatal, no sólo en lo que concierne a las tasas de mortalidad, sino porque también reduce la morbilidad y mejora el pronóstico (13). Dentro de las causas estrictamente intestinales en el neonato hay que resaltar la gravedad de los vólvulos de intestino medio y la peritonitis meconial (14).

La actitud debe ser expectante especialmente en gestaciones pretérmino con OI no complicadas o con peritonitis meconial simple ya que la tasa de complicaciones es baja y el pronóstico es favorable (12). Uno de los factores pronósticos para el éxito de la cirugía neonatal es el peso del neonato (13,15). Una amniorreducción en casos de polihidramnios, que aparece en menos del 50% de los casos, podría ser útil para prevenir la prematuridad. En el caso de existencia de ascitis fetal masiva, ésta al elevar el diafragma puede causar hipoplasia pulmonar asociada a fallo ventilatorio posnatal (15) además del mayor riesgo de hidrops. Por lo que una paracentesis evacuadora mejoraría la morbimortalidad además de evitar una distocia abdominal en el parto vaginal. El parto se realizará en un centro de tercer nivel, si es posible a término y por vía vaginal si no existen contraindicaciones para éste (16).

La OI en el neonato cursa con la triada clásica sintomática: Vómitos, Distensión Abdominal y Ausencia de emisión de meconio. La distensión abdominal será tanto más evidente cuanto más baja sea la obstrucción; puede apreciarse ondas peristálticas y provocar insuficiencia respiratoria.

El pronóstico de la atresia intestinal depende de la causa subyacente, de la longitud del intestino remanente, nivel de la obstrucción (30% en yeyuno proximal y 35% en íleon distal), número de obstrucciones (múltiples en el 6%) (17), presencia de peritonitis meconial, malformaciones asociadas y, especialmente, del peso al nacer y prematuridad. Si existen signos de peritonitis meconial complicada (asas intestinales con grandes dilataciones, quiste meconial grande, ascitis masiva, deterioro neonatal) o de

perforación/sepsis neonatal, la cirugía inmediata es necesaria y consistiría en una resección intestinal del segmento afecto con anastomosis terminoterminal primaria (18-21). El diagnóstico prenatal de polihidramnios y la presencia de múltiples asas intestinales dilatadas como ocurrió en este caso son altamente predictivos de atresia intestinal amplia y de una prolongada estancia hospitalaria (22). En este caso se identificó durante la laparotomía exploradora un vólvulo intestinal e isquemia yeyunal, realizándose una resección yeyunal amplia. El vólvulo consiste en la rotación del intestino delgado y de la parte proximal del colon alrededor de la arteria mesentérica superior ocasionando una isquemia intestinal (22-24).

La problemática del tratamiento estriba en la discordancia de calibre de los cabos (25) y la pérdida de longitud intestinal. Se considera que la longitud intestinal restante adecuada debe ser de al menos 30 cm de yeyuno e íleon con un esfínter ileocecal intacto, pero idealmente más de 75 cm. Las soluciones a esta problemática pueden ser: resección de la parte dilatada con riesgo del síndrome de intestino corto, plastia del segmento dilatado para disminuir el calibre (cirugía difícil, sangrante y con problemas de dehiscencia de sutura) y colostomías reductoras y estimuladoras (colostomía reductora de la parte dilatada y estimuladora de la parte estrecha). Cuando se igualan los dos cabos, se realiza la anastomosis término-terminal. En este caso se realizó una fístula de duodeno a piel y ostomía de íleon abierta a través de sonda. A los seis días de vida se reintervino realizándose anastomosis término-terminal con éxito una vez que se comprobó previamente que el íleon tenía un calibre normal y era permeable.

En este caso los factores de mal pronóstico fueron una prematuridad tardía (36 semanas), la presencia de vólvulo intestinal, un síndrome de intestino corto con desnutrición, la necesidad de varias intervenciones e infección por *Klebsiella pneumoniae* cuya frecuencia aumenta en cuadros de desnutrición por intestino corto, hospitalización y reintervenciones degenerando a un cuadro de shock séptico que condujo al exitus.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

## Referencias

- Corteville JE, Gray DL, Langer JC. Bowel abnormalities in the fetus--correlation of prenatal ultrasonographic findings with outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175 (3 Pt 1):724-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Barnewolt CE. Congenital abnormalities of the gastrointestinal tract. *Semin Roentgenol.* 2004;39: 263-81. [\[PubMed\]](#)
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital gastro-intestinal atresias. *Eur J Epidemiol.* 1996; 12: 611-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Haesusler MC, Berghold A, Stoll C, Barisic I, Clementi M; EUROSCAN Study Group. Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: results from 18 European congenital anomaly registries. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 616-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
- Zalel Y, Perlitz Y, Gamzu R, Peleg D, Ben-Ami M. In-utero development of the fetal colon and rectum: sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 161-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Heydanus R, Spaargaren MC, Wladimiroff JW. Prenatal ultrasonic diagnosis of obstructive bowel disease: a retrospective analysis. *Prenat Diagn.* 1994;14: 1035-41. [\[Google Scholar\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Virgone C, D'antonio F, Khalil A, Jonh R, Manzoli L, Giuliani S. Accuracy of prenatal ultrasound in detecting jejunal and ileal atresia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45: 523-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- John R, D'Antonio F, Khalil A, Bradley S, Giuliani S. Diagnostic Accuracy of Prenatal Ultrasound in Identifying Jejunal and Ileal Atresia. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 38: 142-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Sciarrone A, Teruzzi E, Pertusio A, Bastonero S, Errante G, Todros T, Viora E. Fetal midgut volvulus: report of eight cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 1322-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Chan KL, Tang MH, Tse HY, Tang RY, Tam PK. Meconium peritonitis: prenatal diagnosis, postnatal management and outcome. *Prenat Diagn.* 2005; 25: 676-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Nam SH, Kim SC, Kim DY, Kim AR, Kim KS, Pi SY, Won HS, Kim IK. Experience with meconium peritonitis. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 1822-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Jerdee T, Newman B, Rubesova E. Meconium in perinatal imaging: associations and clinical significance. *Semin Ultrasound CT MR.* 2015;36: 161-77. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Shyu MK, Shih JC, Lee CN, Hwa HL, Chow SN, Hsieh FJ. Correlation of prenatal ultrasound and postnatal outcome in meconium peritonitis. *Fetal Diagn Ther.* 2003; 18: 255-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Sweeney B, Surana R, Puri P. Jejunoileal atresia and associated malformations: correlation with the timing of in utero insult. *J Pediatr Surg.* 2001;36: 774-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mogeshverie S, Pather S, Govender S. Neonatal Ascites: An interesting Cause. *The Paediatric Quarterly.* 2011; 3: 6-8.
- Sergent F, Marret S, Verspyck E, Liard A, Labadie G, Marpeau L. Management of meconium peritonitis: a remarkable case of idiopathic meconium peritonitis diagnosed antenatally. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003; 32: 575-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Kamata S, Nose K, Ishikawa S, Usui N, Sawai T, Kitayama Y, Okuyama H, Imura K, Okada A. Meconium peritonitis in utero. *Pediatr Surg Int.* 2000;16: 377-9. [\[PubMed\]](#)
- Nam SH, Kim SC, Kim DY, Kim AR, Kim KS, Pi SY, Won HS, Kim IK. Experience with meconium peritonitis. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 1822-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Tsai MH, Chu SM, Lien R, Huan HR, Luo CC. Tsai MH, Chu SM, Lien R, Huang HR, Luo CC. Clinical manifestations in infants with symptomatic meconium peritonitis. *Pediatr Neonatol.* 2009; 50:59-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Miyake H, Urushihara N, Fukumoto K, Sugiyama A, Fukuzawa H, Watanabe K, Mitsunaga M, Kusafuka J, Hasegawa S. Primary anastomosis for meconium peritonitis: first choice of treatment. *J Pediatr Surg.* 2011; 46: 2327-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Boix-Ochoa J, Lloret J. Meconium peritonitis. In: Puri P (ed). *Newborn Surgery: 2<sup>nd</sup> ed.* London: Arnold publishers, 2003;471-7.
- Baglaj M, Carachi R, Lawther S. Multiple atresia of the small intestine: a 20-year review. *Eur J Pediatr Surg.* 2008;18: 13-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Varetti C, Meucci D, Severi F, Di Maggio G, Bocchi C, Petraglia F, Messina M. Intrauterine volvulus with malrotation: prenatal diagnosis. *Minerva Pediatr.* 2013; 65: 219-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Raherison R, Grosos C, Lemale J, Blondiaux E, Sabourdin N, Dahan S, Rosenblatt J, Guilbert J, Jouannic JM, Mitanchez D, Audry G, Auber F. Prenatal intestinal volvulus: A life-threatening event with good long-term outcome. *Arch Pediatr.* 2012; 19: 361-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Iacobelli BD, Zaccara A, Spirydakis I, Giorlandino C, Capolupo I, Nahom A, Bagolan P. Prenatal counselling of small bowel atresia: watch the fluid! *Prenat Diagn.* 2006; 26: 214-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Cea García J, Corrales Gutiérrez I, Rodríguez Jiménez I, García Monte B. Diagnóstico prenatal y manejo postnatal de una obstrucción intestinal secundaria a vólvulo intestinal. *Avan Biomed* 2017; 6: 144-9.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Vena umbilical derecha extra-hepática persistente. Reporte de caso (Persistant extra-hepatic right umbilical vein. Case report)

Marta Rondón Tapia<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil <sup>1</sup>, Duly Torres-Cepeda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 4 de Diciembre de 2016.

Aceptado: 12 de Abril de 2017.

Publicado online: 29 de Abril de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(16)06020-C

### Resumen (español)

Las anomalías del sistema venoso abarcan un amplio espectro de alteraciones y pronósticos variables. La vena umbilical derecha persistente es un hallazgo poco común que refleja un desarrollo vascular embriológico anormal. El diagnóstico es posible debido a que se realiza durante la ecografía prenatal de rutina. La asociación con cromosopatías es rara, especialmente en casos aislados. El pronóstico es generalmente bueno si no está asociado con otras malformaciones. En su variante intrahepática, no tiene consecuencias patológicas, pero se asocia con una mayor tasa de prematuridad. La variante extrahepática es menos frecuente y suele acompañarse de otras anomalías morfológicas y se asocia con mal pronóstico neonatal. Se presenta un caso de un feto con diagnóstico de vena umbilical derecha extra-hepática persistente. En la evaluación morfológica por ultrasonido a las 38 semanas de gestación, en la cual el cordón umbilical tenía cuatro vasos, la vena umbilical derecha persistente tenía un trayecto anómalo, anterior y completamente extra-hepático que fluía directamente a la aurícula derecha, cerca de la vena cava inferior y venas suprahepáticas. También se observó cardiomegalia tetracameral y agenesia del conducto venoso. El recién nacido presentó signos de insuficiencia cardíaca congestiva, falleciendo a los dos días.

