



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e Investigación

MORBILIDAD DE LA HISTERECTOMIA
PROGRAMADA

Trabajo de Investigación Presenta:

DRA. NATALIA CORTES MIJANGOS

Para obtener el Diploma de la Especialidad:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Asesor de tesis:

DR. ORTIZ ORTIZ HANTZ

087.2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A José Luis el amor de mi vida quien con su amor , comprensión y apoyo incondicional me han hecho una mujer plena y a mi pequeña hija la que con su ternura e inocencia pudo alentarme cada día para terminar la especialidad, y que a pesar de mi abandono y sin preguntarme ningún porque, me recibía al llegar a casa con una sonrisa tan pura que me alentaba a seguir a delante.

Agradecimientos:

A mis padres que me heredaron lo mejor que se puede heredar a un hijo " SU AMOR".

A mis hermanos por creer en mi.

A mis Médicos de Base por su comprensión y confianza.

Al hospital Darío Fernández y a todo su personal por permitirme ser parte de el.

Al departamento de enseñanza principalmente a la Dra Cruz jefa de enseñanza del Hospital Dario Fernandez por su paciencia y dedicación a los médicos residentes.

No. Registro 087.2009

PROTOCOLO

Hospital General "Dario Fernandez Fierro".

Titulo y Autores de Tesis:

**MORBILIDAD DE LA HISTERECTOMIA RROGRAMADA EN UN
HOSPITAL DE 2DO NIVEL**

-Jefe de enseñanza e investigación
Dra. Lourdes Norma Cruz Sánchez

-Investigadores asociados
Dr. Ortiz Ortiz Hantz Ives

Investigador Responsable
Dra. Cortés Mijangos Tonatzin Natalia

- **Introducción**

 - **Antecedentes o marco teórico**

 - **Justificación**

 - **Objetivos**

 - **Material y métodos**
 - **Población de estudio**
 - **Tipo de estudio**
 - **Tamaño de la muestra**
 - **Variables**
 - **Aspectos éticos**

 - **Resultados**

 - **Conclusión**

 - **Referencias**
- |

INTRODUCCION

La histerectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos que con más frecuencia se realiza en el campo ginecológico; en la mayoría de los casos la indicación es una patología benigna, principalmente leiomiomas, sangrado anormal, dolor pélvico y prolapso genital entre otros.

El mioma uterino es el tumor pélvico benigno más frecuente en la mujer. Se asocia con cierto número de problemas que, sin ser graves por si mismos, constituyen un cuadro clínico que puede ser de importancia, como p.ej.: dolor pélvico, compresión, menometrorragias, infertilidad o esterilidad, complicaciones en embarazo y parto de naturaleza benigno, se torna en un problema que adquiere importancia, ya que conlleva a una cirugía. Las tasas de intervención son tan elevadas, que podría ser considerada como una epidemia, siendo el mioma, con mucha diferencia, la indicación más frecuente de histerectomía.

Y ya que el tratamiento quirúrgico (histerectomía, miomectomía), ha sido, hasta el momento actual, el de elección en pacientes con mioma. Sin embargo, como queda ya dicho anteriormente, la agresividad unida a la alta tasa de morbilidad y complicaciones, así como su alta repercusión económica, plantean, ya desde tiempo atrás, la necesidad de un tratamiento médico efectivo para los miomas, que evite la cirugía, o en todo caso, un tratamiento pre-quirúrgico que reduzca los riesgos potenciales de la cirugía.

ABSTRACT

Hysterectomy is one of the surgical procedures most commonly performed in the gynecologic field, in most cases, the indication is a benign, mainly leiomyomas, abnormal bleeding, pelvic pain and genital prolapse among others.

The fibroid is the most common benign pelvic tumor in women. It is associated with a number of problems which, although not serious in themselves, constitute a clinical picture that may be of importance, eg pelvic pain, compression, meno-metrorrhagia, infertility or sterility, complications in pregnancy and childbirth benign nature, becomes a problem that becomes important, since it involves surgery. The intervention rates are so high, that could be considered an epidemic, with the fibroid, by far, the most common indication for hysterectomy.

And since the surgery (hysterectomy, myomectomy) has been, to date, that of choice in patients with myoma. However, as already stated, the aggressiveness coupled with the high rate of morbidity and complications, as well as high economic impact, pose, and for some time, the need for effective medical treatment for fibroids, which avoids surgery and, in any case, a pre-surgical treatment that reduces the potential risks of surgery.

Marco teórico:

MARCO TEORICO

La histerectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos que con más frecuencia se realiza en el campo ginecológico; en la mayoría de los casos la indicación es una patología benigna, principalmente leiomiomas, sangrado anormal, dolor pélvico y prolapso genital entre otros.

El mioma uterino es el tumor pélvico benigno más frecuente en la mujer. Se asocia con cierto número de problemas que, sin ser graves por sí mismos, constituyen un cuadro clínico que puede ser de importancia, como p.ej.: dolor pélvico, compresión, menometrorragias, infertilidad o esterilidad, complicaciones en embarazo y parto de naturaleza benigno, se torna en un problema que adquiere importancia, ya que conlleva a una cirugía. Las tasas de intervención son tan elevadas, que podría ser considerada como una epidemia, siendo el mioma, con mucha diferencia, la indicación más frecuente de histerectomía.

Miomatosis

El mioma se presenta únicamente durante la vida reproductiva. No existe en la pubertad, y regresa con la menopausia, agravándose en situaciones de hiperestronismo, lo que sugirió, desde hace mucho tiempo, su carácter estrógeno-dependiente.

Etiología

Cierta tendencia hereditaria, familiar y racial, parece estar muy clara en la incidencia del mioma (hasta 9 veces más frecuente en raza negra) (estudios del National Center for Health Statistics). Esta triada, hace pensar en una etiología genética. Las anomalías citogenéticas halladas son: translocación entre los cromosomas 12 y 14, redistribuciones del brazo corto del cromosoma 6 y del largo del cromosoma 10, y deleciones de los cromosomas 3 y 7.

La evidencia clínica y experimental de que los estrógenos hacen crecer los miomas, implica directamente a los esteroides ováricos en su etiopatogenia. Todas las situaciones de hiperestronismo (absoluto o relativo), son factores de riesgo y aumentan la incidencia de miomas: nuliparidad, esterilidad, obesidad (por conversión periférica de andrógenos a estrógenos)(1)

La edad de la menarquía guarda relación con el riesgo de padecer leiomioma uterino, de manera que al descender aquella se incrementa el riesgo. En la posmenopausia disminuye el riesgo de estos hasta un 70%. La paridad condiciona el riesgo de padecer leiomiomas, en las mujeres que han tenido un hijo vivo, el riesgo de padecimiento de un leiomioma uterino es un 20-55% menor que en las que no tuvieron hijos, y el número de hijos disminuye el riesgo, de forma que si ha tenido 4 o 5 hijos tiene un riesgo de un 70 a un 80% más bajo que la nuliparidad.

Grandes múltiparas. Aunque el embarazo es una situación hiperestrogénica, esto ocurre sólo en el primer tercio. A partir de ahí, el estrógeno predominante es la estrona, y además, muy neutralizada por la progesterona, mientras que la lactancia supone una interrupción estrogénica.

La esterilidad incrementa el riesgo. El uso de contraceptivos orales y su relación con el riesgo de producción de miomas ha sido valorado de forma contradictoria.

Existen datos experimentales bioquímicos y moleculares:

- a) El estradiol estimula la proliferación de las células musculares del útero.
- b) Los receptores de estrógenos y progesterona están significativamente aumentados en las células musculares del leiomioma en relación con las células musculares normales.
- c) La enzima aromatasa P450, favorece la producción de estradiol, está aumentada en los leiomiomas.
- d) La actividad proliferativa y mitótica en el leiomioma está aumentada en relación con el músculo uterino normal, en cambio, la apoptosis está disminuida.
- e) La expresión de la proteína bcl-2, que regula la muerte celular o apoptosis, está aumentada.
- f) Existen factores de crecimiento (12)

- Tabaco. demuestran un aumento del metabolismo hepático para los estrógenos en fumadoras, que llega a reducir hasta un 50% la tasa de estrógenos circulantes.(14)
- Contraceptivos orales. Aunque los COs mantienen una situación estrogénica, la influencia importante en el desarrollo de los miomas, es la persistencia de picos estrogénicos, y no la cifra total de estrógeno circulante. Existen estudios como los que demuestran como los niveles circulantes, tanto de estradiol como de progesterona, no son necesariamente más elevados en mujeres con mioma que en mujeres con útero normal.

La razón parece estar en una especial sensibilidad a la acción estrogénica de las células uterinas que van a desarrollar un mioma. El número de receptores estrogénicos de la célula miomatosa está aumentado, en relación al resto del tejido normal, como ya demostró y con una significativa disminución después de la supresión estrogénica con los análogos agonistas de la GnRH-a <GnRH-a>

Otros autores no encuentran diferencias, tanto en el núcleo como en el citoplasma de las células miomatosas, en relación con el miometrio normal . Igualmente, se ha encontrado aumento muy significativo de receptores de progesterona, tanto en fase folicular como en fase lútea, en relación con el resto del miometrio y una significativa disminución tras un tratamiento con GnRH-a por un tiempo superior a las 10 semanas. Otros autores, encuentran incremento de receptores de progesterona, tanto en mioma como en el resto del miometrio (más alta en mioma), comparado con úteros normales, e igualmente, una disminución tras tratamiento con GnRH-a .(5)

Otra acción esgrimida sería una menor actividad enzimática en el metabolismo de 17-13-estradiol (disminución de la 17-13-hidroxisteroide deshidrogenasa), con disminución de la transformación a estrona dentro del tejido tumoral. El ratio E₁/E₂ está aumentado en favor de E₂, produciéndose una mayor concentración relativa de estradiol, y un mayor tiempo de exposición al *mismo* en el tejido tumoral, lo que explicaría la menor importancia de la tasa de estradiol circulante, en relación con la acción estrogénica local.

Otra observación hecha por , acredita esta hipótesis, y es la relativa frecuencia de hiperplasia endometrial en el endometrio adyacente al mioma, en contraste con un endometrio normal o incluso hipotrófico-atrófico en el resto de la cavidad.

Estos hechos nos llevan a considerar que ciertas condiciones locales serán necesarias para que el mioma se desarrolle. Estos condicionantes, podrían estar en relación con factores de crecimiento que potencien la acción mitogénica específica de los estrógenos. Dichos factores de crecimiento podrían ser:

- Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF). Se ha encontrado una elevada expresión del gen de EGF en tejido miomatoso, al igual que en miometrio
- Factores del crecimiento tipo insulínicos (IGF-I , IGF-II) tanto en miometrio como endometrio. (13)

CLINICA Y DIAGNOSTICO

Entre el 30-50% de los miomas cursan asintomáticos, y su diagnóstico realizan en el curso de una exploración de rutina o durante un estudio de esterilidad.

Las complicaciones, van a depender del tamaño y la localización del tumor (subseroso, intramural, submucoso).

Sintomatología y complicaciones del mioma, según su localización.

Cualquier localización	Tensión abdominal. Compresión. Desplazamientos. Degeneración--Necrosis--Dolor agudo
Cervical. Istmo (sésil, pediculado)	Disuria. Polaquiuria. Torsión--Abdomen agudo. Hemorragia.
Intramural	Meno-metrorragia Anemia secundaria
Submucoso	Meno-metrorragia. Anemia. Ulceración. Infección. Prolapso.
Sobfertilidad o esterilidad (5 %)	Obstrucción tubárica Implantación y nidación deficiente. Irritabilidad del miometrio--Contracción Alteraciones vasculares del endometrio. Aborto precoz.
Complicaciones en embarazo	Aborto. Rotura prematura de membranas. Amenaza de parto prematuro. Distocia de presentación. Tumor previo. Hemorragia post-parto.

El diagnóstico será relativamente sencillo con los medios disponibles en el momento actual, y que se resumen en tabla siguiente:

Medios diagnósticos:

- * Anamnesis
- * Exploración. Tacto bimanual
- * Ultrasonografía abdominal y vaginal
- * Fluxometría doppler
- Histeroscopia (intramural, submucoso-pedículo, sésil-)
- * Histerosalpingografía (aumento y deformidad de cavidad)
- * Tomografía Axial Computerizada (TAC)
- * Resonancia Nuclear Magnética <RNM)

TRATAMIENTO MÉDICO DEL MIOMA

El tratamiento quirúrgico (histerectomía, miomectomía), ha sido, hasta el momento actual, el de elección en pacientes con mioma. Sin embargo, como queda ya dicho anteriormente, la agresividad unida a la alta tasa de morbilidad y complicaciones, así como su alta repercusión económica, plantean, ya desde tiempo atrás, la necesidad de un tratamiento médico efectivo para los miomas, que evite la cirugía, o en todo caso, un tratamiento prequirúrgico que reduzca los riesgos potenciales de la cirugía. Una vez sentado el principio de que el mioma es un tumor esencialmente estrógeno-dependiente, los intentos de tratamiento se basan en la supresión de estrógenos o la neutralización de la acción de los mismos.

PROGESTÁGENOS

Dado que la progesterona es el primer antiestrógeno natural en cuanto a la neutralización de los efectos estrogénicos, no es de extrañar que fuese el primero en ser utilizado. Así, ya en 1946 Goodman (14) publica una serie de mujeres con mioma y riesgo quirúrgico tratadas con altas dosis de progesterona. La progesterona puede ser eficaz en cuanto a la reducción de la sintomatología (menor hemorragia, recuperación de la anemia, menor tensión abdominal, etc.), pero era ineficaz en cuanto a la reducción del tamaño de los miomas, llegando incluso a comprobarse un incremento de la actividad mitótica del mioma. Quizás el efecto antiestrogénico en el mioma, sea muy distinto al que tiene lugar en el endometrio, ello debido a que los receptores de progesterona no se incrementan en la misma medida que en el endometrio. Parece ser un tratamiento eficaz en cuanto a las meno-metrorragias, pero ineficaz ante el tamaño y resto de las manifestaciones.

DANAZOL

La palabra "seudomenopausia" es un término acuñado para describir un estado de supresión ovárica caracterizado por concentraciones bajas de estradiol circulante, síntomas hipoestrogénicos, amenorrea, sofocos, sudores nocturnos y otras alteraciones

vasomotoras⁴⁷. La supresión ovárica á “seudomenopausia” es conseguida con danazol sintetizado por Winthrop Research Institute⁴ y disponible para investigación animal a finales de los 60 demostrando varios efectos biológicos interesantes como sus propiedades antigonadotropas y androgénicas relacionadas con la dosis por lo que se empezó a usar en endocrinología ginecológica, fundamentalmente en el tratamiento de la endometriosis⁴⁹.

El danazol es un isoexazol derivado de la 17-alfa-etinilttestosterona, que tiene unas propiedades antiestrogénica, tanto a nivel central en su acción antigonadotropa (inhibidor del eje hipotálamo-hipófisis-ovario) con inhibición subsiguiente de la estereidogénesis ovárica, como periférica a nivel del órgano “diana» por mecanismo competitivo sobre los receptores. El danazol inhibe la secreción de FSH y LH a través de su efecto central en el hipotálamo e hipófisis. En ausencia de gonadotropinas se suspende la producción de esteroides ováricos. Este efecto aumenta mas a causa de la supresión de las enzimas de la estereidogénesis ovárica inducida por el danazol. Durante el tratamiento con danazol, las concentraciones periféricas de estradiol y progesterona son bajas y acíclicas. No hay desarrollo folicular ovárico ni ovulación.

Los resultados clínicos óptimos se han relacionado con concentraciones séricas de estradiol que siempre están por debajo de 40 pg/mL⁵¹. La supresión ovárica reflejada por las concentraciones periféricas de estradiol.

Se considera que el mecanismo del efecto antigonadotropo del danazol es su unión al receptor para andrógeno central en el hipotálamo. Si bien el danazol también puede unirse a receptores intracelulares para progesterona y glucocorticoides, se desconoce si esta unión origina síntesis de proteínas y fenómenos endocrinos.

Una de las principales propiedades biológicas del danazol parece ser la supresión de la estereidogénesis gonadal y suprarrenal. En varios estudios “In vitro” e “in vivo” se ha demostrado que el danazol inhibe las enzimas de la estereidogénesis en tejidos humanos productores de esteroides aunque se desconoce el sitio exacto de este efecto. Se ha sugerido que lo hace al unirse a los sitios enzimáticos activos para el substrato esteroide, ó al interactuar con los receptores para andrógeno ó progesterona y bloquear la síntesis enzimática⁵².

Otra propiedad biológica del danazol es, como ya hemos dicho, la supresión de la secreción de FSH y LH, esto es, efecto antigonadotropo central, ya que aunque la disminución en las concentraciones de estradiol puede considerarse un efecto de la inhibición de la estereidogénesis ovárica inducida por danazol, falta el incremento compensador en la secreción gonadotropínica en respuesta a esta disminución. Este mecanismo no está del todo aclarado pero puede estar mediado a través del receptor hipotalámico para andrógenos. La disminución en la frecuencia de secreción intermitente de LH observado durante tratamiento con danazol disminuye las concentraciones séricas de prolactina en mujeres, pero el fármaco no parece cambiar las concentraciones de las demás hormonas hipofisarias.

Utilizado como tratamiento de la endometriosis ya en 1967 por Greemblat y col⁴⁹ fue muy empleado en los años 70 y parte de los 80 con buenos resultados en esta indicación. (15) Sin embargo, en el tratamiento de los miomas los resultados son contradictorios, desde reducción de un 25% en el tamaño del mioma a un incremento del mismo.

La “seudomenopausia” para tratamiento del mioma se induce con danazol en dosis de 200 mg de dos a cuatro veces al día, administrado durante seis meses. El tratamiento debe empezar el primer día del flujo menstrual normal. Si se inicia en etapas mas avanzadas del ciclo, la supresión puede ser incompleta lo que origina un patrón de sangrado anormal ó escape de ovulación con la posibilidad de embarazo temprano y efectos teratógenos.