### Palabras clave (español)

*Vena umbilical derecha extrahepática persistente; Prenatal; Drenaje del sistema venoso fetal; Ultrasonido.*

### Abstract (english)

Anomalies of the venous system encompass a wide spectrum of alterations and variable prognosis. The persistent right umbilical vein is an uncommon finding that reflects an abnormal embryological vascular development. Diagnosis is possible because it can be performed during the routine prenatal ultrasound. The association with chromosopathies is rare, especially in isolated cases. The prognosis is generally good if it is not associated with other malformations. In its intrahepatic variant, it has no pathological consequences but is associated with a higher rate of prematurity. The extrahepatic variant is less frequent and is usually accompanied by other morphological abnormalities and is associated with a poor neonatal prognosis. We present a case of a fetus with diagnosis of persistent extrahepatic right umbilical vein. In the ultrasound morphologic evaluation at 38 weeks' gestation, in which the umbilical cord had four vessels, the persistent right umbilical vein had an anomalous, anterior and completely extrahepatic pathway that flowed directly into the right atrium, near of inferior vena cava and suprahepatic veins. Tetracameral cardiomegaly and venous duct agenesis

were also observed. Newborn had signs of congestive heart failure, dying within two days.

## Keywords (english)

*Persistent extra-hepatic right umbilical vein; Prenatal; Fetal venous system drainage; Ultrasound.*

### Introducción

El diagnóstico prenatal de las anomalías de las venas umbilicales fetales es sencillo. Entre los hallazgos resaltan la presencia de vasos supernumerarios, trayecto, tamaño e inserción anormal y persistencia de las estructuras embriológicas vasculares. El desarrollo y uso generalizado de la ecografía ha facilitado el diagnóstico temprano de las anomalías de la circulación umbilico-portal fetal (1).

Entre las alteraciones de la conexión venosa se incluye la vena umbilical derecha persistente, una variante de la conexión venosa umbilical intra-abdominal, es una condición rara ya que se diagnostica en 0,2 - 0,4 % de los fetos sometidos a ecografía prenatal precoz (1,2). Esta tiene variante intra-hepática o extra-hepática. La primera se observa con mayor frecuencia y los fetos a menudo no presentan otras malformaciones. En la variante extra-hepática, la sangre procedente de la vena umbilical derecha, desviando su paso por el hígado fetal, desemboca en la vena cava inferior o en la aurícula derecha y se asocia a agenesia del ducto venoso. La mayoría de los recién nacidos con esta variedad tienen múltiples malformaciones congénitas y el flujo sanguíneo umbilical que llega sin restricción al corazón puede producir insuficiencia cardíaca congestiva (3). Se presenta el caso de un feto en el que se realizó el diagnóstico de vena umbilical derecha extra-hepática persistente.

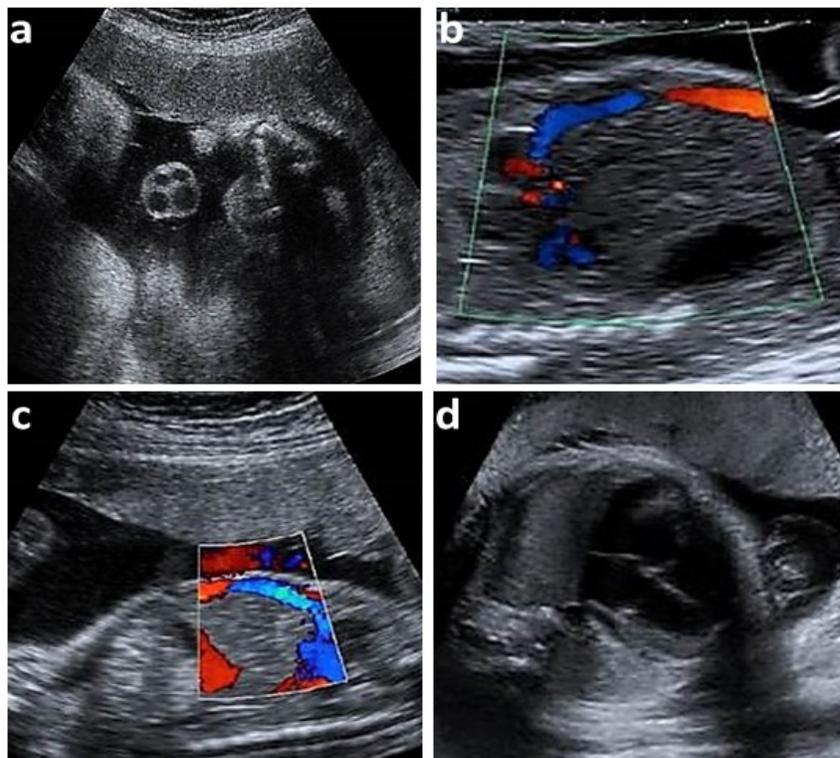
### Caso clínico

Se trata de paciente primigesta de 19 años con embarazo espontáneo, no controlado y sin complicaciones fue referida para valoración ecográfica morfológica a las 36 semanas por presencia de cordón umbilical con cuatro vasos. La paciente negaba antecedentes personales o familiares de malformaciones congénitas o enfermedades crónicas. Negaba enfermedades infecciosas, uso de fármacos, drogas lícitas o ilícitas durante el embarazo. Al examen físico no se encontraron alteraciones. Los resultados de las pruebas de laboratorio, incluyendo pruebas de

funcionalismo hepático, renal, de coagulación y metabólicas durante el embarazo tampoco mostraron alteraciones. La serología para toxoplasmosis, rubeola, herpes, citomegalovirus, sífilis y virus de inmunodeficiencia humana fue negativa.

Durante la evaluación ecográfica se observó al corte sagital del cordón umbilical con cuatro vasos con vena umbilical derecha persistente fuera del cuerpo fetal (figura 1a). Esta estaba distendida en el sitio de inserción fetal del cordón presentando trayecto totalmente extra-hepático anterior sin evidencia de porción intra-hepática (figura 1b). En la visualización de 4 cámaras del corazón fetal la vena desembocaba directamente en la aurícula derecha, próxima a la desembocadura de la vena cava inferior y las venas supra-hepáticas. No se observó la presencia de ducto venoso (figura 1c). El Doppler umbilical mostro la presencia de dos arterias y dos venas. La aorta y la vena cava inferior no estaban dilatadas al igual que el resto del sistema venoso abdominal, sistémico y pulmonar. La ecocardiografía fetal demostró moderada cardiomegalia tetracameral con frecuencia y ritmo cardíaco normales (figura 1d). No se observaron insuficiencias vasculares significativas y la comunicación interauricular era de derecha a izquierda sin signos de insuficiencia cardíaca. El crecimiento y morfología eran normales sin evidencias de otras anomalías.

En vista de los hallazgos se decidió interrumpir el embarazo por cesárea obteniéndose recién nacido vivo masculino de 3000 gramos con Apgar de 4 puntos al minuto y 7 puntos a los 5 minutos. Al examen clínico se observó tórax abombado, con impulso ventricular, tiraje intercostal y crepitantes difusos. Al examen cardiovascular se encontró un soplo continuo multifocal III/IV. El recién nacido presentó dificultad respiratoria progresiva, siendo tratado con restricción hídrica, diuréticos, inotrópicos y bicarbonato. Los análisis de gases arteriales mostraban acidosis metabólica descompensada y en la radiografía de tórax se observó gran cardiomegalia con hiperflujo pulmonar. La ecografía abdominal mostró hepatomegalia con congestión vascular y ascitis. Los hallazgos ecocardiográficos fueron cardiomegalia con comunicación interauricular. Falleció al segundo día de vida.



**Figura 1.** Persistencia de la vena umbilical derecha extra-hepática. **1a.** Imagen sagital donde se observan los cuatro vasos en el cordón umbilical. **1b.** Recorrido hasta la aurícula derecha. **1c.** Ausencia de ducto venoso en el trayecto. **1d.** Cardiomegalia y llegada a la aurícula derecha.

## Discusión

El desarrollo de las grandes venas sistémicas es un proceso complejo e interesante. Pocos sistemas u órganos corporales están sujetos a tantas variaciones y anomalías en su forma definitiva cuando alcanzan su completa madurez. El conocimiento de algunas de estas variaciones puede ser de importancia clínica.

En la vida fetal temprana, las venas principales se desarrollan a partir de un lecho plexiforme inicial con numerosos canales que discurren principalmente en dirección longitudinal. La porción venosa del corazón fetal recibe las venas vitelinas del saco vitelino, la vena umbilical se forma de los capilares de las vellosidades coriónicas y la vena cardinal común de los tejidos corporales. Las venas centrales se desarrollan de esta complicada red. Las venas cardinales anteriores drenan el extremo cefálico del embrión donde se forma la vena cava superior a partir de la porción terminal de la vena cardinal anterior derecha y la vena cardinal común derecha. Esta última se forma de la fusión de la vena cardinal anterior y posterior que drena el extremo caudal del embrión. Las venas sub-cardinales que se encuentran

ventralmente, forman anastomosis con las venas cardinales (4).

La rama derecha del par inicial de venas umbilicales comienza a obliterarse en la cuarta semana de gestación, desapareciendo a la séptima semana (5). Durante la sexta semana, se produce una anastomosis crítica entre vena umbilical izquierda y los sinusoides hepáticos, mientras que la porción craneal está programada para involucionar, perdiendo así el contacto directo con el seno venoso. En forma simultánea, el hígado se extiende progresivamente e incorpora la porción craneal de las venas vitelinas, que intervienen en la formación de las ramas venosas portales y el ducto venoso. En algunos casos la anastomosis entre la vena umbilical y la vena vitelina no se desarrolla y no se produce la degeneración posterior de ambas venas umbilicales. Como resultado, retorno venoso oxigenado de la placenta se bloquea y redirige a través de los vasos aberrantes hacia las venas sistémicas, desviándose por fuera del hígado (hacia la vena ilíaca, vena cava inferior o comunicación directa con la aurícula derecha) (4).

Tradicionalmente se consideró que la vena umbilical derecha persistente era un hallazgo raro asociado con anomalías cardiovasculares,

gastrointestinales, urinarias, musculoesqueléticas y del sistema nervioso central. Varios estudios recientes han sugerido que es más común de lo que se había pensado anteriormente, debido a una anomalía vascular de esta naturaleza es difícil de identificar (1).

El mecanismo subyacente exacto que produce la vena umbilical derecha persistente es aún desconocida, aunque existen varias explicaciones fisiopatológicas. Se ha sugerido que podría estar relacionado con el flujo continuo inicial que cruza la vena umbilical. También puede ser secundario a obstrucción temprana de la vena umbilical izquierda por compresión externa u oclusión secundaria a eventos tromboembólicos placentarios (5). De igual forma, agentes teratogénicos, como el ácido retinoico y la deficiencia de folato también inducen alteraciones similares a las descritas en el fallo de la formación de la anastomosis (6).

Existen 3 tipos de vena umbilical derecha persistente, el tipo intra-hepático (tipo 1) es el más frecuente en los fetos con persistencia de la vena umbilical derecha aislado. La vena umbilical pasa lateralmente por el lado derecho de la vesícula biliar y se fusiona con la vena porta derecha, luego se curva hacia el estómago. Después de pasar por el ducto venoso, se conecta con la vena hepática y drena en la vena cava inferior. Debido a la poca afectación hemodinámica, esta variedad tiene buen pronóstico. Se estima que sólo 20 - 30% de la sangre de la vena umbilical entra en el ducto venoso y alcanza el corazón. En el tipo 2, la vena umbilical se conecta con las venas ilíacas o las venas hipogástricas superficiales directamente con ausencia del ducto venoso. En el tipo 3, la vena umbilical se conecta directamente a la aurícula derecha o a la porción infra-cardíaca de la vena cava inferior. Igualmente, en esta condición está ausente el ducto venoso (2,5).

El drenaje extra-hepático de la vena umbilical puede tener consecuencias negativas para el feto. Debido a que el paso a través del hígado es totalmente desviado, el flujo de sangre venosa umbilical sin restricciones que entra en las venas sistémicas hacia el corazón puede producir insuficiencia cardíaca congestiva fetal llevando al desarrollo de hidrops y muerte fetal secundaria al aumento de la precarga cardíaca. Otro patrón de circulación venosa anormal es aquel en el que la vena umbilical derecha se conecta a la circulación portal. La presencia concomitante de defectos del septo inter-auricular podría deberse al aumento en el flujo a través de la vena cava inferior, interfiriendo así el proceso de formación del septo (7).

La vena umbilical derecha persistente puede ser diagnosticada por ecografía de escala de grises, una

vez que se descubre la posibilidad de su existencia. Existen dos hallazgos ecográficos simples que facilitan el diagnóstico. El primero es que la vena porta está curvada hacia el estómago en una visión transversal del abdomen fetal y la segunda es que la vesícula biliar fetal se encuentra en la parte medial de la vena umbilical (entre la vena umbilical y el estómago). Es necesario el uso del Doppler color para facilitar el diagnóstico al establecer el curso aberrante y diferenciar la vesícula biliar. Además, se puede utilizar para establecer el tipo de persistencia según su drenaje. También puede ser útil en los casos donde la resolución de la imagen es mala (1,8). Los diagnósticos diferenciales incluyen varices de la vena umbilical, duplicación de la vesícula biliar, trayecto anormal de la vena porta y/o sus ramas y quistes intra-hepáticos.

No se conocen datos consistentes en la literatura para indicar si la vena umbilical derecha persistente está asociada con síndromes heterotaxia o si el vaso derecho constituye una vena umbilical "normal" como parte del reordenamiento visceral (8). Diferentes estudios han examinado la relación morfológica y funcional exacta entre los sistemas venoso portal y umbilical para mejorar la comprensión de la compleja red vascular dentro del hígado fetal (9). Una vez que se describe una anomalía vascular, la evaluación de la orientación espacial es un paso importante para confirmar el diagnóstico y diferenciar entre los tipos con el propósito de predecir las posibles complicaciones. Achiron y col. (10) propusieron un sistema de clasificación del espectro de anomalías de las venas centrales fetales (venas cardinales y conexión venosa pulmonar) y venas umbilico-portales (venas umbilicales y vitelinas) basadas en estructuras embriológicas y consideraciones etiológicas. Sin embargo, la información concluyente sobre las correlaciones clínicas es difícil de obtener debido a la falta de datos confiables sobre las anomalías venosas fetales y depende claramente de la conexión vascular afectada.

El pronóstico de los tipos extra-hepáticos es peor que el del tipo intra-hepáticos. Los tipos extra-hepáticos 2 y 3 tienen mayor frecuencia de anomalías asociadas y mayores complicaciones hemodinámicas debido a la ausencia del ducto venoso. En ausencia de este, la sangre de la vena umbilical regresa directamente al corazón, produciendo aumento de la carga hemodinámica y falla de bomba cardíaca, llevando a la aparición hidrops fetal (10). Se debe tener especial cuidado con problemas respiratorios o de alimentación en el periodo neonatal producto de malformaciones congénitas no diagnosticadas (8).

El hallazgo ecográfico de esta anomalía es una indicación para realizar una evaluación ecografía y ecocardiografía fetal específica. Además, se debe realizar seguimiento ecográfico durante el embarazo. Aún se desconoce si se debe realizar el cariotipo una vez que se realiza el diagnóstico, aunque <sup>152</sup> se recomienda realizarlo si se encuentra alguna otra malformación asociada. Al descartar malformaciones adicionales, lo más probable es que el pronóstico sea favorable, ya que esta condición es benigna en la

mayoría de los casos y no se requiere de evaluaciones posteriores.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

### Referencias

1. Wolman I, Gull I, Fait G, Amster R, Kupfermink MJ, Lessing JB, Jaffa AJ. Persistent right umbilical vein: incidence and significance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19: 562-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Acherman RJ, Evans WN, Galindo A, Collazos JC, Rothman A, Mayman GA, Luna CF, Rollins R, Kip KT, Berthody DP, Restrepo H. Diagnosis of absent ductus venosus in a population referred for fetal echocardiography: association with a persistent portosystemic shunt requiring postnatal device occlusion. *J Ultrasound Med.* 2007; 26: 1077-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ. Sonographic findings of trisomy 18 in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2008; 27: 1033-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Lide B, Lindsley W, Foster MJ, Hale R, Haeri S. Intrahepatic persistent right umbilical vein and associated outcomes: A systematic review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2016; 35: 1-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Jeanty P. Persistent right umbilical vein: an ominous prenatal finding? *Radiology.* 1990; 177: 735-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Pérez-Cosío C, Sheiner E, Abramowicz JS. Four-vessel umbilical cord: not always a dire prognosis. *J Ultrasound Med.* 2008; 27: 1389-91. [\[PubMed\]](#)
7. Chiappa E, Viora E, Botta G, Abbruzzese PA, Ciriotti G, Campogrande M. Arteriovenous fistulas of the placenta in a singleton fetus with large atrial septal defect and anomalous connection of the umbilical veins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12: 132-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Martínez R, Gamez F, Bravo C, Sánchez P, Orizales C, Ortiz L, De Leon-Luis J. Perinatal outcome after ultrasound prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 168: 36-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Kivilevitch Z, Gindes L, Deutsch H, Achiron R. In-utero evaluation of the fetal umbilical-portal venous system: two- and three-dimensional ultrasonic study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34: 634-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Achiron R, Hegesh J, Yagel S, Lipitz S, Cohen SB, Rotstein Z. Abnormalities of the fetal central veins and umbilico-portal system: prenatal ultrasonographic diagnosis and proposed classification. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 539-48. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Rondón Tapia M, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D. Vena umbilical derecha extra-hepática persistente. Reporte de caso. *Avan Biomed* 2017; 6: 150-4.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Periorquitis meconial fetal. Reporte de caso (Fetal meconium peritonitis. Case report)

Duly Torres-Cepeda<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil <sup>1</sup>, Marta Rondón Tapia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 4 de Diciembre de 2016.

Aceptado: 2 de Abril de 2017.

Publicado online: 30 de Abril de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(16)06021-C

### Resumen (español)

La periorquitis meconial es una enfermedad poco frecuente causada por la peritonitis meconial. Este padecimiento se debe a la inflamación producida por el meconio sobre el tejido peritesticular secundario a la perforación intestinal intrauterina por cualquier causa. Pueden aparecer calcificaciones heterogéneas en la cavidad peritoneal y/o escroto. El cuadro clínico puede ser diagnosticado por ecografía prenatal basado en hallazgos de ultrasonido, lo cual reduce la morbilidad y mortalidad neonatal. Se presenta el caso clínico de un feto que presentó periorquitis meconial. La ecografía fetal a las 36 semanas de embarazo mostró ascitis fetal asociada a hidrocele bilateral y calcificaciones dentro del escroto. Después del nacimiento se observó distensión abdominal. La radiografía simple mostró aire intraabdominal acompañado de calcificaciones abdominales y escrotales. Se encontró una perforación intestinal y se realizó ileostomía. En la exploración del escroto, se observó ambos testículos indemnes rodeados de líquido verdoso alrededor de la túnica testicular. Se realizó drenaje del líquido y herniorrafía inguinal bilateral.

### Palabras clave (español)

*Periorquitis meconial; Peritonitis meconial; Calcificaciones.*

### Abstract (english)

Meconial periorchitis is a rare disease caused by meconial peritonitis. This condition is due to inflammation produced by meconium on peritesticular tissue secondary to intrauterine intestinal perforation for any cause. Heterogeneous calcifications may appear in the peritoneal cavity and/or scrotum. This disease can be diagnosed by prenatal ultrasound based on echographic findings reducing neonatal morbidity and mortality. We report the case of a fetus with meconial periorchitis. Fetal ultrasound at 36 weeks of pregnancy showed fetal ascites associated with bilateral hydrocele and calcifications within scrotum. Abdominal distention was observed after birth. The simple radiography showed the presence of intraabdominal air accompanied by abdominal and scrotal calcifications. Intestinal perforation was found and ileostomy was performed. Scrotum exploration showed both testicles were seen surrounded by greenish fluid around the testicular tunic. Fluid drainage and bilateral inguinal herniorrhaphy were performed.

### Keywords (english)

*Meconiun periorchitis, Meconium peritonitis; Calcifications.*

## Introducción

La periorquitis meconial es una lesión escrotal benigna poco frecuente, debido a que el meconio alcanza el escroto y los tejidos blandos peritesticulares produciendo inflamación local (1-3). La salida del meconio a la cavidad peritoneal puede deberse a perforación intestinal intrauterina asociada a fibrosis quística, infección viral, atresia intestinal, vólvulo o compromiso vascular, provocando la aparición de la peritonitis meconial. Algunas de estas perforaciones cierran espontáneamente y sin secuelas (3,4).

En ocasiones la periorquitis meconial puede imitar una tumoración escrotal y el desconocimiento de esta patología puede llevar a cirugías innecesarias. La ecografía prenatal aporta elementos suficientes para el diagnóstico. Se presenta el caso clínico de un feto que presentó periorquitis meconial.

## Caso clínico

Se trata de paciente de 20 años, 2 gestas, 1 para, quien consultó a las 36 semanas debido a que durante la evaluación ecográfica rutinaria se detectó polihidramnios, ascitis fetal y zonas hiperecogénicas peri-intestinales de distribución periférica, perivisceral y entre asas intestinales, sin derrame pericárdico ni pleural (figura 1). También se observó hidrocele bilateral con contenido hiperecogénico y calcificaciones en su interior, conducto inguinal permeable y sin flujo por el estudio de Doppler color compatible (figura 2). La paciente refería un embarazo controlado. La serología materna para hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana, sífilis, toxoplasma y citomegalovirus fueron negativas. Negaba enfermedades infecciosas durante el embarazo o uso de fármacos diferentes a las vitaminas prenatales. Los estudios ecográficos a la semana 15 y 28 mostraban feto masculino único con morfología fetal y líquido amniótico normal. En vista de los hallazgos se decide inducir el parto.