El danazol tiene propiedades androgénicas y, aunque andrógeno débil, esta condición es la causante de los importantes efectos secundarios indeseables (aumento de peso, androgenización, dolores musculares, etc.). La frecuencia informada y la intensidad de los efectos colaterales androgénicos del danazol varían mucho de un estudio a otro, habla de buena tolerancia y efectos androgénicos menores, efectos secundarios lo suficientemente graves como para suspender el tratamiento en el 60% de los casos (ambos se refieren a tratamientos en endometriosis principalmente) Estos efectos se producen por cambios en las concentraciones de SHBG circulante y de testosterona libre, por supresión de la síntesis de andrógenos endógenos ó por competición entre la testosterona y el danazol por los sitios de unión. (11)

Los cambios en el medio endocrino durante la administración de danazol potente antiprogéstágeno, actuando igualmente como antiestrogénico. Su mecanismo de acción es a nivel periférico por ocupación de receptores en órganos "diana". Disminuye en un 50% la secreción estrogénica, así como los picos de estradiol, induciendo anovulación/amenorrea y atrofia de endometrio.

Como derivado androgénico tiene propiedades androgenizantes, aunque en menor proporción que el danazol. Esta es una actividad androgénica intrínseca, debida en parte a un aumento en la fracción plasmática de testosterona libre que aparece por la disminución de la síntesis de globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG) ó por competición con los lugares de unión. Este efecto se debe a la molécula de gestrinona de por sí, ya que no hay metabolitos de gestrinona conocidos tienen un efecto adverso sobre el metabolismo de las lipoproteínas al disminuir la fracción HDL y aumentar la LDL así como también presenta alteraciones de la función hepática. Sin embargo la importancia de estos cambios durante un tratamiento de 6 meses es incierta.

GESTRINONA

La gestrinona es un 19-norderivado sintético, cuya principal propiedad es la de ser un con mayor afinidad para la SHBG³. De cualquier forma, este GESTRINONA.

La gestrinona es un 19-norderivado sintético, cuya principal propiedad es la de ser un potente antiprogéstágeno, actuando igualmente como antiestrogénico. Su mecanismo de acción es a nivel periférico por ocupación de receptores en órganos "diana". Disminuye en un 50% la secreción estrogénica, así como los picos de estradiol, induciendo anovulación/amenorrea y atrofia de endometrio.

Como derivado androgénico tiene propiedades androgenizantes, aunque en menor proporción que el danazol. Esta es una actividad androgénica intrínseca, debida en parte a un aumento en la fracción plasmática de testosterona libre que aparece por la disminución de la síntesis de globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG) ó por competición con los lugares de unión. Este efecto se debe a la molécula de gestrinona de por sí, ya que no hay metabolitos de gestrinona conocidos con mayor afinidad para la SHBG³. De cualquier forma, este efecto es leve, menos del 10% de la testosterona plasmática unida a SHBG puede ser desplazada por la gestrinona a dosis terapéuticas

En miomas, y según la mayor serie publicada" se muestra eficaz en la mejoría de los síntomas (induce amenorrea y mejora la menorragia) pero la reducción total de útero más mioma tras un tratamiento largo (4-13 meses) es del 18 al 27% en las mejores series, encontrándose incluso un aumento del volumen en un importante número de casos. La eficacia es muy similar a la del danazol. A favor de gestrinona está una dosis eficaz mucho menor, administrándose en dosis de 2,5 mg dos veces a la semana, pudiendo aumentar a tres en caso de inhibición incompleta revelada por episodios de manchado ó de spotting.

Los efectos secundarios que presenta son, sobre todo, relativos al aumento de peso y a la aparición de acné.(2)

ANALOGOS AGONISTAS DE LA GNRH

En 1971, por primera vez Andrew y. Schally'7", da a conocer la estructura química correcta de la hormona liberadora de las gonadotropinas (luteinizing hormone-releasing hormone), la LH-RH o GnRH. En 1977, Schally y Guillemin"70 premio Nobel por extraer y secuenciar la GnRH natural, hormona hipotalámica que controla la formación y liberación de gonadotropinas a través de la hipófisis.

GnRH

La GnRH es un decapeptido sintetizado y segregado en el citoplasma perinuclear de las neuronas del hipotálamo anterior y medio-basal, (área preóptica, núcleo paraventricular y arcuato).

Desde ese punto, y , por medio de un mecanismo de transporte activo, recorre los axones hasta ser liberado en las terminaciones cercanas a los capilares del sistema porta vascular que se dirige a la hipófisis A través del sistema porta hipotálamo hipofisario, llega a las células diana gonadotropas de la hipófisis anterior. De esta forma se evita la dispersión de la circulación general, siendo necesarias pequeñas cantidades para una acción máxima-En la hipófisis desencadena su acción uniéndose a los receptores específicos que existen sobre las membranas de las células gonadotropas, estimulando la síntesis y liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). La GnRH estimula la secreción de ambas gonadotropinas (LH y FSH) por lo que se la ha llamado también factor liberador de luteotropinas (LRF) (luteinizing hormone releasing-factor).

la liberación de GnRH es pulsátil, característica indispensable para su actividad estimuladora. Variaciones en ritmo y cantidad, dan como resultado una actividad contraria, paradójica <acción inhibitoria) . una serie de evidencias que constituyen la base de toda la interpretación de las relaciones hipotálamo-hipófisis recibieron:

1. La destrucción de las neuronas de GnRH, provoca la caída a niveles prácticamente indetectables de las gonadotropinas.
2. En estas condiciones, la administración de estrógenos, no provoca el aumento de LH, lo que demuestra la necesidad de la GnRH, al menos a un nivel permisivo para activar el "feed-back" positivo.
3. La administración de GnRH exógena continua, provoca una respuesta inmediata de elevación de FSH y LH pero de muy corta duración, a pesar de que se mantenga la perfusión. Es el llamado fenómeno de "Flare-up".
4. La administración fragmentada, a intervalos de una hora, propicia la recuperación de los niveles mantenidos de FSH y LH.
5. Si la administración es más frecuente (20 minutos), los niveles de gonadotropinas caen nuevamente, como en la administración continua.

ESTRUCTURA QUIMICA DE GNRH

La molécula del decapeptido tiene vértice en la unión 5-6. El receptor reconoce a la molécula en su conjunto, aunque parecen ser especialmente importantes para esta unión, los aminoácidos 1, 6 y 10 .

Una vez que está unida al receptor, la activación de la molécula para realizar su acción específica, parece residir en los aminoácidos 2 y 3. La rápida degradación corre a cargo de varias enzimas siendo vulnerable la unión 5-6 (glicina-leucina) que es atacada por la quimitripsina, así como la unión 3-4. Otras endopeptidasas neutras atacarían selectivamente a la unión 2-3. La piroglutamil-peptidasa ataca específicamente a la unión 1-2, y un enzima fragmentador específico (post-prolina) actúa entre 9-10 (prolina-glicina).

Vemos como la molécula GnRH es muy vulnerable, provocando la rápida degradación de los aminoácidos, por lo que su "vida media" es extremadamente corta (2-5 minutos), residiendo, precisamente, en esa vida media corta, su acción fisiológica y evitándose así el fenómeno de desensibilización, que produciría el efecto contrario.
(endocrino)

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN GONADOTROPINAS.

La disponibilidad de GnRH sintética permitió la realización de una serie de experimentos que nos clarifican los efectos de la GnRH sobre la célula hipofisaria. Inyecciones endovenosas separadas (1-2 horas) provocan la liberación de cantidades progresivamente crecientes de LH. Este fenómeno, denominado "self priming" (autocebamiento), nos demuestra que la GnRH, además de provocar la liberación de gonadotropinas, actúa directamente sobre la síntesis de las mismas. Estas acciones, tanto de síntesis como de liberación parecen estar moduladas y potenciadas por los estrógenos (Shaw y col)⁷².

Las gonadotropinas son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso, y quedan acumuladas en forma de gránulos en un primer depósito celular o de "reserva". De allí, y en un proceso llamado de "activación", potenciado por la GnRH pasan a un segundo depósito cercano a la membrana y listas para ser liberadas.

Hay, por lo tanto, tres fases: síntesis, activación y liberación en las que interviene la GnRH, pero también las tres son controladas por los estrógenos, que favorecen la síntesis y activación, pero disminuyen la sensibilidad de la membrana a la GnRH, dificultando así la liberación.

Por otra parte, los niveles de estrógenos y receptores de estrógenos en la célula gonadotropa, condicionan cualitativamente la producción de gonadotropinas: niveles bajos estimulan la síntesis de FSH, mientras niveles aumentados propician la síntesis de LH.

El mecanismo bioquímico íntimo de la acción de la GnRH sobre la célula gonadotropa tiene dos vertientes: al producirse la unión de GnRH con el receptor de membrana de la célula gonadotropa hipofisaria, se forma el complejo GnRH-receptor, y se produce una microagregación de los complejos GnRH-receptor, de tal forma que es GnRH suficiente una ocupación del 10 % de los receptores para provocar una respuesta máxima en la liberación de gonadotropinas³.