Se obtuvo recién nacido vivo masculino de 3000 gramos con Apgar de 6 puntos al minuto y 8 puntos a los 5 minutos. A la exploración física presentaba abdomen distendido con matidez y sensación de líquido, por lo que se le realizó paracentesis evacuadora y diagnóstica, obteniéndose 150 mL de líquido amarillento-verdoso, denso de aspecto meconial. En los genitales externos masculinos se



**Figura 1.** Ascitis fetal a las 36 semanas.

observó hidrocele bilateral, con moderada tumefacción. A la palpación ambos testículos estaban en la bolsa escrotal con translucencia positiva. La radiografía abdominal mostró distensión con escaso aire intestinal, neumoperitoneo y múltiples áreas con calcificaciones peritoneales y escrotales. En la ecografía se observó abundante líquido libre abdominal heterogéneo con imágenes hiperecogénicas difusas y sombras acústicas posteriores compatibles con calcificaciones peritoneales extendiéndose hacia el escroto en forma bilateral, sin lesiones testiculares ni signos de hernia inguinal. Ambos testículos presentaban flujo conservado por estudio Doppler color.

Debido a los hallazgos se sospecha de periorquitis y peritonitis meconial. Se decide realizar laparotomía en la que se drenan 150 mL de líquido ascítico coloreado con meconio y algunas calcificaciones escasas. Se observó perforación única a 15 centímetros de la válvula ileocecal realizándose lavado intestinal, resección del íleo terminal y anastomosis termino-terminal. En la exploración del escroto, se observó ambos testículos indemnes rodeados de líquido verdoso alrededor de la túnica testicular. Se procedió a drenar el líquido y a realizar la herniorrafía inguinal bilateral. El neonato se recuperó sin complicaciones y fue dado de alta al quinto día de la cirugía. Dos meses después de la cirugía, el paciente permanece asintomático sin aumento de tamaño de la bolsa escrotal.

La evaluación anatomopatológica del líquido escrotal no demostró la presencia de células inflamatorias, neoplásicas o epiteliales. La evaluación



**Figura 2.** Hidrocele bilateral con calcificaciones internas bilaterales.

microscópica demostró agregados dispersos de macrófagos llenos de pigmentos biliares amarillo-pardo positivos para la tinción de Stein, demostrando que el pigmento intracitoplasmático granular era bilirrubina.

### Discusión

El conducto vaginal permeable, una evaginación de peritoneo desde la pared abdominal ventral hacia el canal inguinal, permite que los testículos desciendan hacia el escroto en el séptimo mes de vida intrauterina. Este conducto deja que el meconio que sale de la lesión intestinal puede llegar al saco escrotal, produciendo reacciones inflamatorias locales conocida como periorquitis meconial (5). El meconio es el contenido intestinal, verdoso y viscoso, que se produce en la porción distal del intestino delgado después del cuarto mes de vida fetal. Contiene líquido amniótico deglutido, sales biliares, pigmentos biliares, colesterol, mucina, enzimas pancreáticas e intestinales, células escamosas, cabello lanugo y otros desechos celulares. Algunos de sus componentes, como lipasas, ácidos y sales biliares, son altamente irritantes (2).

La periorquitis meconial es una enfermedad poco frecuente que ocurre luego de la peritonitis meconial y fue descrita por primera vez por Olnick y Hatcher en un neonato que presentaba calcificaciones escrotales y peritoneales. Hasta el momento se han reportado alrededor de treinta casos en todo el mundo. También ha sido descrita como calcificación escrotal por peritonitis meconial, granulomas de meconio o vaginitis meconial (2-4).

Los hallazgos ecográficos de la periorquitis meconial son tumoraciones escrotales uni o bilaterales

con calcificaciones o colección de líquido como hidrocele con ausencia de flujo sanguíneo en la ecografía Doppler. Todo esto debido a que es una complicación derivada de peritonitis meconial y no al revés. En forma adicional, pueden encontrarse ecos en el líquido con apariencia de tumoración que evoluciona en el tiempo en forma similar a un hematoma. Debido a que estos signos son inespecíficos, otros hallazgos ecográficos como intestino fetal ecogénico, dilatación de las asas intestinales, ascitis, pseudoquiste o polihidramnios puede ayudar en el diagnóstico (4-6).

El examen físico del neonato con periorquitis meconial no siempre permite realizar el diagnóstico debido a que en ocasiones es posible encontrar una tumoración separada del testículo. También se ha descrito que 13% de los casos presentaban otras anomalías, incluyendo escrotosquisis, hipospadias, onfalocelo y atresia esofágica (1). Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran teratoma, seminoma, gonadoblastoma, carcinoma embrionario, torsión e infarto de testicular, tumor calcificante de células de Sertoli, neuroblastoma, hernia inguinoescrotal y hematoma prenatal (generalmente asociado a torsión) (7,8). Se debe hacer una evaluación cuidadosa del escroto durante la vida fetal para el realizar un diagnóstico prenatal temprano de cualquier patología, así como su manejo postnatal (5).

A pesar de la naturaleza benigna (calcificación y reabsorción) de la periorquitis meconial, estudios previos han demostrado que la orquiectomía era innecesaria en 18% de los casos. Aunque esta enfermedad puede ser manejada en forma conservadora o quirúrgica, la mayoría de los autores recomiendan que la cirugía sólo se realice cuando no existe un diagnóstico claro, sospecha de neoplasia escrotal o se observa aumento progresivo del tamaño del escroto (9). Por lo tanto, debido a que esta enfermedad se resuelve de forma espontánea, es aceptable el manejo expectante.

La periorquitis meconial puede ser diagnosticada en el periodo prenatal por ecografía, mejorando la resultante neonatal. La detección temprana evita las interrupciones innecesarias del embarazo. Esta condición se resuelve generalmente de manera espontánea.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

## Referencias

- DeRoo SE, Lumpkins KM, El-Metwally DE. Scrotoschisis in a neonate with meconium peritonitis and periorchitis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016; 9: 107-12 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ochiai D, Omori S, Ikeda T, Yakubo K, Fukuiya T. A Rare Case of Meconium Periorchitis Diagnosed in Utero. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015; 2015: 606134 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Perspectives in Pediatric Pathology, Chapter 10. Ectopic and Heterotopic Tissues in the Testis. *Pediatr Dev Pathol.* 2015; 18: 446-57 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Alanbuki AH, Bandi A, Blackford N. Meconium periorchitis: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7: E495-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Jeanty C, Bircher A, Turner C. Prenatal diagnosis of meconium periorchitis and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2009; 28: 1729-34 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Wang CN, Chang SD, Chao AS, Wang TH, Tseng LH, Chang YL. Meconium peritonitis in utero---the value of prenatal diagnosis in determining neonatal outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008; 47: 391-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Stupak A, Krzyzanowski A, Semczuk-Sikora A, Dymanowska-Dyjak I, Geca T, Kondracka A, Kwasniewska A. Conservative management after prenatal ultrasound diagnosis of meconium periorchitis. *J Med Ultrason (2001).* 2014; 41: 499-505. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Acosta P, Gambina F, Perellia L, Díaz Pumará E, Martínez J, Etchepareborda M, Zuccardib L. Periorquitis meconial. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113: e330-e2 [[Google Scholar](#)]
- Cesca E, Midrio P, Tregnaghi A, Alaggio R, Bitetti S, Gamba P. Meconium periorchitis: a rare cause of fetal scrotal cyst--MRI and pathologic appearance. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 26: 38-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil E, Rondón Tapia M. Periorquitis meconial fetal. Reporte de caso. *Avan Biomed* 2017; 6: 155-8.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Gigantomastia gestacional. Reporte de caso (Gestational gigantomastia. Case report)

Alan Francis Miranda Flores<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia D, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima-Perú.

Recibido: 7 de Febrero de 2017.

Aceptado: 30 de Mayo de 2017.

Publicado online: 9 de Junio de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(16)06022-C

### Resumen (español)

La gigantomastia gestacional es una entidad poco frecuente, caracterizada por un crecimiento desmesurado del tejido mamario, de etiopatogenia desconocida que podría deberse a una estimulación hormonal excesiva o hipersensibilidad del órgano diana (mama). La mayoría de las pacientes requiere una reducción mamaria. Presentamos el caso de una mujer de 34 años con una gran gigantomastia bilateral desarrollada durante el embarazo.

### Palabras clave (español)

*Gigantomastia, gestación.*

### Abstract (english)

Gestational gigantism is a rare entity, characterized by an excessive growth of breast tissue, unknown etiopathogenesis that could be due to excessive hormonal stimulation or hypersensitivity of the target organ (breast). Most patients require breast reduction. We present the case of a 34-year-old woman with a large bilateral gynaecomastia developed during pregnancy.

### Keywords (english)

*Gigantomastia, gestation.*

### Introducción

El aumento difuso en el tamaño de los senos durante la pubertad y el período de gestación es un evento fisiológico normal en las mujeres. Cuando el aumento del tejido mamario es anormalmente excesivo e incapacitante durante el embarazo, se denomina gigantomastia gestacional (1,2). Esta condición puede complicar con retraso del crecimiento fetal, parto pretérmino o sepsis materna (3).

La gigantomastia gestacional, macromastia o hiperplasia mamaria del embarazo, es una condición rara, de etiología desconocida, existen numerosas teorías pero ninguna es aceptada mayoritariamente. Muchos investigadores apoyan la teoría hormonal pero su mecanismo exacto es desconocido (3-6). La Teoría más aceptada es el resultado de una hipersensibilidad del órgano diana (mama) a valores hormonales normales. El tejido diana (epitelio ductal, estroma mamario) tiene receptores estrogénicos que responden de forma exagerada a mínimas

concentraciones de hormonas esteroideas (estrógenos y progesterona), que son las responsables de regular el crecimiento mamario. Otros autores apuntan a una sobreproducción hormonal de gonadotropina coriónica humana, lactógeno placentario, prolactina o estrógenos al inicio de la gestación (1,5)

Las principales manifestaciones clínicas están en relación al peso mamario. La paciente puede tener dolor mamario (mastalgia) y alteración en la estructura de soporte, a nivel de los hombros, cuello y tronco, lo que conlleva problemas posturales y dolor a nivel del dorso y región lumbar. A veces se asocia con dificultad respiratoria y de la movilidad (1). El aumento masivo y progresivo del tamaño de los senos se acompaña de un adelgazamiento de la piel, que puede llevar a la necrosis con infecciones e incluso sangrado (5, 6).