Al producirse el compuesto GnRH-receptor, se activa la movilización del calcio extracelular (Ca⁺), dando lugar a un aumento de la concentración de Ca⁺ intracelular, lo que provoca la liberación de FSH y LH por exocitosis de los gránulos de los depósitos de la membrana. Esta reacción está modulada por la calmodulina que es el receptor del Ca⁺ intracelular. Por otra parte, la activación del turn-over de fosfolípidos de membrana (fosfatidil inositol) por el complejo GnRH-receptor, provoca la activación intracelular de la proteinkinasa C, que activa la fosforilación de proteínas celulares (en el citosol), promoviendo, en último lugar, la síntesis de FSH y LH.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA DESENSIBILIZACIÓN Y REGULACIÓN REDUCTORA DE LA GnRH.

La administración crónica de un GnRH-a suprime el estradiol circulante en mayor medida que el danazol, hasta niveles similares a los de castración, por lo que los autores se refirieron a este estado como de “castración medicamentosa.

El paradójico efecto producido por los análogos sobre la liberación de gonadotropinas se produce por una regulación reductora de los receptores de la GnRH de la hipófisis y una desensibilización de las células gonadotropas.

La GnRH, como sustancia proteica que no difunde a través de la membrana lipídica, actúa sobre receptores específicos que son estructuras proteicas enclavadas en la superficie. Una vez producida la unión hormona-receptor comienzan a tener lugar una serie de fenómenos intracelulares con los que se determina la respuesta biológica efectora, en este caso, la síntesis y liberación de gonadotropinas.

El número de receptores en la superficie celular es variable y puede influirse por la abundancia de la propia GnRH ó de los estrógenos. En experimentos, se ha observado que un aumento en la cantidad de la GnRH que llega a la célula en forma de pulsos, da lugar a un incremento en la población de receptores. Los estrógenos tienen el mismo efecto y actúan de forma sinérgica con la GnRH. Sin embargo, la administración de forma continua ó la ausencia de la GnRH en el medio, disminuye considerablemente el número de receptores en la membrana. Esta capacidad de adecuar la población de receptores al nivel de estímulo es lo que se denomina “*up*” y “*down regulation*” en la literatura anglosajona. Uno de los componentes de la desensibilización es precisamente la “*down regulation*” de la población de receptores, que disminuye al 50% su presencia en la superficie celular. Esta disminución se produce por un proceso de endocitosis ó internalización. Una vez fijada la GnRH al receptor, éste experimenta una progresión lateral hacia otros receptores también ocupados formando las microagregaciones o “parches” en la membrana que se invagina formando cráteres. El proceso de invaginación se magnifica hasta formar una auténtica vesícula que pasa al interior del plasma celular.

Estas vesículas permanecen un tiempo en el interior de la célula, desintegrándose posteriormente. Algunos receptores vuelven a la superficie, mientras que otros migran con la GnRH que han fijado los lisosomas del aparato de Golgi.

Ante una continua oferta de GnRH, cantidades importantes de receptores se encuentran secuestrados en el proceso de internalización. Son muy pocos los receptores que quedan libres en la superficie para poder unirse y ejercer la función biológica.

Un segundo mecanismo es el denominado “desensibilización”. Cuando una molécula de GnRH se fija a un receptor libre, éste tiende a agruparse con el más cercano, creándose grupos de receptores activados en el proceso que hemos llamado “microagregación” y que es distinto al de la formación de vesículas antes reseñado, aunque no se sabe exactamente por qué medio se produce. Un exceso en los mecanismos de “microagregación” impide que el proceso de acoplamiento sea efectivo, impidiendo la respuesta celular. Los análogos de la GnRH favorecen los procesos de desensibilización tanto simulando un estímulo continuo mediante su resistencia a la degradación, como potenciando los procesos de internalización y neutralización, a través del incremento de su afinidad con el receptor, que favorece el tiempo de fijación y dificulta la disociación del complejo agonista-receptor.

ANÁLOGOS AGONISTAS DE LA GnRH.

Aunque la utilidad terapéutica del efecto estimulante de gonadotropina de la GnRH natural se limita a algunos síndromes hipogonadotropos, los GnRH-a, algunos de ellos con potencia 100 a 200 veces mayor que la GnRH natural, han encontrado amplia aplicación clínica en enfermedades en las que es aconsejable suprimir la función gonadal.

Durante la fase inicial de tratamiento, los agonistas de la GnRH estimulan la esteroidogénesis ovárica como se refleja por el aumento de la concentración de estradiol circulante. Después de un tiempo variable, la regulación retrógrada del eje hipófiso-ovárico hace que esta concentración disminuya, persistiendo este efecto durante todo el tratamiento.

La supresión completa del sistema hipófiso-ovárico se caracteriza por disminución en las concentraciones basales de LH y FSH circulantes, y concentraciones plasmáticas de estradiol propias de la menopausia. Los valores se recuperan tras el cese del tratamiento en el transcurso de 6 a 12 semanas.

La GnRH natural se inactiva con rapidez en la circulación sistémica por enzimas proteolíticas; su vida media es de 3 a 5 minutos tan solo y su afinidad de unión a los receptores de membrana es relativamente baja⁸⁹. Inmediatamente después de que se reveló la estructura de la GnRH natural, los químicos intentaron fabricar compuestos que tuvieran mayor actividad biológica y vida media más prolongada.

La actividad de la GnRH depende de su capacidad para fijarse al receptor de la célula gonadotropa y ésta a su vez viene condicionada por su afinidad y por el tiempo de permanencia en la circulación. El organismo se defiende de los procesos de desensibilización a través de la destrucción rápida de la molécula por las enzimas y por su eliminación renal. Por lo tanto el diseño de un análogo que pretendiera escapar de estos mecanismos naturales de defensa e inducir una castración medicamentosa debía abordarse por alguno de los siguientes caminos:

- resistencia a la degradación enzimática
- incremento de afinidad por el receptor
- incremento de la capacidad de estimulación en los mecanismos post-receptor
- resistencia a la depuración metabólica por fijación a proteínas transportadoras ó al tejido adiposo.

La mayoría de modificaciones estructurales respeten la primera mitad de la molécula, ya que no se han encontrado modificaciones que favorezcan su actividad. La primera modificación que demostró un aumento de la potencia fue la eliminación de la glicina 10 en la zona terminal y su sustitución por una etilamida unida a la prolina 9. Esta modificación aumenta 5 veces su potencia al hacerla más resistente a la degradación enzimática sin alterar su capacidad de fijación. Otra modificación importante fue la sustitución de la glicina 6 por otro D-aminoácido.

Esta modificación actúa tanto impidiendo la degradación enzimática a nivel 5-6 y 6-7 como aumentando la afinidad y la capacidad de activación a nivel del receptor a través de la consolidación de la estructura terciaria de la molécula. El carácter hidrofóbico del aminoácido sustituyente a nivel 6 es también un importante determinante de su potencia ya que los compuestos lipofílicos se fijan más fácilmente a las proteínas transportadoras.

Se han sintetizado varias sustancias siguiendo los principios antes comentados. Así, si para la sustitución en la posición 6 se utiliza D-serina, el compuesto se denomina

buserelina, 15 veces mas activa que la GnRH natural y con vida media de 75 minutos, lo que hace que el régimen terapéutico recomendado sea por vía intranasal (300mcg 3 veces al día) aunque también se utiliza con preparados depot en forma de implantes subcutáneos de 3.6 mcg.

También se utilizó la D-leucina para sustitución dando lugar a leuprorelina, compuesto 15 veces mas potente que la GnRH natural y con vida media de 180 minutos. Estos compuestos son nonapéptidos, resultado de sustituir además la glicina final sobre la molécula inicial de GnRH. Sin embargo, la nafarelina, obtenida de sustituir la glicina 6 con D-naftilamina (potencia 200 veces superior a la GnRH natural con vida media de 180 minutos) y la triptorelina, resultado de la sustitución de glicina en la posición 6 por D-triptófano <con lo que se incrementa 100 veces la potencia biológica del compuesto sobre la GnRH natural con vida media de 50 minutos) son ejemplos de compuestos en los que no se ha substituido la glicina final, esto es, son decaapéptidos. Tanto la leuprorelina, como la nafarelina ó la triptorelina, son compuestos en los que la vía de administración recomendada es intramuscular en forma de preparados depot de liberación prolongada y periodicidad mensual.

MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE EL MIOMA.

La supresión de la estereidogénesis ovárica con reducción de los estrógenos a niveles de castración constituye la base de su utilización en el tratamiento del mioma.

. Tras un momento inicial de aumento de gonadotrofinas y de secreción de E₂ (flare-up) se consigue a los 10-15 días la supresión de la estereidogénesis ovárica (E₂, testosterona) hasta cifras subclínicas mantenidas tanto tiempo como se administren los análogos²⁴. Y esto se reproduce independientemente de la indicación, del análogo agonista de la GnRH-a utilizado (leuprolide, triptorelina, buserelina, goserelina, etc.) como de las vías de administración (nasal, subcutáneo, depot I.M., implante, etc.).

En una revisión de Maheux²⁶ describe una reducción entre 39-71%, y en un 10% de los casos no responden al tratamiento. Balasch²⁷ revisa 34 trabajos sobre 610 casos con una reducción global del 50%.³⁰

PARÁMETROS QUE PUEDEN INFLUIR EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Otro dato parece claro tras la amplia experiencia ya existente: no todos los miomas responden de igual manera al tratamiento. La mayor o menor respuesta parece depender de varios parámetros:

- Tamaño del mioma. Responden mejor los de mayor tamaño no dependiendo de la edad de la paciente, siempre que sea premenopáusica, aunque quizás esta diferencia observada esté un tanto sesgada por posibles errores de medición, puesto que en un mioma pequeño, diferencias mínimas en los diámetros puede llevar a errores en el porcentaje final de reducción.
- Niveles plasmáticos de E₂• Es menor la reducción en aquellas mujeres cuyos niveles plasmáticos de E₂ son fluctuantes, o no están suficientemente suprimidos lo que sugiere en algunos casos incrementar la dosis.

- **Peso.** Íntimamente unido al párrafo anterior. Las mujeres con sobrepeso (obesidad) responden menos, tanto a la reducción del volumen del mioma como a la supresión de las menorragias, y ello probablemente debido a fluctuaciones estrogénicas por conversión periférica de andrógenos a estrógenos¹²¹ y que se escapa del control de los GnRH-a.
- **Histología del mioma.** Estructuralmente los miomas están compuestos por fibras musculares (miocitos) entrelazadas y engrosadas (componente miomatoso) y fibras colágenas (componente fibroso) en proporción variable, además del componente vascular, siendo en general mayor el componente miomatoso cuanto mayor es el tumor. Además se pueden encontrar fenómenos degenerativos como degeneración hialina, quística o calcificaciones.

La acción de los GnRH-a se centra sobre todo en el componente miomatoso, con reducción del citoplasma de las células miomatosas, lo que ocasiona que los núcleos aparezcan muy cerca y apilados, pero sin disminución del número de fibras <es una hipoplasia> sin apenas alteración del componente fibroso, con escaso infiltrado linfocítico y con escaso grado de degeneración.

Existe una relación directa entre el grado de reducción del tumor con la proporción del componente miomatoso, lo que está en relación también, de alguna forma, con el tamaño del mioma. En algunos casos, grandes tumores con amplias zonas degenerativas serían poco sensibles al tratamiento.

- **Componente vascular** Es sabido que los estrógenos tienen una acción directa sobre la vascularización uterina, que puede ser cuantificable mediante medidas con velocimetría doppler del índice de resistencia (IR) de las arterias uterinas y ováricas a lo largo del ciclo, con disminución del IR en relación con el aumento de estrógenos. Igualmente ocurre en mujeres postmenopáusicas con T.H.S. en las que se encuentra una disminución de IR por acción vasodilatadora de los estrógenos³¹. Esta misma relación, pero en sentido inverso, de vasoconstricción se encuentra tras el tratamiento con GnRH-a por la supresión estrogénica.

Se han observado importantes cambios en el componente vascular, tanto del útero como del mioma. Hay una reducción del componente vascular del mioma⁷ así como del componente vascular uterino cuantificado por el aumento del IR en arteria uterina a lo largo del tratamiento. Existe una correlación directa entre la secreción de E₂, la vasoconstricción y la reducción del mioma .

Para Shaw los hechos serían: supresión estrogénica - vasoconstricción - aumento de resistencia vascular - reducción del flujo sanguíneo - hipoplasia.

Localización del tumor. Los miomas subserosos y más aún los pediculados responderán en menos medida o incluso pueden no responder al tratamiento.

OTROS POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN.

A parte de su inmediata acción hipoestrogénica y modificación del flujo vascular, pudieran incidir otros factores aún no bien conocidos:

- Acción directa sobre el mioma. Aunque no están descritos receptores en músculo uterino y mioma, sí aparecen puntos específicos de unión para GnRH-a'3t si bien su significado no está aclarado en el momento actual.

- Repercusión en receptores. Tras tratamiento con GnRH-a junto con una importante reducción de receptores de progesterona en el mioma se demuestra un incremento en los receptores estrogénicos. Este aumento de receptores estrogénicos en ausencia de estrógeno resulta paradójico, puesto que se sabe que el mayor estímulo para la formación de receptores estrogénicos son las cifras crecientes de estrógenos. Se sugiere como explicación una posible alteración en el metabolismo del receptor así como una ausencia del freno inducido por la progesterona. Quizás este aumento de receptores estrogénicos sensibiliza al rápido crecimiento del mioma tras la supresión del tratamiento.

- Factores de crecimiento (EGF, IGF-I). La supresión o reducción intratumoral de factores de crecimiento <EGF y/o IGF-I>, como ya se ha sugerido anteriormente, podría ser un importante factor en la regresión del mioma.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Un punto de general observación en la mayoría de los autores es que la regresión máxima del mioma se produce en los primeros meses de tratamiento (de 8 a 12 semanas). La progresiva reducción posterior es tan lenta que quizás no compense los efectos secundarios indeseables que puede producir un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, si la reducción se mantiene progresiva, se puede prolongar el tratamiento hasta los 6 meses, con lo que en estos casos, se consigue un mayor porcentaje de reducción. Es por ello que, salvo en estos casos, el tratamiento no debiera sobrepasar los 3 meses, durante los cuales se produce el beneficio máximo, siempre y cuando vaya seguido de otra actitud terapéutica (histerectomía, miomectomía, ablación por histeroscopia, recuperación de la fertilidad, etc.), aunque pueden actualizarse protocolos de tratamiento a largo plazo en indicaciones precisas mediante protocolos combinados (GnRH-a más T.H.S.).

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

Desde el punto de vista anatómico la reducción del tumor obtenida oscila entre el 36 y el 86% (en algunos casos el 100%) con un valor global medio del 50%.

Desde el punto de vista funcional la mejoría es innegable con supresión de las menometrorragias y la consiguiente normalización de los parámetros hematológicos (hematocrito, hemoglobina), menor sangrado intraoperatorio, recuperación de la fertilidad en un porcentaje determinado de casos, etc.

Desde el punto de vista clínico se produce igualmente una mejoría o desaparición de la sintomatología del mioma en prácticamente todos los casos dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico, tensión abdominal, etc. La persistencia de sintomatología genital debe de hacer pensar en una patología añadida de obligada investigación.

Para optimizar la eficacia del tratamiento, el inicio del mismo debe coincidir con la fase lútea: 8 ó 10 días previos a la siguiente menstruación. Con ello conseguimos minimizar el fenómeno de *flare-up*, más marcado si se inicia en fase folicular (con posible impulso de crecimiento tumoral) y hacemos coincidir la hemorragia por privación con la fecha teórica de la menstruación. aplicar la primera dosis tras 10 días de progestágenos y seguirla de 10 días más de progestágenos. Esta administración tipo *sandwich* permite reducir al mínimo las consecuencias del *flare-up*.

En este estudio realizado se identificaron factores de riesgo claramente relacionados con las complicaciones postquirúrgicas de la histerectomía programada entre éstos, el no uso de antibiótico, la cantidad de sangrado durante el procedimiento, la presencia de anemia en el periodo prequirúrgico y el uso de tratamiento a base de análogos de GnRh y diabetes.

Este tipo de procedimiento involucra la apertura de la vagina, un órgano colonizado por bacterias, no estéril que, representa la mayor fuente de organismos responsables de complicaciones febriles postoperatorias.

En el Tracto genital femenino cada mililitro de secreción vaginal contiene de 10⁸ a 10⁹ cfu de bacterias anaerobias y de 10⁷ a 10⁸ cfu de bacterias aerobias y aerobias- anaerobias facultativas.

- La flora anaerobia está compuesta por: *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Actinomyces* y *Bifidobacterium*.
- Entre las aerobias hay *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, neiserias no patógenas, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Gardnerella vaginalis*, enterobacterias, *Acinetobacter*, *Capnocytophaga* y *Enterococcus*.
- Las candidas también colonizan la vagina en muchos casos, sobre todo las especies *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*.

El útero, la trompa y la región periovárica se encuentran en condiciones estériles en la mujer sana.

MECANISMOS DE DEFENSA:

El mantenimiento del pH gástrico es esencial para impedir el crecimiento de muchas bacterias.

La flora comensal es un factor importantísimo para evitar la infección. En primer lugar, su presencia evita el sobrecrecimiento de bacterias virulentas.

La patogenia de la infección empieza con la invasión de microorganismos de la vagina al retroperitoneo, junto con la acumulación de material necrótico, que constituye un medio ideal para el crecimiento bacteriano. Es claro, que una buena técnica quirúrgica es el pilar más importante para disminuir las complicaciones en general; en cuanto a la histerectomía, es especialmente importante la prevención de hematomas con una adecuada hemostasia. Un factor, como el cierre de la cúpula, podría eliminar la contaminación peritoneal por flora de la vagina, por un lado; pero incrementaría la probabilidad de hematomas en la cúpula por otro. Sin embargo, no se han logrado establecer diferencias con el cierre o no de la cúpula vaginal.

ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN LA PROFILAXIS QUIRÚRGICA

Estos agentes deben tener fundamentalmente cobertura para *S. aureus* y para los microorganismos del contenido cérvicovaginal en los casos de posibilidad de diseminación al sitio quirúrgico

CLASIFICACION DE LAS INTERVENCIONES QUIRURGICAS Y RIESGO DE INFECCION

LIMPIA- CONTAMINADA	-Se entra en una cavidad con microorganismos pero no hay vertido significativo, -Intervención muy traumática sobre tejidos exentos de microorganismos, -Se afecta el tracto respiratorio, digestivo (salvo colon), cavidad orofaríngea o genitourinario	5-15 % (4,9 %)	Quimioprofilaxis perioperatoria
------------------------	---	-------------------	---------------------------------

Nota: En letra negrita riesgo de infección sin profilaxis, entre paréntesis prevalencia de infección con profilaxis antibiótica en hospitales españoles, según estudio EPINE 1997

En la elección de un antimicrobiano se deberá seguir:

-El agente antiinfeccioso escogido debe ser activo frente a los posibles microorganismos que van a provocar el proceso infeccioso postquirúrgico, por ser los habituales en el territorio a intervenir y los aportados del exterior (origen endógeno y exógeno respectivamente). En general las cefalosporinas son los fármacos más empleados en profilaxis quirúrgica, debido a su espectro antibacteriano y su baja incidencia de reacciones alérgicas y efectos secundarios.

-La Cefazolina se ha mostrado útil en la mayoría de los procedimientos. Su vida media es moderadamente prolongada (1,8h) y su espectro antibacteriano incluye *S. aureus*, otros cocos gram (+) exceptuando enterococo, bacilos gram (-) comunes aerobios, y anaerobios gram (+) y (-), aunque no activo frente a *C.difficile* y *B fragilis*.

-Las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima) en general no debería usarse en profilaxis quirúrgicas, ya que presentan una menor actividad antiestafilocócica y son activas frente a bacilos gram negativos, raramente encontrados en la cirugía electiva, lo que favorece la aparición de resistencias frente a estos gérmenes.

El término infecciones del espacio quirúrgico fue escogido específicamente para incluir las infecciones postoperatorias profundas que se originan tras la cirugía y que son distintas de una infección de herida. Se han establecido tres categorías de infecciones del espacio quirúrgico: infecciones superficiales de la herida, infecciones profundas de la herida e infecciones de órganos o cavidades.

TABLA II. DEFINICIONES DE INFECCIÓN DEL ESPACIO QUIRÚRGICO*

1. Presencia de drenaje purulento

2. Drenaje líquido espontáneo a través de la herida (independientemente de si el cultivo bacteriológico de dicho líquido es positivo o no lo es)
3. Presencia de signos locales de infección (infecciones superficiales)
Presencia de signos radiológicos evidentes de infección (profundas)
4. Identificación de un absceso o cualquier tipo de infección en una re-exploración quirúrgica o radiológica invasiva.
5. El diagnóstico de infección por parte del cirujano encargado del cuidado del
Paciente

* La presencia de cualquiera de las cinco condiciones listadas basta para declarar la existencia de una infección postoperatoria del espacio quirúrgico.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS POSTOPERATORIAS COMUNES A TODO LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Infección de la herida operatoria

La infección de la herida operatoria, la tercera en importancia entre las infecciones nosocomiales, es con mucho la más frecuente de las «infecciones del espacio quirúrgico». La infección de la herida operatoria es todavía común aunque su prevalencia varía ampliamente entre centros y especialidades. Aproximadamente un 7% de todas las intervenciones abdominales se complican con una infección de herida, que puede resultar en invalidez, retraso de la cicatrización, deformidades de la piel y/o pared abdominal y la muerte. La calidad de vida del paciente, física y psicológica, también se afecta con frecuencia de manera adversa o se altera para siempre.

La infección de herida de procedimientos de tipo 1 (limpios) procede del exterior del paciente, sea de su piel o del entorno del hospital y/o su personal, y se ha tomado tradicionalmente como un indicador de calidad de la política de control de infecciones de un Por su parte las infecciones de herida en las intervenciones de tipos 2 y 3 (limpiacontaminada y contaminada) son causadas usualmente por la flora bacteriana que habita o contamina las cavidades del paciente, y aunque suelen ser mucho más graves, se les ha prestado relativamente poca atención como marcadores de calidad asistencial y epidemiológica de un servicio de cirugía

El entorno de la infección de una herida

La infección de una herida operatoria es el resultado de la interacción de tres componentes básicos: la contaminación bacteriana de la herida, la resistencia del huésped y el estado de la herida, resultado de la técnica quirúrgica. Las heridas correctamente cerradas en pacientes sanos pueden soportar la contaminación de una sorprendente cantidad de gérmenes sin desarrollar una infección.

Excepto cuando se deja un drenaje no aspirativo y cerrado, la contaminación de la herida tras el acto quirúrgico ocurre raramente. Asimismo, en ausencia de material protésico, la contaminación hematógena de la herida es muy infrecuente. La mayoría de los esfuerzos en la prevención se dirigen pues hacia la reducción de la contaminación preoperatoria y peroperatoria

Factores que predisponen a la infección de la herida operatoria

Se puede considerar la infección quirúrgica como un proceso complejo y dinámico formado por muchos eslabones, en los que intervienen no sólo los factores bacterianos sino también otros muchos ajenos a los gérmenes. El fallo de cualquiera de ellos provocará la aparición clínica de infección. Un factor de riesgo es una condición en presencia de la cual, la probabilidad de que suceda un evento indeseable es mayor que en su ausencia. Se está de acuerdo en clasificarlos en cinco grandes grupos como se expone en la tabla I:

- A. Factores por parte del germen.
- B. Factores por parte del enfermo.
- C. Factores inherentes a la intervención.
- D. Factores inherentes a la técnica quirúrgica.
- E. Factores inherentes a la hospitalización

FACTORES POR PARTE DEL GERMEN

Puede decirse que en toda herida operatoria, a pesar de las medidas de asepsia con que se realiza, hay un grado mayor o menor de contaminación bacteriana se puede decir que los dos factores principales por parte del germen en la infección de la herida son el número y la virulencia. Dentro de ellos, el único sobre el que el cirujano puede influir es el número. Lo puede hacer mediante la aplicación de una técnica aséptica y correcta quirúrgicamente según los principios de Halsted, ya que la multiplicación de los gérmenes será proporcional a las posibilidades de desarrollo in situ. Contra la virulencia de los microorganismos, lo único que puede hacer el cirujano es procurar el mejor estado fisiológico de los tejidos.

TABLA II. PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Condiciones del paciente

- Edad avanzada
- Obesidad
- Catabolismo
- Hipoproteinemia
- Falta de respuesta inmunológica preoperatoria: anergia o anergia relativa

Enfermedades pre-existentes o concomitantes

- Infecciones distantes (pulmonares, urinarias, de tejidos blandos, etc.)
- Enfermedades crónicas subyacentes (cardíacas, renales, pulmonares o metabólicas)
- Neoplasia
- Diabetes
- Shock o hemorragia importante
- Tabaquismo
- Abuso de drogas o medicamentos

Medicaciones previas o concomitantes

- Quimioterapia
- Radioterapia
- Inmunosupresión
- Corticoides
- Nutrición parenteral prolongada
- Anti-H2
- Anticoagulantes

Tipo de herida

- Quemadura
 - Heridas múltiples
 - Traumatismos múltiples
-

FACTORES POR PARTE DEL ENFERMO

El paciente constituye un factor de riesgo cuando a pesar de una correcta preparación para un procedimiento quirúrgico, a pesar de una correcta indicación, a pesar de la realización de una técnica quirúrgica impecable y de un manejo sin complicaciones de la patología a tratar, el éxito de la intervención es puesto en peligro por alteraciones orgánicas o por insuficiencia de órganos vitales.

Por parte del enfermo hay una serie de factores locales y generales, así como ciertas situaciones clínicas, que pueden facilitar por diversos mecanismos el desarrollo de la infección de la herida operatoria. Los principales son:

TABLA I. PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LAS INFECCIONES POSTOPERATORIAS

Bacterianos

- Número
- Virulencia

Del paciente

- Edad
- Obesidad
- Infección distante
- Enfermedades concomitantes: diabetes, neoplasia, desnutrición, cirrosis, etc.
- Anergia o anergia relativa

De la intervención

- Duración de la intervención
- Urgencia de la intervención
- Quirofano en el que se practica la intervención
- Necesidad de transfusiones y cantidad de sangre transfundida

De la técnica quirúrgica

- Cirujano
- Falta de asepsia estricta
- Hemostasia incorrecta
- Isquemia e hipoxia de los tejidos
- Presencia de cuerpos extraños
- Presencia de espacios muertos
- Colocación de drenaje/s

De la hospitalización

- Estancia pre-operatoria prolongada
- Cama caliente
- Salas con elevado número de enfermos
- Elevada cantidad de personal visitante
- Falta de aislamiento de los enfermos con infecciones
- Falta de asepsia al realizar las curas

Infección distante

La presencia de gérmenes patógenos en el enfermo puede contribuir al desarrollo de infección de la herida operatoria. Estas infecciones ocurren en el tracto urinario y el respiratorio con mayor frecuencia, aunque puede tratarse de infecciones gastrointestinales, cutáneas o de una septicemia. La relación entre infección distante y la infección de la herida puede explicarse por varios motivos: baja resistencia generalizada del huésped a los procesos infecciosos, la propia infección distante puede disminuir la resistencia del enfermo a una infección posterior de la herida, o bien, puede ser el resultado de una auto-contaminación de la zona quirúrgica. En un 54,9% de los casos, las bacterias que se aislaron en la herida operatoria infectada habían sido aisladas antes en el cultivo de una infección remota y distante a la herida operatoria.