El manejo va a depender de la severidad clínica de cada paciente. Se han documentado casos en los que la resolución es espontánea después del parto. En la mayoría de los casos la reducción mamaria mediante cirugía plástica ha sido el único tratamiento que ha proporcionado buenos resultados (1, 7). Se comunica el caso de una gestante con un rápido crecimiento mamario bilateral, a la que se tuvo que realizar una cesárea en la semana 34 de gestación.

### Caso clínico

Mujer de 34 años, primípara, sin antecedentes familiares, con antecedentes personales de ectopia renal derecha y gigantomastia en su primera gestación con cesárea anterior, con 5 controles prenatales, grupo sanguíneo O, Rhesus +, virus de la inmunodeficiencia humana no reactivo, reagin plasmática rápida no reactivo, urocultivo negativo, hemoglobina de 9,5 g/dL ; con un embarazo de 30 semanas por FUR; acude por consultorio externo del Instituto Nacional Materno Perinatal por crecimiento excesivo de ambas mamas con mastalgia, desde los primeros meses del embarazo, además de dolor de espalda. Al examen físico se confirma el

crecimiento excesivo de ambas mamas, presión arterial 110/60, altura uterina de 30 cm, latidos cardiacos fetales en 130 lt/min, feto en podálico izquierdo y movimientos fetales presentes, se le diagnostica gigantomastia gestacional (figura 1). Por tal motivo se hospitaliza para estudio del caso.

Durante su hospitalización la paciente cursa con mastalgia, problemas posturales y dolor de espalda. Al examen físico las mamas aumentadas de tamaño, dolorosas a la palpación, pezones umbilicados, no evidencia de secreción, ingurgitación venosa en la cara anterior del tórax, mama derecha con peso de 5 kilos y longitud de la base de la mama al pezón de 46 cm; y mama izquierda con peso de 5250 gramos y longitud de base de la mama al pezón de 46 cm, además se evidencia mama accesoria en región axilar izquierda, hiperpigmentada, sin pezón, de 10 cm de largo (figura 1). Se le da analgésico para el dolor y corticoide para maduración pulmonar fetal, además de sulfato ferroso para la anemia.

Se le realizaron los siguientes examen auxiliares: perfil de coagulación dentro de parámetros normales, glucosa 81 mg/dl, urea 23 mg/dl, creatinina 0,70 mg/dl, PCR 1,2 mg/l, plaquetas 181000 x mm<sup>3</sup>, prolactina 466,6 ng/ml la cual se encontró aumentada agregándose el diagnóstico de hiperprolactinemia.

La ecografía mamaria informa incremento de tejido fibroglandular con ectasia ductal bilateral, moderado edema en tejido celular subcutáneo y mama accesoria en región axilar izquierda. La ecografía renal confirma la ectopia renal derecha.

La ecografía obstétrica realizada en la unidad de medicina fetal informa gestación única activa de 32 semanas + 3 días, crecimiento fetal adecuado para la edad gestacional, liquido amniótico y doppler normales. Se le volvió a pedir un control de ecografía en una semana donde se encontró oligohidramnios con un ILA en 1,93 cm en relación a AINES, con doppler normal. Por lo que se suspendió el uso de AINES. La ecografía de control después de 10 días se encontró el líquido amniótico dentro de parámetros normales.



**Figura 1.** Gigantomastia gestacional bilateral. Se observa la mama accesoria y la Ingurgitación venosa (flechas).

Durante los días de hospitalización la paciente refiere aumento de las molestias que le impide la movilización y la respiración. Se le realizó la cesárea y ligadura de trompas a las 34 semanas de gestación, teniendo como producto un recién nacido vivo, sexo femenino, peso de 2460 gr, talla 43 cm y apgar 8 al minuto y 9 a los 5 minutos.

Durante el puerperio se realizó inhibición de la lactancia materna con bromocriptina. La paciente no presentó ninguna complicación, siendo dada de alta a las 72 horas con tratamiento con bromocriptina. Paciente solo tuvo dos controles en consultorio externo donde refería mejora del cuadro clínico. Lamentablemente la paciente no continuó con los controles.

## Discusión

La gigantomastia gestacional es una entidad poco frecuente, caracterizada por el aumento excesivo del tejido mamario durante el embarazo que, generalmente, se inicia durante las primeras semanas de embarazo (5). Se produce un crecimiento de las mamas, excesivo, que genera una condición discapacitante tanto física como psicológica para la gestante (1). Puede ocurrir unilateralmente (4). En nuestro caso, se confirmó el crecimiento bilateral de las mamas, que se inició en las primeras semanas de embarazo, además la paciente presentó una mama accesoria en región axilar izquierda.

El primer caso de gigantomastia gestacional fue publicado por Palmuth en 1648 (3). La mayor serie publicada hasta el momento fue en 1917, por Deaver y McFarland (3,4), que analizaron 240 casos de

hipertrofia mamaria, de los cuales, sólo 29 eran una verdadera gigantomastia durante el embarazo (3, 5, 8). La incidencia es muy rara (3- 5, 8- 10).

La etiopatogenia es desconocida, la mayoría de los autores consideran que la causa es hormonal. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, se piensa que puede deberse a una hiperproducción hormonal (prolactina, gonadotropina coriónica humana, estrógenos, lactógeno placentario), o a una hipersensibilidad de los receptores ante niveles hormonales normales. También, se propone un aumento de los niveles de hormonas favorecido por un supuesto fallo en la metabolización hepática (1, 3-5). En nuestro caso la paciente presentó hiperprolactinemia, con valores séricos muy altos, semejante con el estudio de Dem y colaboradores (10)

La mayoría de las gigantomastias gestacionales se caracterizan por hiperplasia glandular y del estroma que rodea los acinos. Es evidente el notable edema y la dilatación de los espacios intralobulillares (3, 5). Estudios inmunohistoquímicos han demostrado un incremento de la sensibilidad de los receptores para la prolactina en estas pacientes (1,3).

Después de un primer evento de gigantomastia gestacional, el 93% de los embarazos subsecuentes también se verán afectados. Esta condición se puede presentar en cualquier embarazo, no necesariamente en el primero, pero una vez ya ocurrido el evento, su recurrencia es altamente probable (1,4,8). En nuestro caso la paciente ya tuvo gigantomastia en su primer embarazo y volvió a repetirse en esta gestación.

El peso mamario excesivo va a generar un daño anatómico rápido con mastalgia y alteración en la estructura de soporte a nivel de los hombros, cuello y tronco lo que conlleva problemas posturales y dolor a nivel del dorso y región lumbar. A veces se asocia con dificultad respiratoria y de la movilidad (1,6,9). Dichas manifestaciones se presentaron en el caso. La intensidad de los síntomas fue aumentando, motivo por el que se interrumpió la gestación a las 34 semanas.

El aumento masivo del tamaño de los senos se acompaña de un adelgazamiento de la piel, necrosis de tejido, infecciones e incluso sangrado, con riesgo de sepsis, pudiendo poner en peligro la vida tanto de la

madre como feto (5,8,12). También presentan problemas emocionales, sociales y psicológicos, las cuales están relacionadas con la poca aceptación de la imagen corporal, abandono de la pareja e incluso crisis de depresión y ansiedad (1,4,8,12).

Existe gran controversia sobre el tratamiento de elección en estos casos. Las diferentes estrategias constan de: tratamiento hormonal, cirugía mamaria (reducción por mamoplastia o mastectomía simple) o combinar ambos tratamientos, esto último es la mejor estrategia a la luz de los resultados publicados (3,5). Se han documentado casos en los que la resolución es espontánea después del parto, por lo que, el tipo de manejo depende de la severidad clínica específica de cada paciente (1).

El tratamiento hormonal más utilizado es la bromocriptina combinada o no con derivados de progesterona. La bromocriptina a dosis altas puede generar regresión del tejido mamario hiperplasiado durante el embarazo pero, no evita las posibles complicaciones como retraso de crecimiento fetal, por lo cual se administra después del parto, y se prolonga el tratamiento al menos 6 meses antes de contemplar la reducción quirúrgica (1-3,5). Además la bromocriptina puede continuar durante el periodo postparto para suprimir la lactancia (4). Dicho medicamento se utilizó en nuestra paciente para suprimir la lactancia materna.

El tratamiento más eficaz para la gigantomastia gestacional es la intervención quirúrgica, dado que la involución espontánea en el puerperio es impredecible y el tratamiento farmacológico no siempre es efectivo. Aunque sólo se realizará el tratamiento quirúrgico durante la gestación en caso de complicaciones que comprometan la vida de la paciente (hemorragia masiva, ulceración, sepsis y necrosis mamaria). A pesar de que la cirugía es el tratamiento más resolutivo, se han descrito algunos casos de recurrencia en gestaciones posteriores (1, 3, 4, 12-15).

### Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún conflicto.

### Referencias

1. Bolaños-Morera P. Gigantomastia gestacional. *Rev Med Cos Cen.* 2016; 73: 199-203. [[Google Scholar](#)]
2. Antevski B, Jovkovski O, Filipovski V, Banev S. Extreme gigantomastia in pregnancy: case report-my experience with two cases in last 5 years. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;2 84: 575-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

3. Nuñez C, Bataller-Calatayud A, Acién MI, Ruiz E, Santoyo T, Acién P. Gigantomastia durante el embarazo. *Prog Obstet Ginecol* 2012; 55: 31-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Rezaei S, Nakagawa JT, Tedesco J, Chadee A, Gottimukkala S, Mercado R, Henderson CE. Gestational Gigantomastia Complicating Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015; 2015: 892369. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Corraliza Galán V, Serrano Antón A, Ortega Abad V, López Galián J, Aguarón de la Cruz A. Gigantomastia durante el embarazo. *Prog Obstet Ginecol* 2006;49:532-6. [\[Google Scholar\]](#)
6. Romero-Pérez IM, Salazar D, Monterrosa-Castro A. Macromastia Gestacional: Entidad poco frecuente. *Rev Col Obstet Ginecol.* 2007; 58: 249-53. [\[Google Scholar\]](#)
7. Castillo R, Navarrete A, Castillo G. Gigantomastia gestacional. *Rev Invest Cien Sal* 2014; 9: 62-6. [\[Google Scholar\]](#)
8. Ezem BU, Osuagwu CC, Opara KA. Gestational gigantomastia with complete resolution in a Nigerian woman. *BMJ Case Rep.* 2011; pii:bcr0120102632. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. da Silva MR, Santos dos Reis A, Lima Gonçalves-Filho JA. Gigantomastia gestacional: relato de caso e revisão bibliográfica. *Rev bras med fam comunidade.* 2011; 6: 199-202. [\[Google Scholar\]](#)
10. Begum A, Iqbal K, Kyani K. A rare case of recurrent gestational gigantomastia with complete resolution after delivery. *J Soc Obst Gynaecol Pakistan.* 2015; 5: 51-4. [\[Google Scholar\]](#)
11. Dem A, Wone H, Faye ME, Dangou JM, Touré P. Bilateral gestational macromastia: case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2009; 38: 254-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Eler Dos Reis P, Blunck Santos NQ, Barbosa Pagio FA, Chambô F, Chambô D, Chambô Filho A. Management and follow-up of a case of gestational gigantomastia in a brazilian hospital. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:610363. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Ibrahim A, Enesi P, Abur P, Oguntayo A, Garba E. Bilateral gestational gigantomastia complicated by severe sepsis; case report of a preventable mortality. *Niger J Surg Res* 2013; 15: 29-32. [\[Google Scholar\]](#)
14. Lapid O. Breast reconstruction after mastectomy for gestational gigantomastia. *Aesthetic Plast Surg.* 2013; 37: 388-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Swelstad MR, Swelstad BB, Rao VK, Gutowski KA. Management of gestational gigantomastia. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118: 840-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Miranda-Flores AF. Gigantomastia gestacional. Reporte de caso. *Avan Biomed* 2017; 6: 159-63.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Mioma Uterino Gigante Multilobulado: presentación inusual. Reporte de caso (Giant multilobulated uterine myoma: unusual presentation. A case report)

Edgar Guzmán<sup>1</sup>, Betania Mancilla<sup>2</sup>✉, Jesús Quintero<sup>2</sup>, María Gonzalez<sup>2</sup>, Andrea Guillen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía General, Instituto Autonomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido: 07 de Febrero de 2017.

Aceptado: 30 de Mayo de 2017.

Publicado online: 22 de Julio de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(16)06023-C

### Resumen (español)

Los miomas uterinos son neoplasias benignas de células musculares lisas dependientes de estrógeno, cuya degeneración maligna es rara, teniendo una mayor incidencia en mujeres de raza negra y nulíparas. A continuación se reporta el caso de una paciente de 47 años de edad, quien acude a consulta por presentar dolor pélvico de moderada intensidad y sangrado genital anormal, al interrogatorio se aprecia estado mórbido de un año de evolución, aumento de volumen abdominal y afectación del patrón evacuatorio. Al examen físico impresiona un abdomen aumentado de tamaño con tumoración en hemiabdomen derecho, indurado, dependiente de pelvis sin adenopatías, se maneja con diagnóstico presuntivo de miomatosis gigante. Se realizan estudios imagenológicos que apoyan el diagnóstico inicial. Es llevada a mesa operatoria en donde se extrae útero con tumor gigante encapsulado, lobulado con tres formaciones nodulares de localización subserosa, de los siguientes tamaños: grande 30x24x10cm, mediano 20x16x7cm y el de menor tamaño 10x8,5x4cm y un tumor pélvico izquierdo con una formación nodular de tejido, que mide 9x7x3cm. La paciente luego del acto quirúrgico presenta una evolución favorable por lo que se indica su alta médica. Hoy en día los avances en los métodos imagenológicos de diagnóstico hacen que este tipo de patología sea identificada en sus etapas tempranas, de allí la rareza de encontrar casos como el descrito en la práctica diaria.

### Palabras clave (español)

*Mioma uterino gigante, miomatosis, benigno.*

### Abstract (english)

The uterine myomas are benign tumors of muscular smooth cells estrogen dependent, which malignant degeneracy is rare, having a greater impact on black women, women without birth. There is brought a case of a patient of 47-year-old, who presents pelvic pain of moderate intensity and abnormal genital bleeding, to the anamnesis it appreciates morbid condition of a year of evolution, increase of abdominal volume and affectation of the evacuation pattern. To the physical examination it observes an abdomen increased of size with a tumor in right hemiabdomen, unlasted, without adenopathy, it is managed with presumptive diagnosis of uterine miomatosis. Imaging studies are performed that support the initial diagnosis. It is taken to surgery where uterus is extracted by giant encased tumor, lobed with three nodular formations of subserous location, of the following sizes: big 30x24x10cm, medium it measures 20x16x7cm and that of minor size measures 10x8.5x4cm and one pelvic left tumor with a nodular formation of tissue, which measures 9x7x3cm. The patient after the surgical act presents a favorable evolution by what his medical discharge is indicated. Nowadays advances in diagnostic imaging methods make this type of pathology identified in its early stages, from there the rarity of finding cases like the

present in daily practice.

## Keywords (english)

*Giant uterine myoma, myomatosis, benign.*

## Introducción

Los miomas uterinos son neoplasias benignas del miometrio que en raras ocasiones presentan degeneración maligna, lo cual puede ocurrir hasta en el 1% de los casos. Los leiomiomas varían en tamaño desde masas microscópicas a voluminosas que pueden distorsionar y agrandar el útero (1)

La prevalencia de leiomiomas uterinos aumenta durante la edad reproductiva y disminuye después de la menopausia. En un estudio realizado en Estados Unidos con mujeres seleccionadas al azar entre 35 y 49 años, examinadas por historial médico y ecografía, la prevalencia de fibromas uterinos entre las mujeres afroamericanas a los 35 años fue del 60%, aumentando a > 80% a los 50 años, mientras que en las mujeres de raza caucásica la incidencia fue de 40% a los 35 años, y casi de 70% a los 50 años (2). Por ello se estima que 1 de cada 5 mujeres de 35 años poseen esta patología (3).

En cuanto a los factores de riesgo las mujeres nulíparas son más sensibles a sufrir esta afección (4), al igual que el sobrepeso y el uso prolongado de anticonceptivos orales con altos niveles de estrógenos. En general la miomatosis uterina suele ser asintomática, sin embargo, el síntoma más frecuente es el sangrado genital (4). En los miomas submucosos predomina la metrorragia, en los intramurales dolor junto con metrorragia y en los subserosos los síntomas están relacionados con la compresión de órganos (5). Puede causar ciertas complicaciones como polaquiuria, incontinencia urinaria y estreñimiento, puede presentarse la degeneración hialina, quística, sarcomatosa, calcificación, e infección (4). Se pueden extender en sentido lateral hasta comprimir a los uréteres, generando obstrucción e hidronefrosis, esterilidad, pseudosíndrome de Meigs y síndrome de eritrocitosis miomatosa (5).

Las complicaciones pueden comprometer la vida del paciente, sin embargo los avances en los métodos de diagnóstico imagenológico, la medicina preventiva y el tratamiento en etapas tempranas, como la miomectomía laparoscópica la cual es una alternativa quirúrgica en miomas subserosos e

intramurales (6), hacen que los casos de miomatosis uterina gigante sean cada día más escasos y evita que tropecemos con patologías tan avanzadas como la que se presenta a continuación.

## Caso clínico

Se trata de paciente femenino de 47 años de edad, quien acude por dolor pélvico y sangrado uterino. Refiere enfermedad actual de un año de evolución, caracterizado por dolor pélvico de moderada intensidad y sangrado uterino anormal, concomitantemente aumento de volumen en hemiabdomen inferior de forma ascendente, motivo por el cual es ingresada por el servicio de ginecología y obstetricia, en el contexto de tumoración ovárica. Como antecedentes personales refiere asma en la infancia, niega procedimientos quirúrgicos y alergia a los medicamentos. En cuanto a su historia familiar padre fallecido por accidente cerebro vascular, madre viva aparentemente sana y prima fallecida por leucemia. Al interrogatorio indica pérdida de peso de aproximadamente 10 kg en seis meses y cambios del patrón evacuatorio. Antecedentes ginecológicos menarquia a los 14 años, ciclos menstruales 5/30, eumenorreicos, sexarquía a los 15 años, una pareja sexual, niega el uso de anticonceptivos orales, fecha de última regla hace un mes, IV gestas y IV partos.

Al examen físico de ingreso se evidencia una frecuencia cardíaca de 76 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 15 respiraciones por minuto y tensión arterial de 120/76 mmHg. Paciente en condiciones clínicas estables, afebril al tacto, adecuada coloración de piel y mucosas, cuello móvil, tórax simétrico, normoexpansible, cardiovascular dentro de límites normales. Abdomen globoso a expensas de tumoración ruidos presentes, depresible, timpánico en hemiabdomen izquierdo y matidez en hemiabdomen derecho, se palpa tumoración de 18 cm de diámetro a expensas de hemiabdomen derecho, poco móvil, indurado, dependiente de pelvis sin adenopatías en región inguinal. Extremidades móviles sin edema. Neurológico vigil y consciente.

Los resultados de los exámenes paraclínicos se muestran en la tabla 1. Se reportó además serología negativa para HIV, VDRL, VHB; y en el Uroanálisis: pH 6, densidad 1025, transparente con bacterias escasas sin presencia de cristales, ni leucocitos, piocitos, eritrocitos o mucina.

**Ultrasonido pélvico abdominal:** hepatomegalia derecha, dilatación de vías biliares, imágenes anecoicas homogéneas en lóbulo hepático derecho de etiología a precisar. Lesión ocupante de espacio gigante retroperitoneal, que ocupa hasta región pélvica y se extiende a flanco izquierdo y región pancreática. Mioma submucoso. Quiste complejo en ovario derecho. Ovario izquierdo normal. No se evidencia líquido libre en cavidad.

**Ultrasonido pélvico transvaginal:** útero de superficie irregular, biometría heterogénea. Se aprecia tumor parauterino izquierdo que mide 80x59x74cm y volumen de 205cc, ecomixto con áreas hiperrefringentes que dejan sombras posteriores. Se aprecia tumor ecomixto que hace cuerpo con útero con áreas ecolúcida vascularizado en su pedículo que llega a apéndice xifoide, concluyéndose: 1) Leiomiomatosis uterina gigante con degeneración hialina 2) 2.1) Tumor ecomixto de ovario derecho 2.2) Teratoma vs disgerminoma.

**Colon por enema:** al realizar Rx simple se evidencia inadecuado patrón de distribución del patrón neumofecal (figura 1), con desplazamiento de asas intestinales hacia hemiabdomen superior y flanco izquierdo por probable compresión extrínseca debido a lesión ocupante de espacio.

Se procede a realizar estudio contrastado con sulfato de bario por sonda rectal evidenciando adecuada plenificación del marco colónico en todos sus segmentos, con desplazamiento de asas intestinales por masa radio opaca que ocupa fosa iliaca derecha y fosa pélvica. Se diagnostica: Lesión ocupante de espacio en fosa iliaca derecha y fosa pélvica que condiciona desplazamiento de asas intestinales y Dolicolon.