La simple presencia de gérmenes patógenos en la piel del paciente antes de la intervención

puede provocar la infección de la herida. los pacientes que no tenían gérmenes patógenos en la piel se infectaron en un 12,8%, mientras que los portadores desarrollaron infección en el 18,3%.

Enfermedades concomitantes.

Enfermedades como la diabetes, alcoholismo, anemia, cirrosis, uremia, neoplasias, etc., y estados clínicos como la desnutrición, elevan la frecuencia de infecciones de la herida operatoria. Los enfermos diabéticos presentan alteraciones escleróticas de los pequeños vasos. Además, estos enfermos tienen deficiencias de la función de los neutrófilos. En algunos estudios experimentales la hiperglucemia por sí sola condujo a la reducción de la fagocitosis y a la disminución de la diapédesis y de la capacidad de los leucocitos polimorfonucleares para la destrucción intracelular de las bacterias.

El alcoholismo causa fenómenos de alteración de los mecanismos inmunitarios. Hay anomalías de la movilización y transporte de los neutrófilos hasta los focos de infección. Por otra parte, se produce una disminución de la actividad del complemento. La desnutrición eleva la frecuencia de infección al haber trastornos de las defensas del huésped por deficiencia de proteínas. La desnutrición fue uno de los factores principales en el desarrollo de infecciones de la herida. Han comprobado cómo los pacientes sometidos a cirugía con depleción proteica (pérdida media del 39% de las proteínas) tuvieron un postoperatorio con más complicaciones sépticas mayores y mayor duración de la estancia en el hospital. Cifras de albúmina sérica por debajo de 3 g%, se acompañan de un incremento de las infecciones postoperatorias. Los pacientes con cifras de albúmina inferiores a 29 g/l desarrollaron complicaciones postoperatorias en el 60% frente al 22% en los enfermos con valores normales ($p < 0,05$). Por otra parte, la desnutrición puede favorecer los mecanismos de translocación bacteriana a nivel de la mucosa intestinal y aumentar así las posibilidades de infección.

Otro problema asociado a la desnutrición es la presencia de cifras altas de hierro en sangre. La transferrina se satura de hierro, y al permanecer éste disponible para las bacterias, facilita el desarrollo y crecimiento de las mismas y, como consecuencia, la persistencia de la infección.

Justificación:

El estudio fue desarrollado pensando en la existencia de factores asociados a morbilidad que no pueden cambiarse como por ejemplo la edad, pero también factores asociados que pueden modificarse y prevenirse para así disminuir las complicaciones posteriores a una cirugía, el tiempo de hospitalización y el mejor pronóstico para las pacientes y con esto también disminuirá el costo por paciente para la institución.

Objetivo:

Identificar los factores asociados a las complicaciones posteriores a una histerectomía vaginal o abdominal programada en un hospital de segundo nivel para trabajar en disminuirlos.

Material y métodos:

Se tomaron 224 expedientes al azar de pacientes PO de histerectomía en el periodo de 2007 al 2009 . la muestra se realizó por conveniencia , los expedientes fueron solicitados al archivo del hospital y se analizaron en el periodo de 2007 al 2009

Diseño:

Es un estudio transversal analítico, retrolectivo.

Lugar:

Hospital " Dario Fernandez Fierro". Departamento de Ginecologia.

Aspectos éticos

Para el desarrollo de este estudio se tomaron en cuenta los lineamientos propuestos por la Declaración de Helsinki de la asociación Médica Mundial , la que considera los puntos:

1. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, y la salud, la intimidad, y la dignidad del ser humano
2. Para tomar parte de un proyecto de investigación los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
3. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.
4. En toda investigación en seres humanos cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos y métodos, fuentes de financiamiento posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.
5. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador esta obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados, se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben de estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta declaración no deben de ser aceptados para su publicación.

Además se tomaron en cuenta los principios de Código de Nuremberg relacionados al consentimiento voluntario y la libertad de decidir la participación en el estudio. Además de ser de su conocimiento la naturaleza, duración y objetivos del estudio; los métodos y procedimientos de cómo se llevo a cabo.ⁱ

Finalmente se siguieron las recomendaciones hechas por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud.

Resultados

La muestra se integro por 224 mujeres, con una edad comprendida entre los 31 y 90 años de edad, con un promedio de edad de 48.25 años y una desviación estándar de 8.95. Para fines de análisis de riesgo la edad se dicotomizo en mayores y menores de 50 años. En el que se identificó que 87.9% (197) fueron menores de 50 años y 9.8% (22) fueron mayores de 50 años.

De las pacientes atendidas se identificó que 12.5 tuvieron diabetes mellitus.

Con respecto a la estancia hospitalaria se clasificó a las pacientes con una estancia mayor o menor de las 48 horas, se identificó que el 47.8% (107) estuvo mas de 48 horas hospitalizadas y el 52. 2% (117) menos de 48 horas.

Las características de ingreso de las pacientes fueron las siguientes: al 75% de ellas se realizó histerectomia, previo a la cirugía solo 11.2% tomaron antibióticos, 11.6% usaron análogos de GnRH. Después de la cirugía a 93.8% se les medico con antibiótico.

Dentro de las complicaciones que se diagnosticaron, 2.2% presentaron fiebre, 2.2 infección pélvica, 4% presentaron accidentes uréter-vejiga, 12.5 presentaron anemia y 8% se diagnosticaron con granuloma.

Cuadro 1

Característica	Presencia (%)	Ausencia (%)
Diabetes mellitus	28 (12.5)	196 (87.5)
Miomatosis uterina	168 (75)	56 (25)
Uso de antibioticos	25 (11.2)	199 (88.8)
Uso de análogos de GnRH	26 (11.6)	198 (88.3)
Uso de antibióticos posoperatorios inmediatos	210 (93.8)	14 (6.3)
Fiebre posoperatoria	5 (2.2)	219 (97.8)
Infección pélvica	5 (2.2)	219 (97.8)
Accidentes uréter vejiga	9 (4)	215 (96)
Anemia	28 (12.5)	196 (87.5)
Presencia de granuloma	18 (8)	206 (92)

Con respecto al sangrado posoperatorio, se identificó un intervalo de 100 ml hasta los 2500, con un promedio de 517 ml y una DE de 355 ml. Esta variable se dicotomizo para identificar el riesgo de hemorragia, tomando como criterio para definir el riesgo la pérdida de 500 ml de sangre, se identificó que el 35.3% (79) presentaron perdidas de sangre mayores a 500 ml y el 64.7% (145) perdieron menos de 500 ml.

Edad dicotomizada considerando a las menores de 50 años como riesgo

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	menores de 50 años	197	87.9	90.0	90.0
	mayores de 50 años	22	9.8	10.0	100.0
	Total	219	97.8	100.0	
Missing	System	5	2.2		
	Total	224	100.0		

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid si	26	11.6	11.6	11.6
no	197	87.9	87.9	99.6
4	1	.4	.4	100.0
Total	224	100.0	100.0	

Con respecto a la relación de las pacientes previo a la realización de la cirugía, se identificó, que 22 de la pacientes tomaron algún antibiótico, mientras que 146 no recibieron nada.

t

		Histerectomía		Total
		Presencia	Ausencia	
Uso de antibioticos	Si	22	3	25
	No	146	53	199
Total		168	56	224

Con respecto al consumo de análogos de GnRH se identificó que 26 de las pacientes lo usaban, mientras que 142 no.

Crosstab

Count

		Miomatosis uterina		Total
		Presencia	Ausencia	
Análogos de GnRH	si	26	0	26
	no	142	56	198
Total		168	56	224

La relación de las pacientes a las que se les medicó con antibiótico después de la cirugía fue la siguiente: 160 pacientes a las que se les realizó miomatosis uterina fueron medicadas con antibiótico, mientras que 8 de ellas no.

Crosstab

Count

		Histerectomía		Total
		Presencia	Ausencia	
Uso de antibioticos posoperatorios inmeditaos	si	160	50	210
	no	8	6	14
Total		168	56	224

Con respecto a la relación de tener como complicación la presencia de fiebre posoperatoria se identificó que 4 pacientes a las que se les realizó histerectomía presentaron fiebre, sin embargo, pese a que se identificó un riesgo de 1.34 este no fue estadísticamente significativo ($p= 0.06$).

Crosstab

Count

		Histerectomía		Total
		Presencia	Ausencia	
Fiebre posoperatoria inmediata	si	4	1	5
	no	164	55	219
Total		168	56	224

Al asociar la presencia de infección pélvica con la realización de histerectomía , se identificó que 5 de las pacientes presentaron infección pélvica, con un riesgo de 1.34 sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p=0.43$).