**TAC abdomino-pélvica:** vejiga comprimida, útero aumentado de tamaño de 22,7 x 21,7 x 25 cm heterogéneo, en adquisiciones simples y tras la

**Tabla 1.** Hallazgos paraclínicos.

Parámetro	Valor
<b>Hematología</b>	
Hemoglobina	12,9 g/dl
Hematocrito	39,8 %
Leucocitos	4200 cel x mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	52,7 %
Plaquetas	336000 cel x mm <sup>3</sup>
<b>Química sanguínea</b>	
Glicemia	82 mg/dl
Urea	24,8 mg/dl
Creatinina	0,6 mg/dl
Proteínas totales	6,0 g/dl
Albumina	3,4 g/dl
Globulinas	2,3 g/dl
TP	16 s (control 14 s)
TPT	39,4 s (control 32,3 s)
Bilirrubina totales	0,73 mg/dl
Bilirrubina directa	0,12 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0,61 mg/dl
<b>Marcadores tumorales</b>	
Antígeno carcinoembrionario (ACE)	12,4 ng/ml *
Alfa feto proteína	2,5 ng/ml
Ca 125	1,6 U/ml
CA 19-9	12,2 U/ml

\*Valor normal menor a 5 ng/ml

colocación de contraste endovenoso con áreas hipodensas de aspecto necrótico y muy vascularizado (figura 2), condicionando desplazamiento de estructuras anatómicas adyacentes especialmente vejiga y asas intestinales, tumoración con crecimiento rápido. Ampolla rectal normal. Útero aumentado de volumen con aspecto miomatoso, sin embargo, el crecimiento rápido de masas uterinas, sugiere tumor maligno (leiomiosarcoma). Se sugiere biopsia a fin de precisar naturaleza de la lesión.



**Figura 1. Colon por enema.** Se evidencia desplazamiento de asas intestinales por masa radio opaca que ocupa fosa iliaca derecha y fosa pélvica.

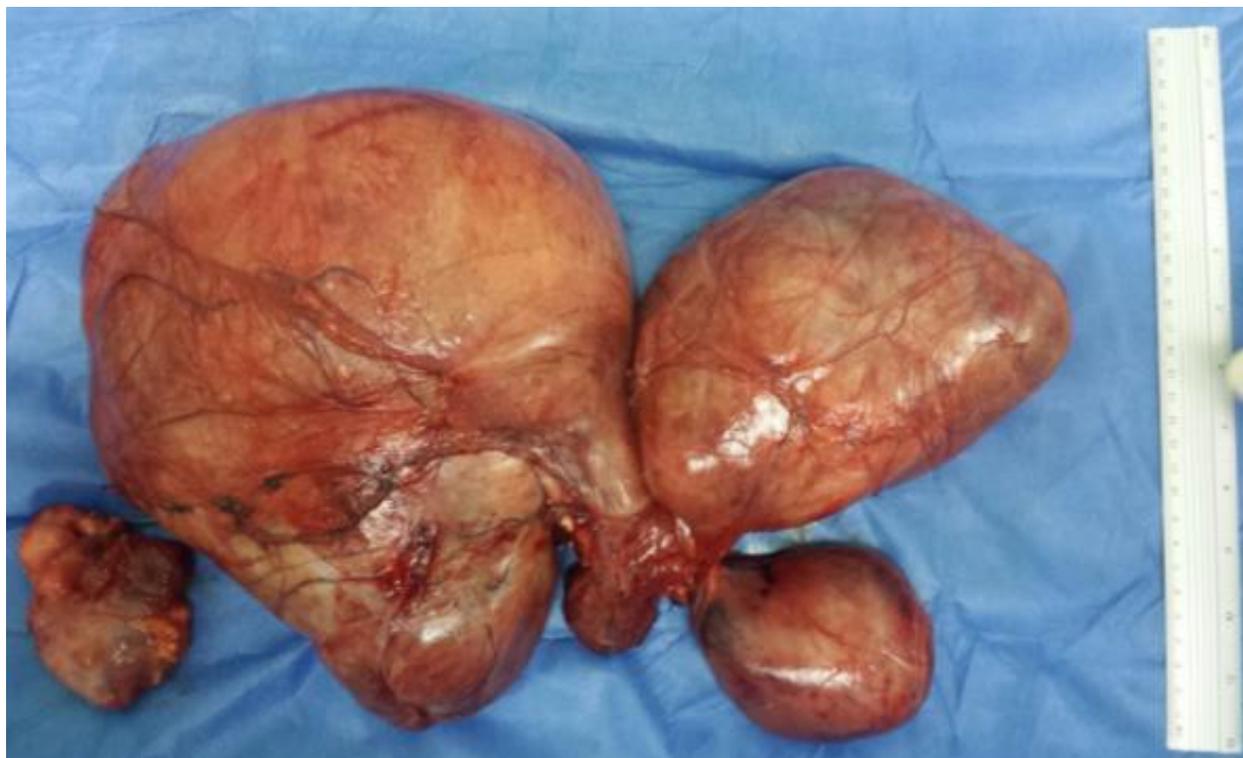
Se procede a realizar intervención quirúrgica donde se encuentra líquido de aspecto cetrino en escasa cantidad, tumor retroperitoneal gigante encapsulado, lobulado, el de mayor tamaño adherido a pared lateral derecha, cuerpo y fondo uterino de 24 x 24 cm, lóbulo superior izquierdo de 10 cm en fosa iliaca izquierda, lóbulo inferior izquierdo de ubicación pararectal izquierda de 6 cm, ultimo lóbulo de menor tamaño en fondo de saco de Douglas, sin infiltración a órganos vecinos (figura 3). Se visualizan, uréteres indemnes, desplazamiento de asas intestinales indemnes, hígado con presencia de hemangiomas de pequeño tamaño menor a 0,5 cm no sangrantes, demás órganos abdominales dentro de los límites



**Figura 2. TAC abdomino-pélvica.** Corte longitudinal en donde se aprecian áreas hipodensas de aspecto necrótico y muy vascularizado, condicionando desplazamiento de estructuras anatómicas adyacentes especialmente vejiga y asas intestinales, útero aumentado de volumen con aspecto miomatoso.

normales. Se realiza disección y exéresis completa de tumoración retroperitoneal, hysterectomía total y salpingooforectomía izquierda Diagnósticos: 1) Postoperatorios inmediato de tumoración retroperitoneal 2) Exéresis de tumoración retroperitoneal + hysterectomía total + salpingooforectomía izquierda.

**Estudio Anatomopatológico:** Se recibe fijada en formol, pieza quirúrgica correspondiente a útero por hysterectomía total más anexo. El cuello uterino mide 2,5x2,5cm, de exocervix blanco-amarillento, orificio cervical externo con presencia de formación poliposa, que protruye a través del orificio cervical y ocupa parcialmente el canal endocervical, que mide 2,5x1cm y canal endocervical permeable en todo su trayecto. Al corte es de consistencia semifirme, superficie de corte blanco-amarillento, con presencia de formaciones quísticas que varían entre 0,2 y 1 cm de diámetro.



**Figura 3. Imágenes intraoperatorias.** Tumor retroperitoneal gigante encapsulado, lobulado, el de mayor tamaño adherido a pared lateral derecha, cuerpo y fondo uterino de 24 x 24 cm, lóbulo superior izquierdo de 10 cm en fosa iliaca izquierda, lóbulo inferior izquierdo de ubicación izquierda de 6 cm, ultimo lóbulo de menor tamaño en fondo de saco.

El cuerpo uterino mide 7,5x5,5cm, de superficie externa irregular, serosa pardo-amarillenta. Al corte es de consistencia semifirme, con cavidad uterina que mide 4,5 cm, con escasa cantidad de mucosa rojiza. El miometrio mide 1 cm de espesor, con presencia de tres formaciones nodulares de localización subserosa, la formación de mayor tamaño mide 30x24x10cm, el mediano mide 20x16x7cm y el de menor tamaño mide 10x8,5x4cm, con superficie externa irregular, pardo-grisácea, con área pardo-oscuro y trayectos vasculares prominentes y lobulados. Al corte es de consistencia semifirme, superficie de corte blanquecina de aspecto arremolinado, presencia de áreas quísticas y áreas pardo-rojizas de aspecto hemorrágico.

Los cortes histológicos del material examinado correspondiente a cuerpo uterino muestran endometrio constituido por estructuras glandulares y tubulares revestidas por epitelio cilíndrico pseudoestratificado, rodeadas por estroma denso celular. A nivel del miometrio se identifican múltiples neoplasias benignas de estirpe mesenquimático, constituidas por fascículos de fibras musculares lisas, adoptando un patrón arremolinado.

También se evalúa el tumor pélvico izquierdo, se recibe fijada en formol una formación nodular de tejido, que mide 9x7x3cm, con superficie externa irregular multinodular, pardo-grisácea, con área pardo-oscuro y adherencias fibroadiposas. Al corte es de consistencia semifirme, superficie de corte blanquecina-amarillenta, con área arremolinada y áreas quísticas. Los cortes histológicos del material examinado correspondientes a lesión pélvica izquierda muestran neoplasia benigna de estirpe mesenquimática constituida por haces y fascículos de fibras musculares lisas, cortados y entrelazados adoptando un patrón arremolinado.

**Diagnóstico:** Biopsia de útero por histerectomía total más anexo uterino: Cuello uterino: cervicitis crónica moderada, quistes de naboth, metaplasia escamosa madura y pólipo endocervical. Cuerpo uterino: endometrio proliferativo, leiomiomas subserosos. Ovario derecho: quiste folicular y cuerpos albicans. Ovario izquierdo: cuerpo amarillo quístico hemorrágico, endometriosis y cuerpos albicans. Trompas uterinas: de histología conservada. Biopsia de tumor pélvico izquierdo: leiomioma.

## Discusión

Los signos sugestivos de miomatosis uterina son metrorragia y tumoración palpable. A menudo se identifican por medio de exploración pélvica al encontrar crecimiento uterino, con contorno irregular (2). Este tipo de tumoración de acuerdo a su ubicación anatómica tiene diferentes formas de presentación clínica y determina distintos tipos de complicaciones, existen tres formas básicas:

1) Miomatosis uterina submucosa: Próximos al endometrio, se caracterizan porque suelen producir metrorragias. Entre las complicaciones propias de esta presentación se encuentra la anemia ferropénica secundaria, los miomas que crecen en este punto anatómico de ser pedunculados tienden a protruir por el cérvix y originan lo que se denomina como mioma parido (7,8).

2) Miomatosis uterina intramural: Crecen en el grosor del miometrio, producir metrorragia y dolor. Es la presentación más común representando hasta el 85% de los casos (5,7).

3) Miomatosis uterina subserosa: Se desarrollan a partir de los miocitos de la serosa, no suelen producir una sintomatología marcada, generalmente se debe a la compresión de órganos vecinos. Una complicación de la miomatosis es el abdomen agudo quirúrgico pues al crecer en forma pediculada tienden a rotar sobre su eje obstruyendo su aporte sanguíneo y produciendo dolor de fuerte intensidad. Otra complicación rara de miomas pediculados subserosos, es la pérdida de su aporte vascular, denominándose miomas parásitos pues se ubican en estructuras vecinas para obtener el flujo sanguíneo de las mismas, sin embargo esta forma de miomas también se distinguen como iatrogénicos (7).