Crosstab

Count

		Histerectomía		Total
		Presencia	Ausencia	
Infección pélvica	si	5	0	5
	no	163	56	219
Total		168	56	224

Con respecto a los accidentes uréter vejiga se identificó que a las pacientes a las que se les realizó histerectoima 7 de ellas presentaron infección pélvica con un riesgo de 1.17 sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p=0.84$)

		Histerectomía		Total
		Presencia	Ausencia	
Accidentes ureter vejiga	si	7	2	9
	no	161	54	215
Total		168	56	224

Con respecto a la presencia de anemia se identificó que a las pacientes a las que se les realizó la cirugía de Histerectomía 17 de ellas presentaron anemia, sin embargo no existió asociación.

		Histerectomía		Total
		Presencia	Ausencia	
Anemia	si	17	11	28
	no	151	45	196
Total		168	56	224

Con respecto a la Histerectomía y la relación con la diabetes, se identificó que 17 de ellas la padecían sin embargo no se encontró asociación con el riesgo de Histerectomía ,

Crosstab

Count

	Histerectomía		Total
	Presencia	Ausencia	
Diabetes mellituis si	17	11	28
" no	151	45	196
Total	168	56	224

Al asociar la presencia de Histerectomía con la presencia de granuloma, se identificó asociación de 1.37 (IC_{95%} 1.26 -1.29, $p=0.02$).

Crosstab

Count

	Histerectomía		Total
	Presencia	Ausencia	
Granuloma si	18	0	18
no	150	56	206
Total	168	56	224

Con respecto al riesgo de estar mas de 48 horas en el hospital e Histerectomía se identificó que 87 de las pacientes Post Operadas de Histerectomia pasaron mas de 48 horas con un riesgo de 1.93 (IC_{95%} 1.03 – 3.61, $p=0.05$).

Crosstab

Count

		Histerectomía		Total
		Presencia	Ausencia	
Estancia hospitalaria	mayor a 48 horas	87	20	107
	menor a 48 horas	81	36	117
Total		168	56	224

Con respecto al riesgo de hemorragia mayor a 500 ml y la realización de Histerectomía , se identificó que 60 pacientes presentaron hemorragia mayor a 500 ml, sin embargo no existió asociación ni diferencias en los que perdieron menos sangre.

Crosstab

Count

		Histerectomía		Total
		Presencia	Ausencia	
Riesgo de hemorragía con perdida mayor a 500 ml	0	60	19	79
	1	108	37	145
Total		168	56	224

La edad resulto ser un indicador de riesgo para cursar con Miomatosis Uterina se identificó que las pacientes menos de 50 años tienen un riesgo de 53.54 veces de presentar este evento (IC_{95%} 11.9 – 240.7, $p=0.000$)

Crosstab

Count

		Miomatosis uterina		Total
		Presencia	Ausencia	
edad dicotomizada considerando a las menores de 50 años como riesgo	menores de 50 años	166	31	197
	mayores de 50 años	2	20	22
Total		168	51	219

En cuanto a la relación de la uso de análogos y el riesgo de hemorragia mayor a 500 ml se identificó como factor de protección (0.96) sin embargo la asociación no fue estadísticamente significativa (IC_{95%} 0.41 – 2.28, $p=0.88$).

Riesgo de hemorragía con perdida mayor a 500 ml * Análogos de GnRH Crosstabulation

Count

		Análogos de GnRH		Total
		si	no	
Riesgo de hemorragía con perdida mayor a 500 ml	0	9	70	79
	1	17	128	145
Total		26	198	224

Se tomaron 224 expedientes de pacientes histerectomizadas del año 2007 al 2009 con una edad cumplida de 31 a 90 años tomando factores asociados a morbilidad posquirúrgica como son edad, diagnóstico prequirúrgico, diabetes, hemoglobina previa a la cirugía, el uso de tratamientos previos a la cirugía con antibióticos o análogos de GnRh, observando la relación de estos factores con la presencia de complicaciones durante o después de la cirugía.

Las complicaciones de la histerectomía pueden diagnosticarse durante la operación o después de ella. En el hospital Darío Fernández se halló una tasa global de complicaciones del 14% pero las complicaciones graves que requieren reoperación o que generan incapacidad prolongada son relativamente infrecuentes hallando de los 224 pacientes 3 infecciones pélvicas y 8 casos de accidentes a uréter o vejiga. Presentando el sangrado mayor durante la histerectomía de 2500ml en una paciente y el menor de 100ml con una media de 500ml,

Se ha demostrado en forma consistente que varios factores como la mayor edad, las enfermedades médicas, y las neoplasias están relacionados con un mayor riesgo de complicaciones de la histerectomía. Y estas entidades superan el control del cirujano ginecólogo, pero deben considerarse en la relación riesgo: beneficio y se deben hacer todos los esfuerzos posibles para que la paciente llegue a la cirugía con el mejor estado que se pueda lograr sin embargo la presencia de infecciones previas a la cirugía y anemia, son factores de riesgo importantes en la morbilidad poshisterectomía, los cuales pueden ser modificados y prevenidos preoperatoriamente.

BIBLIOGRAFIA :

1. Complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal. FRANCISCO ALVAREZ LERMA
Servicio de Medicina Intensiva, Profesor Asociado de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona, Hospital Universitario del Mar, Barcelona.
2. Epidemiología y etiología quirúrgicas las complicaciones infecciosas postoperatorias .J. Sancho Insenser. *Capitulo 1, Servicio de Medicina Intensiva, Profesor Asociado de*
3. *Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona, Hospital Universitario del Mar, Barcelona*
universidad complutense de Madrid facultad de medicina mioma uterino: aproximación a un tratamiento médico eficaz con análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias tesis doctoral Autor: Director: Gonzalo Folguera Valle Prof. J. M. Bajo Arenas MADRID 1995.
4. Rev Cubana Obstet Ginecol 2001;27(1):28-33 Hospital Provincial Ginecoobstétrico Docente "Mártires de Playa Girón" USO PROFILÁCTICO DE ANTIBIÓTICOS EN LA HISTERECTOMÍA ABDOMINAL . Dr. Carlos Pérez Velázquez,¹ Dra. Mabel García Román² y Dr. Arturo Pérez de Villa Amil³
5. *Tratamiento combinado con análogos de GrRH y GH. L. Castro-Feijóo, C. Quinteiro, J. Campbell, P. Cabanas, T. Arévalo, J. Barreiro y M. Pompo, Unidad de endocrinología Pediátrica, crecimiento y adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela..*
6. Rev Cubana Obstet Ginecol 2001;27(1):28-33 Hospital Provincial Ginecoobstétrico Docente "Mártires de Playa Girón" Uso profiláctico de antibióticos en la histerectomía abdominal , Dr. Carlos Pérez Velázquez,¹ Dra. Mabel García Román² y Dr. Arturo Pérez de Villa Amil
7. Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intra-operative first dose. Bates T, Siller G, Crathern BC, Bradley SP, Zlotnik RD, Couch C, James RD, Kaye CM. William Harvey Hospital, Ashford, Kent,
8. análisis clínico y económico de la histerectomía abdominal versus la histerectomía vaginal en el hospital clínico de la universidad de Chile. revisión Hugo Salinas P.1, Jorge Pastén M.1, Benjamín Naranjo D.1, Sergio Carmona G.2, Beatriz , Retamales M.a, Gonzalo Díaz V.a, Lenka Franulic C.a Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. 2Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. aInternos, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.
9. Análisis clínico y económico de la histerectomía abdominal versus la histerectomía vaginal en el hospital clínico de la universidad de Chile. revisión, Hugo Salinas P.1, Jorge Pastén M.1, Benjamín Naranjo D.1, Sergio Carmona G.2, Beatriz Retamales M.a, Gonzalo Díaz V.a, Lenka Franulic C.a 1Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. 2Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. aInternos, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.
10. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Joaquín Albarrán" Profilaxis antibiótica en histerectomía abdominal y vaginal Dr. Joaquín Hernández Torres,¹ Dr. Gilberto Pardo Gómez² y Dra. Isabel C. Acosta Guedes¹ ,Especialista de I Grado en Cirugía General. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Titular.
11. RFM v.30 n.1 Caracas jun. 2007 HISTERECTOMÍA VAGINAL EN AUSENCIA DE HISTEROCELE, Angel Luis Millan Rojas¹, Ana Teresa Serrao¹ Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología Venezuela. Adjunto del Servicio de Ginecología. Hospital Universitario de Caracas. Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología Venezuela. Hospital de Clínicas Caracas

-
12. Ginecología 8va edición, editorial Masson, año 2003, J.González- Merlo, J.Gonzalez Bosquet, E.Gonzalez Bosquet, Patología benigna del cuerpo uterino.
 13. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad Leon Speroff , Marc A. Fritz, 7ma edición
Wolters Kluwer, 2007.
 14. ⁱ The Nuremberg Code (1947) Permissible Medical Experiments. Disponible en:
<http://www.cirp.org/library/ethics/nuremberg/>