Para lograr el diagnóstico certero de miomatosis se establece diagnóstico diferencial con otros tipos de neoplasias que se presentan a nivel pélvico y abdominal, es por ello que ante la presencia de una masa palpable, de bordes irregulares, de consistencia dura sin llegar a ser pétreo, móvil y sin ganglios, el clínico debe apoyarse en estudios de laboratorio e imagenológicos para establecer de esta forma el diagnóstico y al mismo tiempo determinar su verdadero tamaño, vascularización y relación con órganos vecinos, para así establecer un plan quirúrgico adecuado.

La visualización imagenológica de los miomas uterinos, se ha visto considerablemente facilitada por el desarrollo y perfección del ultrasonido, pues este permite determinar su tamaño, número, ubicación

general, relación con el endometrio, vascularización. Los índices diagnósticos por ecografía muestran una sensibilidad de un 87% y una especificidad de 89%. Por otro lado la resonancia magnética mejora la capacidad de localización exacta de los miomas y su relación con la cavidad endometrial, también permite conocer su comportamiento en relación al flujo vascular arterial. Estos elementos son indispensables en la planificación del manejo quirúrgico y/o endovascular de algunas condiciones particulares, entre las que destaca la presencia de miomas grandes extra pelvianos, miomas múltiples con deseo de paridad y control post-operatorio en cirugía conservadora. Otro de los usos frecuentes de la resonancia magnética es la diferenciación de miomas subserosos pediculados de masas anexiales sólidas, especialmente cuando existe distorsión de la anatomía pélvica y uno o ambos ovarios no han podido ser detectados en el estudio de Eco transvaginal. En pacientes con miomas complicados por degeneración hemorrágica, tanto la tomografía computarizada con contraste como la resonancia magnética logran una caracterización adecuada de esta patología, siendo la resonancia magnética el examen de elección para confirmar este diagnóstico en pacientes embarazadas (9).

En el presente caso clínico los signos y síntomas más resaltantes fueron dolor pélvico, sangrado uterino anormal, masa tumoral palpable, pérdida de peso y cambios en el patrón evacuatorio, al comparar este caso con otros reportados logramos identificar cierta similitud en cuanto a la sintomatología. Uno de los casos es el de una paciente de 29 años de edad quien refería sensación de pesadez abdominal y endurecimiento del abdomen, al examen físico se evidenció una masa tumoral que ocupaba todo el epigastrio e hipocondrio derecho llegando hasta la cicatriz umbilical, siendo confundido en un principio con una hepatomegalia, diagnóstico que es descartado posteriormente al realizar ultrasonido abdominal que demostró que se trataba de una miomatosis gigante que estaba repeliendo el hígado (7). Un segundo caso es el de una paciente de 32 años de Ruanda que notaba aumento de volumen del abdomen presentando, al igual que nuestra paciente, alteraciones del patrón evacuatorio, además tenesmo vesical y sangrado abundante lográndose extraer un mioma uterino de 4,7 kg (9). También podemos citar el caso de una paciente de 48 años de edad con trastornos menstruales (hiperpolimenorrea) se diagnosticó en el 2007 miomatosis, al no someterse a procedimiento quirúrgico, la tumoración creció hasta superar la línea del ombligo, ocasionándole constipación, micciones cada vez más frecuentes y

sensación de pesantez en hipogastrio, se obtuvo en la intervención una tumoración de 5,8 kg (4). Por último se menciona una paciente de 49 años de edad que presentaba ciclos menstruales de hasta 15 días de duración, a través de clínica y estudios imagenológicos se diagnosticó una miomatosis subserosa gigante (10).

En cuanto a los trabajos llevados a cabo se logra demostrar que el grupo etario se ubicó entre los 15-45 años, con mayor incidencia en las féminas de piel negra (11). Asimismo, predominaron los miomas múltiples y de localización intramural. Las complicaciones más frecuentes fueron la degeneración quística y las calcificaciones. En cuanto al tratamiento de esta patología se dispone del manejo hormonal,

usado principalmente para preparación preoperatoria, con lo cual se busca evitar el sangrado y disminuir hasta un 30% del tamaño de la tumoración. El manejo quirúrgico dependerá de diversos factores como deseos de reproducción, edad y características de la tumoración, se basan en histerectomía y miomectomía y/o la embolización de arterias, mostrando resultados satisfactorios (12).

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

### Referencias

1. Aksoy H, Aydin T, Özdamar Ö, Karadag ÖI, Aksoy U. Successful use of laparoscopic myomectomy to remove a giant uterine myoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2015; 9: 286. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health.* 2012; 12: 6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Katz VL, Lobo RA, Lentz G, Gershenson D. *Comprehensive Gynecology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2007. p. 441-47.
4. Sosa G, Gutiérrez L, Crespo A. Mioma uterino gigante. *Rev Cubana Cir* 2011; 50: 555-9. [\[Google Scholar\]](#)
5. Samayoa E, Lopez A. Compresión y obstrucción ureteral y tracción vesical por mioma del cuerpo uterino. *Rev Med Hondur.* 2005; 73: 123-6. [\[Google Scholar\]](#)
6. Holub Z. Laparoscopic myomectomy: indications and limits. *Ceska Gynekol.* 2007; 72: 64-8. [\[PubMed\]](#)
7. Sarduy M, Vasallo R, Collera S, Martínez Y, Correa J, Rivero J, Cartaya J, Sabatier C. Miomatosis uterina gigante. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2009; 35:1-10 [\[Google Scholar\]](#)
8. Gajewska M, Kosińska-Kaczyńska K, Marczevska J, Kamiński P. Huge uterine leiomyoma with degenerative changes mimicking ovarian carcinoma--a case report. *Ginekol Pol.* 2013;84: 147-50. [\[PubMed\]](#)
9. Huete A, Craig J, Vial C, Farías M, Tsunekawa H, Cuello M. Rol de la imagenología en el proceso diagnóstico de la patología ginecológica benigna. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016; 81: 63-85. [\[Google Scholar\]](#)
10. Hiralda J. Presentación de una paciente con mioma gigante del útero. *CCM.* 2013; 17: 392-6. [\[Google Scholar\]](#)
11. García A. Leiomioma subseroso gigante. *Rev Ciencias Med* 2015; 19: 1210-8. [\[Google Scholar\]](#)
12. Ramírez K, Torres G, Frutos Y. Diagnóstico ecográfico de mioma uterino en mujeres con síntomas ginecológicos. *MEDISAN.* 2012; 16: 1350-7. [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Guzmán E, Mancilla B, Quintero J, Gonzalez M, Guillen A. Mioma Uterino Gigante Multilobulado: presentación inusual. Reporte de caso. *Avan Biomed* 2017; 6: 164-70.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

### Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com), el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, Estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, autores con sus direcciones institucionales, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Resumen en inglés:** En el caso de los manuscritos en español aceptados, los autores deben enviar una **Certificación del idioma inglés del abstract** en un plazo menor a dos semanas, emitido por la escuela de idiomas de una universidad de reconocida trayectoria del país al que pertenece o de un instituto de reconocimiento internacional.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin

referencias ni resumen: 3.000. Máximo 3 figuras y/o tablas Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).

- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (250 palabras máx.) y 10 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.
- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

#### Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

#### Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

#### Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

### Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: [avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve) ó [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com).

### Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si está dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinarán de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

**Licencia Creative Commons Atribución-  
NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela.**



*Avances en Biomedicina* se distribuye bajo la **Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela**, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

### Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com); the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6..
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 3. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixeled or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and

Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion; Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 4 figures or/and tables.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

#### References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

#### Journals:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

#### Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

### Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the corresponding author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: [avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve) or [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com).

### Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Creative Commons Atribución-No  
Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License



*Advances in Biomedicine* is distributed under the *Creative Commons Atribución-No Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License*, thus there is any charge to authors for sending and publishing articles

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

**Los editores deben:** 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

**Los autores deben:** 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existen.

**Los revisores deben:** 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

#### Publication Ethics & Malpractice Statement

Avances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Avances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#): published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to Avances in Biomedicine will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. Avances in

Biomedicine reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

**Editors must:** 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

**Authors must:** 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

**Reviewers must:** 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.

## Tabla de contenido

### EDITORIAL

- 86-87 **Palabras pronunciadas en el acto de premiación de las revistas científicas ULA. Mérida, 28 de noviembre de 2016**  
Alejandro Gutiérrez

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 88-97 **Potencial parasiticida de *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae)**  
*(Potential parasiticide of *Pimenta racemosa* (Myrtales: Myrtaceae))*  
Elsa Nieves, Leidy Stefany Calles, Maritza Rondón, Billmary Contreras, Bernardo Chataing.
- 98-104 **Disminución de los movimientos fetales y resultante perinatal en embarazos a término**  
*Decreased fetal movements and perinatal outcome in term pregnancies*  
Edinson Valencia-Rincón, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Martha Rondon-Tapia.
- 105-112 **Efectos del barrido de membranas en la inducción del parto en embarazos a término**  
*Membrane sweeping effects in induction of labor in term pregnancy*  
Ender Hernández-Yépez, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Martha Rondon-Tapia, Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Andreina Fernández-Ramírez.
- 113-119 **Oligohidramnios aislado y resultante neonatal en embarazos a término**  
*Isolated oligohydramnios and neonatal outcome in term pregnancy*  
Fiorela Ardila-Villa, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Martha Rondon-Tapia

### REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 120-132 **Aspectos clínicos y microbiológicos de las infecciones producidas por el complejo *Mycobacterium abscessus***  
*Clinical and microbiological aspects of infections by the *Mycobacterium abscessus* complex*  
Ana Ramírez, María Araque.
- 133-143 **Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura**  
*Relationship between strontium, bone mineral metabolism and osteoporosis. A literature review*  
David Picón-Borregales, Pablo Eligio Carrero, Luis Vicente Gutiérrez-Peña, José Ramón Vielma.

### CASOS CLÍNICOS



- 144-149 **Diagnóstico prenatal y manejo postnatal de una obstrucción intestinal secundaria a vólvulo intestinal**  
*Prenatal diagnosis and postnatal management of a bowel obstruction secondary to an intestinal volvulus*  
*Jorge Cea García, Isabel Corrales Gutiérrez, Inmaculada Rodríguez Jiménez, Belén García Monte.*
- 150-154 **Vena umbilical derecha extra-hepática persistente. Reporte de caso**  
*Persistent extra-hepatic right umbilical vein. Case report*  
*Marta Rondón Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda*
- 155-158 **Periorquitis meconial fetal. Reporte de caso**  
*Fetal meconium peritonitis. Case report*  
*Duly Torres-Cepeda, Eduardo Reyna-Villasmil, Marta Rondón Tapia*
- 159-163 **Gigantomastia gestacional. Reporte de caso**  
*Gestational gigantomastia. Case report*  
*Alan Francis Miranda Flores*
- 164-170 **Mioma Uterino Gigante Multilobulado: presentación inusual. Reporte de caso**  
*Giant multilobulated uterine myoma: unusual presentation. A case report*  
*Edgar Guzmán, Betania Mancilla, Jesús Quintero, María Gonzalez, Andrea Guillen*
- 171-172 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 173-174 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 175-176 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**